

Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse

Sophie Brunner-Ziegler, Barbara Fröschl,
Cora Hiebinger, Alice Wimmer, Johannes Zsifkovits

**Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland**

**Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern
in der Dialyse**

**Sophie Brunner-Ziegler¹
Barbara Fröschl²
Cora Hiebinger²
Alice Wimmer²
Johannes Zsifkovits²**

¹Medizinische Universität Wien

²Gesundheit Österreich GmbH

Wir bitten um Beachtung

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI (www.dimdi.de – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Literaturlauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA@DIMDI
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln
Tel: +49 221 4724-525
Fax: +49 2214724-340
E-Mail: dahta@dimdi.de
www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 83
ISSN: 1864-9645
1. Auflage 2009
DOI: 10.3205/hta000070L
URN: urn:nbn:de:0183-hta000070L1

INHALTSVERZEICHNIS

1	Verzeichnisse	V
1.1	Tabellenverzeichnis	V
1.2	Abbildungsverzeichnis	VI
1.3	Abkürzungsverzeichnis	VI
1.4	Glossar	IX
2	Zusammenfassung	1
3	Abstract	2
4	Kurzfassung	3
4.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	3
4.2	Wissenschaftlicher Hintergrund	3
4.3	Forschungsfragen	4
4.4	Methodik.....	4
4.5	Ergebnisse	4
4.6	Diskussion	7
4.7	Schlussfolgerung/Empfehlung	8
5	Summary	10
5.1	Health political background	10
5.2	Scientific background	10
5.3	Research questions	11
5.4	Methods.....	11
5.5	Results	11
5.6	Discussion	13
5.7	Conclusions/recommendations	15
6	Hauptdokument	16
6.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	16
6.2	Wissenschaftlicher Hintergrund	16
6.2.1	Chronische Niereninsuffizienz	16
6.2.1.1	Epidemiologie	17
6.2.1.2	Mortalität bei Niereninsuffizienz	17
6.2.1.3	Nierenersatztherapie	17
6.2.2	Mineralhaushalt bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	18
6.2.2.1	Phosphat- und Kalziumhaushalt bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	18
6.2.2.2	Phosphat- und Kalziumhaushalt beim Dialysepatienten	19
6.2.2.3	K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) Guidelines	19
6.2.2.4	Therapieoptionen der Hyperphosphatämie	19
6.2.2.4.1	Phosphatbinder	20
6.2.2.5	Effektivitätskriterien in Studien zu chronischer Niereninsuffizienz	21
6.2.2.6	Therapieoptionen des sekundären Hyperparathyreoidismus	21
6.2.2.6.1	Verlängerung der Dialyse.....	21
6.2.2.6.2	Vitamin D.....	21
6.2.2.6.3	Kalzimimetika	21
6.2.2.6.4	Transplantation.....	22
6.3	Ökonomischer Hintergrund	22
6.4	Forschungsfragen	23
6.5	Methodik.....	23

6.5.1	Literatursuche	23
6.5.2	Selektionskriterien	24
6.5.2.1	Erstselektion	24
6.5.2.2	Zweitselektion	25
6.5.2.2.1	Medizinische Volltexte	25
6.5.2.2.2	Ökonomische Volltexte	26
6.5.2.2.3	Volltexte zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten	27
6.5.3	Bewertung der Studienqualität	27
6.5.3.1	Medizinische Volltexte	27
6.5.3.2	Ökonomische Volltexte	28
6.5.4	Datenauswertung und Datensynthese	29
6.5.4.1.1	Medizinische Volltexte	29
6.5.4.1.2	Ökonomische Volltexte	29
6.5.4.1.3	Volltexte zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten	29
6.6	Ergebnisse	29
6.6.1	Ergebnisse der Literaturrecherche und -selektion	29
6.6.1.1	Ergebnisse der Erstselektion	30
6.6.1.2	Ergebnisse der Zweitselektion	30
6.6.1.3	Ergebnisse der Handsuche	31
6.6.2	Hauptergebnisse	31
6.6.2.1	Ergebnisse der medizinischen Bewertung	31
6.6.2.1.1	Systematische Übersichtsarbeit zur Effektivität von Phosphatbindern (vgl. Tabelle 16: Tonelli et al. 2007)	32
6.6.2.1.2	Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Mortalität	33
6.6.2.1.3	Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Knochenstoffwechsel	36
6.6.2.1.4	Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Gefäßverkalkungen	42
6.6.2.2	Zusammenfassung und Bewertung der Studienergebnisse	50
6.6.2.3	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland	52
6.6.2.4	Ergebnisse der ökonomischen Bewertung	52
6.6.2.4.1	Ergebnisse der ökonomischen Studien zu Sevelamer	53
6.6.2.4.2	Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Studie zu Lanthan-karbonat (LK)	56
6.6.2.5	Ergebnisse ethischer und sozialer Aspekte	57
6.6.2.6	Ergebnisse juristischer Aspekte	59
6.7	Diskussion	60
6.7.1	Diskussion der medizinischen Ergebnisse	60
6.7.2	Diskussion der ökonomischen Ergebnisse	64
6.7.3	Diskussion der ethischen, sozialen und juristischen Aspekte	65
6.8	Schlussfolgerung/Empfehlung	65
7	Literaturverzeichnis	67
8	Anhang	72
8.1	Schlagworte	72
8.2	Datenbanken	73
8.3	Suchstrategie	74
8.4	Tabellen zu den medizinischen Ergebnissen	80
8.4.1	Systematische Übersichtsarbeiten	80
8.4.2	Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Mortalität	80
8.4.3	Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Knochenerkrankungen	83
8.4.4	Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Gefäßverkalkungen	88
8.5	Tabellen zu den ökonomischen Ergebnissen	98

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach K/DOQI	17
Tabelle 2: Direkte Krankheitskosten für Niereninsuffizienz in Deutschland nach Alter in Mio. Euro ..	22
Tabelle 3: Verordnungen von Phosphatbindern 2007: DDD, mittlere Kosten je DDD und Änderung gegenüber 2006	22
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen	24
Tabelle 5: Kriterien zur Selektion der medizinischen Volltexte	26
Tabelle 6: Kriterien zur Selektion der ökonomischen Volltexte	27
Tabelle 7: Publikationen zu klinischen Studien mit wiederkehrenden Patientengruppen	31
Tabelle 8: Übersicht zu den Primärstudien zu Mortalität	33
Tabelle 9: Übersicht zu den Primärstudien zu Knochenstoffwechsel	36
Tabelle 10: Übersicht zu den Primärstudien zu Gefäßverkalkungen	42
Tabelle 11: Bewertung der Studienergebnisse der im vorliegenden HTA-Bericht eingeschlossenen Studien nach Tonelli et al. 2007	51
Tabelle 12: Literatur für die ökonomische Bewertung	52
Tabelle 13: Zusammenfassung der ökonomischen Studien zu Sevelamer	56
Tabelle 14: Volltexte, die ethische und soziale Aspekte behandeln	57
Tabelle 15: Volltexte, die juristische Aspekte behandeln	59
Tabelle 16: Suchstrategie in den Datenbanken	74
Tabelle 17: Tonelli et al. 2007	80
Tabelle 18: Suki et al. 2008	80
Tabelle 19: Block et al. 2007	82
Tabelle 20: Bewertung der Studienqualität von Studien zur Effektivität hinsichtlich Mortalität	83
Tabelle 21: Ferreira et al. 2008	83
Tabelle 22: Freemont et al. 2005	85
Tabelle 23: D'Haese et al. 2003	86
Tabelle 24: Bewertung der Studienqualität von Studien zur Effektivität hinsichtlich Knochenstoffwechsel	88
Tabelle 25: Chertow et al. 2002	88
Tabelle 26: Chertow et al. 2003	90
Tabelle 27: Block et al. 2005	92
Tabelle 28: Raggi et al. 2004	93
Tabelle 29: Braun et al. 2004	94
Tabelle 30: Asmus et al. 2005	96
Tabelle 31: Bewertung der Studienqualität von Studien zur Effektivität hinsichtlich Gefäßverkalkungen	97
Tabelle 32: Manns et al. 2004	98
Tabelle 33: Manns et al. 2006	99
Tabelle 34: Manns et al. 2007	100
Tabelle 35: Huybrechts et al. 2005	101
Tabelle 36: Brennan et al. 2007	102
Tabelle 37: Tabelle zur Qualitätsbewertung für die ökonomischen Studien	103
Tabelle 38: In der Zweitselektion ausgeschlossene Literatur, nach Ausschlussgrund sortiert	104

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Selektionsprozesses in der Superbase	24
Abbildung 2: Darstellung des Selektionsprozesses	30

1.3 Abkürzungsverzeichnis

ABD bzw. AKE	Adynamic bone disease, dt.: adynamische Knochenerkrankung
Acf	Aktivierungsfrequenz
ADE	Adverse drug event
AENEAS	Anwenderfreundliche Evaluation in der Nephrologie zu Entzündung, Anämie und sekundärem Hyperparathyreoidismus (Datenbank)
BFR	Bone formation rate, dt.: Knochenbildungsrate
BS	Bone surface; dt.: Knochenoberfläche
BSAP	Bone specific alkaline phosphatase; dt.: knochenspezifische alkalische Phosphatase
BTU	Bone turnover, dt.: Knochenturnover
Ca	Kalzium
CaA	Kalziumazetat
CAD	Canadian dollar, dt.: Kanadischer Dollar
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
CaK	Kalziumkarbonat
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis, dt.: kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CARE	Calcium acetate renagel evaluation, dt.: Kalziumazetat-Renagel-Evaluierung
CCPD	Continuous cyclic peritoneal dialysis, dt.: kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse
CEAPIR	European Kidney Patients' Federation, dt.: Europäischer Verband der Nierenpatienten
CKD	Chronic kidney disease, dt.: chronische Nierenerkrankung
CKD-BMD	Chronic kidney disease-bone mineral disorder, dt.: chronische nierensuffizienzbedingte Knochenstoffwechselstörung
CORR	Canadian Organ Replacement Registry
CREED	Cardiovascular risk extended evaluation in dialysis, dt.: erweiterte Evaluierung des kardiovaskulären Risikos in der Dialyse (Studie)
CRP	C-reaktives Protein
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DCI	Dialysis Clinic Incorporated
DCOR	Dialysis Clinical Outcomes Revisited (Studie)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

DDD	Defined daily dose, dt.: verordnete Tagesdosis
EBT	Electron beam tomography, dt.: Elektronenstrahltomografie zur Untersuchung der Herzkranzgefäße
EBCT	Electron beam computed tomography; dt.: Elektronenstrahl-Computertomografie
ERA EDTA	European Dialysis and Transplant Association, dt.: Europäische Gesellschaft für Dialyse und Transplantation
ESP	Eurotransplant Senior Program
ESRD	End-stage renal disease, dt.: terminale Niereninsuffizienz
EU	European Union; dt.: Europäische Union
EuD	Europäischer Durchschnitt
GFR	Glomerular filtration rate; dt.: glomeruläre Filtrationsrate
GMK	Gesundheitsministerkonferenz
GBP	Britisches Pfund
HDL	High density lipoprotein, dt.: Lipoprotein hoher Dichte
HPBD bzw. HPKE	Hyperparathyroid bone disease, dt.: hyperparathyroide Knochenerkrankung
hsCRP	High-sensitive C-reactive protein; dt.: hoch spezifisches C-reaktives Protein
HTA	Health Technology Assessment
HTh	Hyperparathyreoidismus
HU	Hounsfield unit; dt.: Hounsfield Einheit
IPD	Intermittierende Peritonealdialyse
iPTH	Intact parathyroid hormone, dt.: intaktes Parathyreoidhormon
ITT	Intention-to-treat
J/J.	Jahr
K. A.	Keine Angaben
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, dt.: Initiative für Ergebnisqualität in Nierenerkrankungen
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low density lipoprotein, dt.: Lipoprotein niedriger Dichte
LK	Lanthankarbonat
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MLT	Mineralisierungsverzögerung
mROD	Mixed renal osteodystrophy, dt.: gemischte renale Osteodystrophie
MUO	Mixed uremic osteodystrophy, dt.: gemischte urämische Osteodystrophie
NDDM	Non insulin dependent diabetes mellitus

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichns

NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey; dt.: Nationale Gesundheits- und Ernährungserfassung
Norm	Normal
OcS	Osteoklastenoberfläche
OM	Osteomalazie
OS	Osteoidoberfläche
P	Phosphat
P-Binder	Phosphatbinder
PSH	Periarthropathia humeroscapularis, Sammelbezeichnung für alle degenerativen Veränderungen des subacromialen Raumes
PTH	Parathyreoidhormon
QALY	Quality adjusted life year, dt.: qualitätsbereinigtes Lebensjahr
QUORUM	Quality of Reporting of Meta-analyses, dt.: Berichtsqualität von Metaanalysen
RCT	Randomized controlled trial, dt.: randomisierte kontrollierte Studie
SA	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SH	Sevelamer-Hydrochlorid
SI	Système International d'unités, dt.: Internationales Einheitensystem
TTG	Treat-to-goal (Studie)
T2DM	Type 2 Diabetes mellitus, dt.: Diabetes mellitus Typ 2
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis
UK	United Kingdom, dt.: Vereinigtes Königreich
US	Amerikanisch
USA	United States of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika
USD	Amerikanischer Dollar
UV	Ultraviolett
4-D-Studie	Determination of cardiovascular endpoints in Non insulin dependent diabetes mellitus [NIDDM] Dialysis patients (Die Deutsche Diabetes-Dialyse-Studie)

1.4 Glossar

Adynamische Knochenerkrankung (ABD)	Skelettveränderungen, resultierend aus einer verminderten Knochenumbaurate, die eng mit der Serumkonzentration des intakten Parathyreoidhormones korreliert.
Agatston-Score	Einheitsloses Maß zur Quantifizierung der Kalzifizierung der Koronararterien und Aorta mittels Elektronenstrahltomografie. Der Score ist nach oben hin unlimitiert. Werte > 400 bezeichnen den Zustand einer schweren Kalzifizierung.
Budget-Auswirkungs-Analyse (Budget-Impact-Analysis)	Bietet die Möglichkeit, die gesamten Kosten einer Intervention, einer neuen Therapie oder eines neuen Arzneimittels für die jeweilige Zielgruppe abzuschätzen. Sie verringert die Gesamtkostenunsicherheit und erlaubt, den Einfluss eines neuen Präparats, Geräts oder einer Therapie auf das Budget der Kostenträger abzubilden.
Compliance	Begriff für das kooperative Verhalten des Patienten im Rahmen der Therapie. Der Begriff kann auch als Therapietreue übersetzt werden.
Diskrete Eventsimulation	Simulationsmethode, bei der pro Zeitintervall im Gegensatz zur kontinuierlichen Simulation nur endlich viele Zustandsveränderungen betrachtet werden
Electron Beam Tomography-Score (EBT-Score)	Masseinheit der Ergebnisse der Untersuchungen mittels Elektronenstrahl-Computertomografie
Elektronenstrahl-Computertomografie	Im Gegensatz zur konventionellen Computertomografie werden bei der Elektronenstrahl-Computertomografie die Schichtaufnahmen ohne mechanische Bauteile akquiriert. Dieses Konstruktionsprinzip erlaubt es, bis zu acht Schichthöhen eines anatomischen Bereichs in 100 ms Intervallen ohne Tischbewegung abzutasten. Diese Methode wird unter anderem zum Nachweis und zur Quantifizierung von Koronarkalzifikationen eingesetzt. Die Strahlenbelastung ist jedoch um einiges höher als bei der konventionellen Methode.
Gemischte urämische Osteodystrophie (MUO)	Skelettkomplikationen infolge der Veränderungne des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels bei Dialysepatienten, bzw. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.
Hyperparathyroide Knochenerkrankung (HPBD bzw. HPKE)	Knochenerkrankung aufgrund einer Überfunktion der Nebenschilddrüse.
Intaktes Parathyreoidhormon (iPTH)	Das Parathyreoidhormon wird in seiner korrekten Bezeichnung Parathyreoidhormon (PTH) intakt genannt, da dieses Hormon als intaktes Peptid sezerniert wird.
Intimale Verkalkung	Verkalkung der Intima, der innersten Schicht der Arteriengefäßwand.

Fortsetzung: Glossar

Kosten-Minimierungs-Analyse	Ein Spezialfall der Kosten-Wirksamkeits-Analyse; vergleicht die Kosten in monetären und den Nutzen in nicht-monetären Einheiten. Der Unterschied zur Kosten-Wirksamkeits-Analyse besteht darin, dass die betrachteten Alternativen eine identische nachgewiesene Wirksamkeit besitzen. Ermittelt bei gleicher Wirksamkeit die kostengünstigere Maßnahme.
Kosten-Nutzwert-Analyse	Wie bei der Kosten-Wirksamkeits-Analyse werden bei der Kosten-Nutzwert-Analyse die Kosten in monetären Einheiten dem Nutzen in nicht-monetären Einheiten (qualitätsbereinigtes Lebensjahr) gegenübergestellt. Daher werden beide Analysearten oft unter dem Begriff Kosten-Wirksamkeits-Analyse zusammengefasst.
Kosten-Wirksamkeits-Analyse	Es werden die Kosten in monetären Einheiten dem Nutzen in nicht-monetären Einheiten gegenübergestellt (auch Kosten-Effektivitäts-Analyse genannt). Um nichtmonetäre Einheiten darzustellen, kommen je nach Einsatzgebiet verschiedene Ansätze (gerettete Leben, gewonnene Lebensjahre ...) zur Anwendung.
Markov-Modell	Mathematisches Modell, das analytische Strukturen beinhaltet, die die Hauptcharakteristika von Krankheiten darstellen. Diese Art von Modellen wird in der Gesundheitsökonomie oft angewandt und eignet sich besonders zur Darstellung von Krankheiten mit sich wiederholenden Ereignissen.
Mediale Verkalkung	Verkalkung der Media, der mittleren Schicht der Arteriengefäßwand.
Metabolische Azidose	Störung im Säure-Basen-Haushalt mit Abfall des arteriellen pH-Werts unter 7,36.
Pathway-Modell	Mögliche Form der Darstellung eines Krankheitsverlaufs oder Krankenhausaufenthalts. Wird oft im Zusammenhang mit Markov-Modellen verwendet.
Prädialyse	Stadium der Nierensinsuffizienz, in dem noch keine regelmässige Dialysesitzung notwendig ist.
Qualitätsbereinigtes Lebensjahr (quality adjusted life-year, QALY)	Kennzahl für die Bewertung eines Lebensjahres in Relation zur Gesundheit. Bewertet wird die Lebensqualität auf einer Skala von 0 bis 1 (Tod bis bestmöglicher Gesundheitszustand).
Querschnittanalyse (Cross-Sectional-Analysis)	Messungen an verschiedenen Elementen (z. B. Kosten für unterschiedliche Präparate) zum gleichen Zeitpunkt.
QUORUM-Statement	Das QUORUM-Statement wurde entwickelt, um die Qualität der Berichterstattung von Metaanalysen randomisierter, klinischer Studien (RCT) zu verbessern. Es besteht aus einer Checkliste (mit Empfehlungen zur adäquaten Darstellung der Ergebnisse einer Metaanalyse) und einem Flussdiagramm, das die Anzahl der gefundenen, ein- und ausgeschlossenen RCT sowie die Gründe für einen Ausschluss angibt.

Fortsetzung: Glossar

Renal	Über die Niere.
SI-Einheit	1960 eingeführtes, weltweit am weitesten verbreitetes Internationales Einheitensystem für physikalische Größen.
Titration/titrieren	Prozess der schrittweisen Anpassung der Dosis der Medikamente, bis der gewünschte Effekt erreicht ist.
Vintage	Zeitspanne in Monaten, die der Patient zum Zeitpunkt eines Studienbeginns schon hämodialysepflichtig gewesen ist.
Weibull-Distribution	Eine statistische Verteilung, die beispielsweise zur Untersuchung von Lebensdauern in der Qualitätssicherung verwendet wird.

2 Zusammenfassung

Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die Prävalenz chronisch niereninsuffizienter Menschen betrug 2006 in Deutschland 91.718 Menschen, 66.508 Patienten wurden dialysiert. Die Tendenz ist deutlich steigend.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Chronische Niereninsuffizienz führt zu einem gestörten Mineralhaushalt. Dadurch kommt es u. a. zu Hyperphosphatämie, der stärkste unabhängige Risikofaktor für die Mortalität bei Nierenkranken. Eine Einschränkung der Phosphatzufuhr durch die Nahrung und die durch Dialyse ausgefilterte Phosphatmengen sind meist nicht ausreichend, um die Serumphosphat-Werte auf die empfohlenen Richtwerte zu senken. Deshalb werden Phosphatbinder benötigt, die über die Nahrung aufgenommenes Phosphat im Magen-Darm-Trakt binden, um dadurch indirekt die Phosphatkonzentration im Serum zu senken. Vier verschiedene Gruppen von Phosphatbindern werden unterschieden: Kalzium- und Aluminiumsalze stellen die traditionellen Behandlungsmittel dar, Sevelamer und Lanthankarbonat sind neuere Entwicklungen auf dem Markt. Alle Phosphatbinder sind in der Lage, in unterschiedlicher Dosierung Phosphat wirksam zu senken. Medikamentöse Therapien haben in den letzten Jahren allerdings nur bei der Hälfte der Patienten zu den empfohlenen Phosphatspiegeln geführt.

Fragestellung

Wie sind die Effektivität und die Effizienz von unterschiedlichen Phosphatbindern bei chronisch niereninsuffizienten Patienten zu bewerten?

Methodik

Die systematische Literatursuche ergibt 1.251 Zusammenfassungen. Nach einem zweiteiligen Selektionsprozess mit definierten Kriterien verbleiben 18 Artikel zur Bewertung.

Ergebnisse

Alle bewerteten Studien kommen zu dem Schluss, dass Serumphosphat, Serumkalzium und intaktes Parathyroidhormon mit allen Phosphatbindern effektiv kontrolliert werden können. Einzig die Anzahl der Episoden von Hyperkalzämie ist bei Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder höher als mit Sevelamer oder Lanthankarbonat. Hinsichtlich einer Beeinflussung der Mortalitätsrate, der kardiovaskulären Gefäßverkalkung und des Knochenstoffwechsels durch Phosphatbinder lassen sich anhand der vorliegenden Ergebnisse keine endgültigen Schlussfolgerungen ziehen. In jedem Fall scheint das Ausmaß einer Verkalkung zu Studienbeginn entscheidend für den weiteren Verlauf der kardiovaskulären Verkalkung zu sein. Die Studien zur ökonomischen Bewertung zeigen höhere Kosten für Sevelamer und Lanthankarbonat im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern.

Diskussion

Es gibt insgesamt wenige gute Primärstudien zur Effektivität von Phosphatbindern, v. a. Langzeitstudien mit robustem Studiendesign und transparenter Dokumentation fehlen. Zehn der vorliegenden elf Primärstudien beziehen sich auf insgesamt nur 539 Patienten aus fünf Patientenkollektiven.

Schlussfolgerungen

Auf Basis der aktuellen Datenlage zeichnet sich aus medizinischer Sicht für spezielle Indikationsstellungen eine gewisse Überlegenheit von Sevelamer gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern ab. Die Aussagekraft des vorliegenden Health-Technology Assessment (HTA)-Berichtes ist aufgrund der limitierten Anzahl an vorhandenen Publikationen, der geringen Fallzahl der untersuchten Patienten sowie der Tatsache, dass sich der Großteil der Arbeiten auf dieselben Patientenkollektive bezieht, erheblich eingeschränkt.

Prospektive, nicht industriell gesponserte Langzeitstudien mit adäquaten Fallzahlen und vergleichbaren Studiendesigns sind gefragt, um verbindliche Aussagen bezüglich der medizinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Sevelamer bzw. Lanthankarbonat sowie entsprechende ökonomische Aussagen dazu treffen zu können.

3 Abstract

Health political background

In 2006, the prevalence of chronic renal insufficiency in Germany was 91,718, of which 66,508 patients were on dialysis. The tendency is clearly growing.

Scientific background

Chronic renal insufficiency results in a disturbance of the mineral balance. It leads to hyperphosphataemia, which is the strongest independent risk factor for mortality in renal patients. Usually, a reduction in the phosphate intake through nutrition and the amount of phosphate filtered out during dialysis are not sufficient to reduce the serum phosphate values to the recommended value. Therefore, phosphate binders are used to bind ingested phosphate in the digestive tract in order to lower the phosphate concentration in the serum. Four different groups of phosphate binders are available: calcium- and aluminium salts are the traditional therapies. Sevelamer and Lanthanum are recent developments on the market. In varying doses, all phosphate binders are able to effectively lower phosphate concentrations. However, drug therapies have achieved recommended phosphate levels in only 50 percent of patients during the last years.

Research questions

How effective and efficient are the different phosphate binders in chronic renal insufficient patients?

Methods

The systematic literature search yielded 1,251 abstracts. Following a two-part selection process with predefined criteria 18 publications were included in the assessment.

Results

All studies evaluated conclude that serum phosphate, serum calcium and intact parathyroid hormone can be controlled effectively with all phosphate binders. Only the number of episodes of hypercalcaemia is higher when using calcium-containing phosphatebinders compared to Sevelamer and Lanthanum. Regarding the mortality rate, the cardiovascular artery calcification and bone metabolism no definite conclusions can be drawn. In any case, the amount of calcification at study start seems to be crucial for the further development of the cardiovascular calcification. Economic studies show higher costs for Sevelamer and Lanthanum compared to calcium-containing phosphate binders.

Discussion

Only a few well documented primary studies on the effectiveness of phosphate binders are available. Particularly long-term studies with a robust study design and transparent documentation are lacking. Ten of the eleven primary studies included in this report were conducted in only 539 patients from five patient collectives.

Conclusions

From a medical point of view, Sevelamer shows some superiority over calcium-containing phosphate binders based on the current data, at least for special indications. The validity of the present Health Technology Assessment (HTA) report is significantly limited due to the limited number of available publications, the low sample size of treated patients, as well as the fact that the majority of studies are based on the same patient collectives.

Prospective long-term studies not funded by the industry with adequate sample sizes and comparable study designs are called for to make authoritative statements regarding the medical effectiveness and safety of Sevelamer and Lanthanum, as well as regarding their economic efficiency.

4 Kurzfassung

4.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Chronische Niereninsuffizienz ist die eingeschränkte Fähigkeit beider Nieren, harnpflichtige Stoffwechselprodukte (z. B. Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure) aus dem Körper auszuscheiden. Die Folge ist eine Zunahme dieser Substanzen im Organismus. Eine der häufigsten Ursachen für Niereninsuffizienz sind u. a. Diabetes mellitus (vor allem Typ 2).

Die Prävalenz chronisch niereninsuffizienter Menschen betrug 2006 in Deutschland 91.718 Menschen, die Tendenz ist deutlich steigend. Als Therapiemöglichkeiten bei chronischer Niereninsuffizienz kommen neben einer Nierentransplantation auch verschiedene Dialyseverfahren (Hämo-, Peritonealdialyse) in Frage. Dialyse ist ein Blutreinigungsverfahren zur Elimination von harnpflichtigen Substanzen, anderen Stoffwechsel(end)produkten und Wasser aus dem Organismus. 2006 wurden in Deutschland 66.508 Patienten dialysiert, ein Anstieg um 4,9 % im Vergleich zum Vorjahr. Die Zahl der Nierentransplantationen nahm zwar gegenüber dem Vorjahr zu, die Zahl der Neuanmeldungen zu einer Transplantation übersteigt aber weiterhin die Zahl der durchgeführten Nierentransplantationen. Die terminale Niereninsuffizienz stellt damit nicht nur ein individuelles, sondern auch ein erhebliches finanzielles Problem für das Gesundheitswesen dar. So kosten die etwa 65.000 Dialysepatienten die deutschen Krankenkassen mehr als 2 % des Gesundheitsbudgets. Die durch eine Nierentransplantation verursachten Kosten amortisieren sich bereits nach zwei bis drei Jahren.

Die häufigste Todesursache für chronisch nierenkranke Patienten sind kardiovaskuläre Erkrankungen. Aufgrund des gestörten Mineralhaushalts kann es unter anderem zur Ablagerung von Phosphat an Blutgefäßwänden, Weichteilen und Herzklappen kommen. Gelingt es trotz diätetischer Einschränkung der Phosphatzufuhr nicht, die Werte unter Kontrolle zu halten, oder führt die Phosphatrestriction zu einer Mangelernährung, ist die Anwendung von Phosphatbindern für Dialysepatienten unabdingbar. Der vorliegende Health-Technology-Assessment-(HTA-)Bericht gibt zu Wirksamkeit und Kosteneffizienz dieser Maßnahme Auskunft.

4.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die chronische Nierenerkrankung kann viele Ursachen haben, u. a. Bluthochdruck, Fettleibigkeit und Blutzuckererkrankung. Eine gesunde Niere übernimmt neben ihrer Funktion als Entgifter des Organismus die Regulierung des Mineralhaushaltes. Lässt die Nierenleistung nach, gerät die Balance des Kalziumphosphathaushaltes aus dem Gleichgewicht und es kommt zu Hyperphosphatämie und/oder sekundärem Hyperparathyroidismus. Der Kalzium- und Phosphatspiegel im Blut wird durch Vitamin D und Parathyroidhormon (PTH) mit wenig Spielraum sehr konstant gehalten. Vitamin D kann mit der Nahrung aufgenommen werden oder in der Haut durch ultraviolette (UV)-Bestrahlung gebildet werden. Erst die Niere produziert die aktive Form, das 1,25 Dihydroxycholecalciferol, auch Calcitriol genannt. Bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz ist die Bildung von endogenem Calcitriol entsprechend eingeschränkt oder sogar völlig aufgehoben. Der daraus resultierende Mangel führt zu verminderter Kalziumaufnahme aus dem Darm bei gleichzeitig vermehrter Kalziumausscheidung über die Nieren. Bereits hier würde es schon zu einem verringerten Kalziumspiegel im Blut kommen, würde die Nebenschilddrüse nicht vermehrt PTH bilden, um dem entgegenzuwirken (sekundärer Hyperparathyroidismus). PTH mobilisiert Kalzium aus den Knochen und vermindert den renalen Kalziumverlust. Erst in späteren Stadien der Niereninsuffizienz (4 bis 5) wird die Hypokalzämie sichtbar. Parallel dazu kann die Niere nicht mehr ausreichend Phosphat ausscheiden, und es kommt zur Hyperphosphatämie.

Die Hyperphosphatämie ist der stärkste unabhängige Risikofaktor für die Mortalität bei Nierenkranken. Jeder Anstieg der Serumphosphatkonzentration um ein Milligramm ist verbunden mit einer neun prozentigen Zunahme des Risikos des Auftretens eines koronararteriellen Todesereignis und mit einer sechs prozentigen Zunahme des Auftretens eines plötzlichen Herztodes. Das Vollbild des sekundären Hyperparathyreoidismus ist mit einer Entkalkung und/oder erhöhter Brüchigkeit des Knochens verbunden. Beim Nierenerkrankten können unterschiedliche Knochenerkrankungen auftreten, die alle unter dem Begriff der renalen Osteodystrophie subsumiert werden. Heutzutage ist der sekundäre Hyperparathyreoidismus vor allem mit der Zunahme von Weichteilverkalkungen speziell der Arterien

assoziiert, die zu erhöhter kardiovaskulärer Mortalität führen. Basis jeder Hyperphosphatämiebehandlung ist die Einschränkung der Phosphatzufuhr durch die Nahrung, dies allein ist jedoch nicht zielführend. Auch die durch Dialyse ausgefilterte Phosphatmenge (typischerweise 75 % des absorbierten Phosphats) sind meistens nicht ausreichend, um die Serumphosphatwerte auf die empfohlenen Richtwerte zu senken. Deshalb wird in der Regel schon in der Prädialyse mit einer Phosphatbindertherapie begonnen. Phosphatbinder sind Chelatbildner und werden oral mit den Mahlzeiten eingenommen. Es kommt zu einer indirekten Senkung der Phosphatserumkonzentration, indem über die Nahrung aufgenommenes Phosphat im Magen-Darm-Trakt gebunden wird und somit nicht in die Blutbahn gelangen kann. Weitere Therapieoptionen für die Behandlung eines sekundären Hyperparathyreoidismus sind die Vitamin-D-Therapie (Goldstandard) und die Verlängerung der Dialysezeiten (sechs- bis siebenmal die Woche acht bis zehn Stunden). Seit wenigen Jahren ist Cinacalcet, ein Kalzिमimetikum, für die Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus zugelassen. Kalzिमimetika werden oral verabreicht und supprimieren die PTH-Sekretion, ohne die Werte von Serumkalzium und Serumphosphat zu erhöhen. Die effektivste Therapie stellt die Nierentransplantation dar. Vier verschiedene Gruppen von Phosphatbindern werden unterschieden: Kalzium- und Aluminiumsalze stellen die traditionellen Behandlungsmittel dar, Sevelamer und Lanthankarbonat (LK) sind neuere Entwicklungen auf dem Markt. In der täglichen Praxis werden Phosphatbinder häufig in einer Zweier-, in seltenen Fällen auch in einer Dreierkombination verabreicht, um Nebenwirkungen gering zu halten. Primär werden Präparate innerhalb einer Substanzklasse kombiniert. Bei Dialysepatienten mit resistenter Hyperphosphatämie kann aber auch eine Kombinationstherapie von kalziumhaltigen sowie kalzium- und aluminiumfreien Phosphatbindern verschrieben werden. Zusätzlich werden Vitamin-D-Derivate und Kalzिमimetika verwendet sowie das Dialysatkalzium individuell an den Patientenbedarf angepasst. Alle Phosphatbinder sind in der Lage, in unterschiedlicher Dosierung Phosphat wirksam zu senken. Medikamentöse Therapien haben in den letzten Jahren allerdings nur bei der Hälfte der Patienten zu den empfohlenen Phosphatspiegeln geführt.

Aluminiumhaltige Phosphatbinder sind sehr wirksam, werden aber aufgrund der Gefahr einer chronischen Intoxikation nicht mehr empfohlen. Kalziumazetat (CaA) und Kalziumkarbonat (CaK) werden am häufigsten verwendet. Sie stellen eine effektive Therapie zur Senkung der Serumphosphat Spiegel dar, wobei die kumulative Kalziumzufuhr allerdings eine beachtliche Rolle bei der Entstehung von Gefäßkalzifikationen spielt. Sevelamer-Hydrochlorid (Renagel®) ist ein kalzium- und aluminiumfreier Phosphatbinder, der seit 2000 auf dem deutschen Markt ist, LK (Fosrenol®) ist ein metallhaltiger Phosphatbinder und wurde 2006 in der Europäischen Union (EU) zugelassen.

4.3 Forschungsfragen

Wie sind die Effektivität und die Effizienz von unterschiedlichen Phosphatbindern bei chronisch niereninsuffizienten Patienten zu bewerten? Gibt es Unterschiede im Patientennutzen? Welche Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang ethischen, sozialen und juristischen Aspekten zu?

4.4 Methodik

Vorliegender HTA-Bericht verfolgt die Methodik eines systematischen Literaturreviews. Aus der systematischen Literatursuche (DIMDI-HTA-Superbase-Datenbanken, Februar 2008) resultieren 1.251 Zusammenfassungen. Nach einem zweiteiligen Selektionsprozess nach einheitlichen, vorab definierten Kriterien verbleiben 13 Volltexte für die Beantwortung der medizinischen Fragestellung, vier Texte werden für die ökonomische Fragestellung bewertet. Der Behandlung ethischer, sozialer und juristischer Aspekte wird ein Text zugeordnet. Die Literatur wird gemäß vorab festgelegter Kriterien bewertet. Zusätzlich werden 50 Publikationen durch Handsuche ergänzt.

4.5 Ergebnisse

Dieser Bericht bezieht sich nur auf Phosphatbindertherapie bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion und Studien, die die Effektivität von Phosphatbindern hinsichtlich Mortalität, Verkalkung

und Knochenstoffwechsel evaluieren. In den vorliegenden Arbeiten werden ausschließlich moderne Phosphatbinder untersucht, kalziumhaltige Phosphatbinder kommen nur als Kontrollgruppen vor.

Es liegt eine systematische Übersichtsarbeit zur klinischen Effektivität von Sevelamer im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern vor. Das Studiendesign des Großteils der eingeschlossenen Primärstudien ist mangelhaft, ein Publikationsbias kann nachgewiesen werden.

Die Werte von Serumphosphat und intaktem Parathyreoidhormon (iPTH) sind bei Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder im Vergleich zu Sevelamer geringer, der Serumkalziumwert ist höher. Die Heterogenität zwischen den Studien für alle drei Parameter ist groß. Das absolute Risiko für Hyperkalzämie ist bei Verwendung von Sevelamer um 21 % geringer. Die mediane Dauer der Hyperkalzämie oder von deren klinischen Konsequenzen werden in keiner der Studien angegeben. Der Unterschied im Mortalitätsrisiko ist nicht signifikant. Der kardiovaskuläre Verkalkungsgrad wird in zwei Studien, die auch im vorliegenden Bericht bewertet werden, analysiert und ist bei beiden in den Sevelamer-Behandlungsgruppen signifikant niedriger. Die Hospitalisierungsdauer ist jeweils für Patienten, die mit Sevelamer behandelt werden, kürzer, die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Keine der Studien untersucht Parameter wie Lebensqualität, Knochenbrüche oder Schmerzen. Die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) unter Patienten unterscheidet sich nicht von der von Dialysepatienten im Allgemeinen. Die klinische Signifikanz dieser UAE und ihr Einfluss auf die Lebensqualität können allerdings aus den vorhandenen Daten nicht abgelesen werden.

Die Autoren der Übersichtsarbeit folgern, dass die Verwendung von Sevelamer in bestimmten klinischen Subpopulationen (z. B. bei Patienten mit hohen Serumkalzium-Basiswerten) zwar nutzbringend sein kann, dass jedoch ein routinemäßiger Einsatz von Sevelamer durch die vorliegenden Daten nicht unterstützt wird. Die Autoren stellen fest, dass die externe Validität der vorhandenen Arbeiten durch die darin abgedeckte große Spannweite an Ländern, Zentren und Patienten gegeben ist, fordern aber für die Zukunft qualitativ hochwertige Studien mit robusten Studiendesigns und transparenter Dokumentation.

Zehn der vorliegenden elf Primärstudien beziehen sich auf insgesamt nur 539 Patienten aus fünf Patientenkollektiven. Diese Daten wurden unter verschiedenen Aspekten analysiert und in verschiedenen Fachzeitschriften publiziert. Zu bemängeln ist, dass diese Limitierung nicht immer klar dargestellt wird und dadurch der Eindruck entstehen kann, dass die Aussagen höhere Relevanz haben, als ihnen zukommt. Alle Arbeiten sind Multicenterstudien, die meisten werden in mehreren Ländern durchgeführt, was die externe Validität der Ergebnisse erhöht. Fast alle der bewerteten Studien werden allerdings im Auftrag der Industrie erarbeitet und sind relativ kurzfristig (Behandlungszeitraum meist nur ein Jahr).

Auch alle eingeschlossenen Primärstudien kommen zu dem Schluss, dass Serumphosphat, Serumkalzium und iPTH mit allen Phosphatbindern effektiv kontrolliert werden können. Einzig die Anzahl der Episoden von Hyperkalzämie ist bei Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder höher als mit Sevelamer oder LK. Sevelamer senkt zusätzlich Gesamtcholesterin und Cholesterin niedriger Dichte (LDL-Cholesterin) signifikant.

Hinsichtlich der Sicherheit ist die UAE-Rate für alle Phosphatbinder vergleichbar und unterscheidet sich nicht von der von Dialysepatienten im Allgemeinen. In einer Studie wird von einer signifikant höheren Rate an gastrointestinalen Beschwerden mit Sevelamer berichtet.

Zwei Studien untersuchen die Auswirkungen von Sevelamer und kalziumhaltigen Phosphatbindern auf die Mortalität. Anhand der vorliegenden Ergebnisse lassen sich keine endgültigen Schlussfolgerungen ziehen. Es scheint, dass vor allem ältere Patienten (über 65 Jahre) von einer Therapie mit Sevelamer profitieren dürften. In einer Studie von 2008, in der 1.065 Patienten nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 20 Monaten die Studie beenden, kann bzgl. Gesamt- oder ursachenspezifischer Mortalitätsrate (Tod aus kardiovaskulärer Ursache, Tod wegen Infektion, Tod aus anderen Gründen) kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen gezeigt werden. Allerdings ergibt sich ein signifikanter Einfluss des Parameters Alter auf den Behandlungseffekt. Bei Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren (44 % der Studienpopulation) findet sich in der Gruppe mit Sevelamertherapie eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalitätsrate ($p = 0,02$), nicht aber der kardiovaskulären Mortalitätsrate ($p = 0,10$) im Vergleich zur Gruppe mit Kalziumtherapie.

In einer kleineren Studie (n = 127 Patienten mit beginnender Dialysepflichtigkeit) von 2007 mit einem mittleren Beobachtungszeitraum von 44 Monaten ist die Mortalitätsrate der Kalzium- höher als die der Sevelamergruppe (p = 0,05). Nach Kontrolle für die Parameter Alter, Ethnizität, Geschlecht, Diabetes, Albumin, atherosklerotische Erkrankung in der Vorgeschichte, C-reaktives Protein und Verkalkungsgrad zu Studienbeginn ergibt sich statistische Signifikanz für die höhere Mortalitätsrate der Kalziumgruppe (p = 0,02).

Drei Studien in zwei Patientenpopulationen untersuchen den Einfluss von Phosphatbindern auf den Knochenstoffwechsel. Zwischen LK und CaK können bezüglich der Knochenstoffwechselfparameter bei 98 Patienten, die seit kurzem dialysepflichtig sind, nach einem Jahr keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. In der LK-Gruppe tritt bei einem höheren Prozentsatz an Patienten eine Normalisierung des Knochenturnover nach einem Jahr ein (71 % bzw. 89 %) als in der CaK-Gruppe (42 % bzw. 50 %). Die gesamte Knochenzellenaktivität (Osteoklast- und Osteoblastaktivität) gemessen an der Aktivierungsfrequenz (Acf) verbessert sich zu einem größeren Prozentsatz der Patienten in der LK-Gruppe (verglichen mit der CaK-Gruppe). Auch das Risiko, Osteopenie zu entwickeln, ist für Patienten, die mit LK behandelt werden, geringer.

In einer weiteren Studie von 2008 werden Patienten (n = 91) untersucht, die durchschnittlich bereits 3,5 Jahre auf Dialyse waren. Die Mineralisierungsverzögerung, Acf und Anzahl der Osteoblasten und Osteoklasten/Knochenumfang zeigen keine signifikanten Veränderungen innerhalb oder zwischen den Behandlungsgruppen (Sevelamer und CaK). Die Osteoiddicke steigt in beiden Gruppen signifikant an, die Knochenbildungsrate/Knochenoberfläche steigt in der Sevelamer-Hydrochlorid (SH)-Gruppe im Studienverlauf signifikant an, jedoch nicht in der CaK-Gruppe. Die Unterschiede der Veränderungen für Spongiosavolumen, trabekuläre Dicke und trabekuläre Separation zwischen den Behandlungsgruppen sind für keine dieser drei Parameter signifikant.

Es liegen sechs Publikationen zu kardiovaskulären Gefäßverkalkungen in drei Patientenkollektiven vor. In allen Studien werden mittels Elektronenstrahltomografie (EBT) die Auswirkungen einer Sevelamertherapie im Vergleich zu einer Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern evaluiert. In den ersten drei Studien (2002, 2003 und 2004) werden die Auswirkungen einer Sevelamertherapie auf die Verkalkung der Hauptschlagader, der Herzkranzgefäße und des Herzklappenapparates (Aorten- und Mitralklappe) im Vergleich zu einer Therapie mit CaA bzw. CaK dargestellt. Als Maß für den Verlauf der Verkalkung wird der Verkalkungsgrad (Kalzium-Score) nach Agatston berechnet. Sowohl nach 26 Wochen als auch nach 52 Wochen Studiendauer zeigt sich eine signifikante Progression der Verkalkung der Herzkranzgefäße und der Hauptschlagader in der Kalzium-, jedoch nicht in der SH-Gruppe. Alle Vergleiche zwischen den Gruppen sind signifikant. Auch eine getrennte Analyse der Daten für CaA und CaK zeigt eine signifikante Zunahme der Verkalkung in den Herzkranzgefäßen und der Hauptschlagader in der CaA-Gruppe. Wird als primärer Endpunkt der Verkalkungsgrad für Aorten- und Mitralklappe herangezogen, findet sich im Gegensatz zu Patienten unter Therapie mit Sevelamer bei Patienten unter Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern nach 52 Wochen Behandlung eine signifikante Zunahme der Verkalkung im Bereich der Aorten- und eine korrespondierende, wenn auch nicht signifikante Zunahme der Verkalkung im Bereich der Mitralklappe. Die vorteilhaften Ergebnisse von Sevelamer bleiben auch im multivariaten Modell nach Kontrolle der Parameter Verkalkungsgrad zu Studienbeginn, mittleres Kalziumphosphatprodukt, geografische Herkunft des Patienten, Kalziumpräparation des Phosphatbinders (CaK versus CaA), Cholesterinwerte und Statintherapie bestehen.

Der erste Langzeitvergleich (52 Monate) von Sevelamer mit kalziumhaltigen Phosphatbindern stammt aus einer 2004 publizierten Arbeit bei 108 Patienten. Im Unterschied zu einer Sevelamertherapie führt eine Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern zu einer signifikanten Zunahme des Verkalkungsgrads der Herzkranzgefäße und der Aorta. Die Multivariatanalyse zeigt, dass einerseits der Schweregrad der Verkalkung zu Studienbeginn und andererseits der Einsatz von kalziumhaltigen Phosphatbindern die stärksten Prädiktoren für eine Progression der Verkalkung sind. In einer Folgestudie von 2005 wird der weitere Verlauf der Arterienverkalkung untersucht. Analog den Ergebnissen des ersten Behandlungsjahres zeigt die Patientengruppe (n = 52) mit kalziumhaltigen Phosphatbindern auch im verlängerten Studienzeitraum eine stärkere Zunahme des Verkalkungsgrades der Herzkranzgefäße (p = 0,0178), und der Hauptschlagader (p = 0,0039).

In einer weiteren Arbeit an einem Patientenkollektiv von 129 Patienten mit beginnender Dialysepflicht wird der Verkalkungsgrad (Kalzium-Score nach Agatston) der Koronararterie bestimmt. Patienten

unter Kalziumtherapie zeigen nach 18 Monaten eine Zunahme des Verkalkungsgrades um 127 Punkte und weisen damit einen elffach höheren Anstieg auf im Vergleich zu Patienten unter Sevelamertherapie ($p = 0,01$). Auch bei den Patienten, bei denen bereits zu Studienbeginn eine relevante Verkalkung festgestellt werden kann, findet sich zu allen Zeitpunkten der Messung in der Kalziumgruppe eine tendenziell schnellere und stärkere Progression der Verkalkung als in der Sevelamergruppe ($p = 0,0564$ nach zwölf Monaten; $p = 0,0572$ nach 18 Monaten). Eine Stabilisierung oder Abnahme des Verkalkungsgrades zeigt sich häufiger in der Sevelamer- als in der Kalziumgruppe ($p = 0,003$ nach zwölf Monaten, $p = 0,01$ nach 18 Monaten).

Die Studien zur ökonomischen Bewertung zeigen bei der Analyse von Sevelamer-Kosten von 1.107 USD pro gewonnenem Lebensjahr bis zu Kosten pro qualitätsbereinigtem Lebensjahr (QALY) von 278.000 CAD und einer Budgetbelastung von rund 781 Mio. USD in den USA und 26 Mio. USD bzw. 74 Mio. CAD in Kanada. Die Kosten-Effektivitäts-Analyse von LK kommt zu Ergebnissen von 25.033 GPP pro gewonnenen QALY.

4.6 Diskussion

Patienten mit chronischer Dialysepflicht haben gegenüber nierengesunden Personen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, das auf mehrere Ursachen zurückzuführen ist. Zum einen sind viele Grunderkrankungen der chronischen Niereninsuffizienz wie Diabetes, Hyperlipidämie oder Hypertonie per se mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und daher mit erhöhtem Sterblichkeitsrisiko vergesellschaftet, zum anderen führen die bislang verwendeten kalziumhaltigen Phosphatbinder zu einer Kalkablagerung im arteriellen Gefäßsystem, die ihrerseits die Mortalität erhöht. Das Aufkommen kalziumfreier Phosphatbinder, vor allem der neu zugelassenen Substanz Renagel® (Sevelamer), bringt hochgesteckte Erwartungen hinsichtlich Minderung der arteriellen Kalzifizierung und letztlich Senkung der Mortalität in der Pharmakotherapie von Dialysepatienten mit sich.

Die Treat-to-goal-Studie (TTG) belegt die Minderung der Arterienverkalkung bei Patienten unter Sevelamertherapie im Vergleich zur Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern, wobei erste positive Effekte bereits nach sechsmonatiger Therapie zu erkennen sind und sich nach zweijähriger Therapie eine 25 bis 28 prozentige Reduktion des Verkalkungsgrades der Koronararterien bzw. Aorta unter Sevelamer zeigt.

Der deutliche Überlebensvorteil mittels Sevelamer in der Gruppe der über 65-jährigen Patienten in einer der Studien zur Mortalität wird dahingehend erklärt, dass die arterielle Verkalkung mit steigendem Alter zunimmt und ältere Personen daher mehr von einer protektiven Therapie profitieren als jüngere. In der Subanalyse ergibt sich auch ein besseres Abschneiden von Sevelamer gegenüber Kalzium hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität bei älteren Patienten, wobei die Fallzahl der untersuchten Personen zu gering ist, um statistisch signifikante Unterschiede feststellen zu können. Die Autoren diskutieren selbstkritisch, dass anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden kann, ob das reduzierte Sterblichkeitsrisiko unter Sevelamertherapie im höheren Alter aus der verminderten Ablagerung von Kalzium an der Arterieninnenwand resultiert oder ob vielmehr andere Begleiteffekte einer Therapie mit Sevelamer wie eine Senkung der Lipide für die Mortalitätssenkung verantwortlich sind.

Eine weitere der in den HTA-Bericht zur medizinischen Beurteilung eingeschlossenen Arbeiten zeigt ebenfalls eine geringere Mortalitätsrate bei Patienten unter Sevelamertherapie im Vergleich zu Patienten unter kalziumhaltigen Phosphatbindern, die Unterschiede erreichen allerdings erst statistische Signifikanz nach multivariater Kontrolle, u. a. für das Ausmaß der bereits bestehenden Verkalkung im Bereich der Koronararterien. Wiederum kann ein Einfluss der lipidsenkenden Wirkung von Sevelamer auf die Verbesserung der Mortalitätsrate nicht ausgeschlossen werden. Die Tatsache, dass die Sevelamer-bezogene Senkung der Mortalitätsrate in einer Studie altersabhängig und in der anderen Studie unabhängig vom Alter der Studienpopulation zu verzeichnen ist, lässt sich am ehesten aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns erklären. Ob Maßnahmen zur Verhinderung von arteriellen Kalkablagerungen von Anbeginn der Dialyse letztlich die Überlebensraten verbessern, sollte in weiteren Langzeitbeobachtungen geklärt werden.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit haben ein deutlich höheres Risiko, an arterieller Verkalkung zu erkranken, als nierengesunde Personen gleichen Alters. Da bei

Dialysepatienten zudem die Rate an kardiovaskulären Ereignissen erhöht ist, liegt die Vermutung einer Verbindung zwischen kardiovaskulärer Kalkablagerung und kardiovaskulärer Morbidität nahe. Unwahrscheinlich ist, dass das auffallend häufige Auftreten von schwerer kardiovaskulärer Verkalkung bei Dialysepatienten allein auf traditionelle Risikofaktoren wie Diabetes, Bluthochdruck und Hyperlipidämie zurückzuführen ist. Vielmehr scheint eine multifaktorielle Mitbeteiligung anderer Faktoren wahrscheinlich, wie Störungen des Mineralstoffwechsels, resultierend aus Therapie mit Vitamin D und Phosphatbindern. Weder das Auftreten von hyperkalzämischen Episoden, noch die Blutkonzentration von Lipiden kann mit dem Ausmaß der Zunahme der Verkalkung in Zusammenhang gebracht werden. Der potenziell vorteilhafte Einfluss einer Vitamin-D- oder Statintherapie kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, wird aber von den Autoren als unwahrscheinlich diskutiert. Allerdings zeigt sich unter Kalziumtherapie ein Zusammenhang zwischen Supprimierung des iPTH und Zunahme des Verkalkungsgrades. Möglicherweise vermindert eine Reduktion der Blutkonzentration des PTH unterhalb der Zielwerte die skeletale Aufnahme von Kalzium und führt daher zu einer Ablagerung von Kalzium im Gewebe. Neben dem Schweregrad einer Verkalkung zu Studienbeginn wird der Einsatz von kalziumhaltigen Phosphatbindern als stärkster Prädiktor für eine Progression der Verkalkung im Bereich der Herzkrankgefäße und der Aorta genannt.

Drei Publikationen beschäftigen sich mit dem Einfluss von Phosphatbindern auf den Knochenstoffwechsel: Die in der frühesten Studie verwendete nominale Klassifizierung in verschiedene Erkrankungsstadien führt zu einem Informationsverlust, da just die gemischte renale Osteodystrophie (MROD) ein breites Spektrum an Knochenstoffwechsel-Parameterwerten umfasst. Mögliche Limitierungen der Aussagekraft der Studien sind die Tatsache, dass EBT nicht der Goldstandard zur Beurteilung von Knochenarchitektur und -stärke ist. Auch wird auf die Wichtigkeit einer Knochendichtebestimmung an verschiedenen Lokalisationen und die Verwendung eines Knochenphantoms zur Kalibrierung bei der Knochendichtemessung hingewiesen. Hinsichtlich der Sicherheit ist die Rate an UAE für alle Phosphatbinder vergleichbar und unterscheidet sich nicht von der von Dialysepatienten im Allgemeinen. Die signifikant höhere Rate an gastrointestinalen Beschwerden mit Sevelamer wird in der betreffenden Studie damit erklärt, dass durch den Umstieg von kalziumhaltigen Phosphatbindern auf Sevelamer der protektive Effekt von Kalzium auf den Magen-Darm-Trakt verloren geht. Toxische Wirkungen auf den Knochen, wie sie für aluminiumhaltige Phosphatbinder berichtet werden, können für LK nicht nachgewiesen werden. Die Lanthan-Plasmawerte erreichen nach ca. zwölf Wochen ein Plateau und sind unabhängig von der Dosis, was auf patientenspezifische Unterschiede bei der gastrointestinalen Absorption zurückgeführt wird.

Die ökonomischen Studien zeigen verschiedene Ergebnisse zur Kosten-Effektivität von Sevelamer im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern. Unterschiedliche Annahmen zur Wirksamkeit von Sevelamer und verschiedene Kosten erklären die Unterschiede der Ergebnisse. Bei den Ergebnissen zu LK fließen nur direkte Kosten für Arzneimittel in die Bewertung ein. Die Versorgung von Dialysepatienten in Deutschland ist laut einer Patientenumfrage des europäischen Verbandes der Nierenpatienten gut. Die Qualitätssicherung der Dialyseversorgung wird durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung, das Sozialgesetzbuch (SGB) V und die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses geregelt. Die Versorgung von niereninsuffizienten Patienten mit Transplantaten, ist hingegen in Deutschland verbesserungswürdig und könnte durch Organisationsverbesserungen in Krankenhäusern, bessere Aufklärung der Bevölkerung sowie die Einführung eines bundesweiten Lebendspenderregisters und Harmonisierung der Verfahren der Lebendspendekommissionen positiv verändert werden.

4.7 Schlussfolgerung/Empfehlung

Auf Basis der aktuellen Datenlage ist aus ökonomischer Sicht keine eindeutige Überlegenheit von Sevelamer oder LK gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern zu erkennen. Hinsichtlich des medizinischen Endpunktes Effektivität im Hinblick auf Mortalität ergeben sich Unterschiede in bestimmten Patienten-Subgruppen. So profitieren beispielsweise ältere Patienten von einer Sevelamertherapie im Sinn einer Senkung der Mortalitätsrate. Hinsichtlich kardiovaskulärer Gefäßverkalkung zeigt Sevelamer in den Studien eine Überlegenheit gegenüber kalziumhaltigen Präparaten, wenn auch zu beachten ist, dass sich die Arbeiten in der Verwendung der Endpunkte sowie der statistischen

Methoden erheblich unterscheiden und oftmals sekundäre Endpunkte oder statistisch grenzwertig signifikante Ergebnisse oder Trends in den Schlussfolgerungen überinterpretiert werden. Zusätzlich ist das vor der Behandlung bestehende Ausmaß der Verkalkung naturgemäß ein bedeutender Einflussfaktor für das Mortalitätsrisiko. Ob Maßnahmen zur Verhinderung von Kalkablagerungen letztlich die Überlebensraten von Dialysepatienten verbessern, muss in weiteren Langzeitbeobachtungen geklärt werden.

Die Aussagekraft des vorliegenden HTA-Berichtes ist aufgrund der limitierten Anzahl an vorhandenen Publikationen, der geringen Fallzahl der untersuchten Patienten sowie der Tatsache, dass sich der Großteil der Arbeiten auf dieselben Patientenkollektive bezieht, erheblich eingeschränkt.

Um verbindliche Aussagen bzgl. der medizinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Sevelamer bzw. LK sowie entsprechende ökonomische Aussagen dazu treffen zu können, sind prospektive, nicht industriell gesponserte Langzeitstudien mit adäquaten Fallzahlen und vergleichbaren Studiendesigns erforderlich.

5 Summary

5.1 Health political background

Chronic renal insufficiency is the reduced ability of both kidneys to excrete metabolic end products (e. g. urea, creatinine, uric acid). This results in an increase of these substances in the organism. Diabetes mellitus (particularly type 2) is one of the most frequent causes for renal insufficiency.

In 2006, the prevalence of chronic renal insufficiency in Germany was 91,718, the tendency is clearly growing. Chronic renal insufficiency particularly occurs in older patients: in 2006, 55 % of prevalent patients were 65 years of age or older. Among therapies for chronic renal insufficiency, renal transplantation and various forms of dialysis (hemodialysis, peritonealdialysis) are available. Dialysis is a blood purification measure to eliminate urophanic substances, other metabolic (end) products and water from the organism. In 2006, 66,508 patients were on dialysis in Germany. This is a rise of 4.9 % compared to 2005. Despite the fact that the number of renal transplantations has increased compared to the previous year, the number of new registrations on the waiting list still exceeds the number of transplantations conducted. Therefore, renal chronic insufficiency is not only an individual, but also a significant financial problem for the health system. The costs incurred by the German health insurance fund for the about 65,000 dialysis patients are more than 2 % of the health budget. The expenditures for a renal transplantation redeem within two to three years.

The most frequent cause of death for chronic renal insufficient patients is cardiovascular disease. Due to the disturbed mineral balance, phosphate is deposited at vascular walls, soft tissue and cardiac valves. If the control of phosphate levels is not achieved by restricting phosphate intake through diet, or if phosphate intake restriction lead to malnutrition, phosphate binders (p-binders) need to be administered in dialysis patients. The present Health Technology Assessment (HTA-) report discusses the effectiveness and cost-efficiency of these measures.

5.2 Scientific background

Chronic renal insufficiency can have many causes, e. g. hypertension, obesity, and diabetes. A healthy kidney not only detoxifies the organism, but also regulates the mineral metabolism. If kidney function is reduced, the calcium-phosphate-metabolism becomes disbalanced and this leads to hyperphosphataemia and/or secondary hyperparathyroidism.

The calcium- and phosphate levels in the blood are held constant within little scope by vitamin D and parathyroid hormone (PTH). Vitamin D is taken up from food or can be produced in the skin through UV-radiation. The kidneys thereafter produce the active form 1.25 Dihydroxycholecalciferol, also called calcitriol. In patients with pronounced renal insufficiency, the formation of the active form of endogenous calcitriol is reduced or totally lacking. This leads to reduced calcium absorption in the intestines and increased calcium excretion through the kidneys.

To counteract this, the parathyroid produces more PTH. PTH mobilizes calcium from bones and reduces the renal calcium loss; however, in advanced stages of renal insufficiency (4 to 5) the resultant hypocalcaemia becomes apparent. In addition, the kidney cannot excrete phosphate sufficiently which leads to hyperphosphataemia. Hyperphosphataemia is the strongest independent risk factor for mortality in renal patients. With each milligram serum phosphate, the risk of a coronary arterial death increases by nine percent and that of sudden cardiac death by six percent.

The complete clinical picture of secondary hyperparathyroidism is associated with a softening and/or brittleness of bones. Different bone diseases can exist in renally insufficient patients, all of which are subsumed as renal osteodystrophy. Nowadays, secondary hyperparathyroidism is linked with an increased calcification of soft tissue, particularly arteries, which leads to an increased cardiovascular mortality. The basis of any therapy for hyperphosphataemia is the reduction of phosphate intake through nutrition, however, this alone is not effective.

Usually, the amount of phosphate filtered out during dialysis (typically 75 % of absorbed phosphate) is also insufficient to lower the serum phosphate levels to the recommended target value. Therefore, p-binders are normally administered during predialysis already. P-binders are chelating agents and are taken orally during meals. In the digestive tract, they bind alimentary ingested phosphate and thus

indirectly contribute to the reduction of serum phosphate concentrations as phosphate cannot reach the blood stream. Further therapy options for the treatment of secondary hyperparathyroidism are vitamin D-therapy (gold standard) and the prolongation of dialysis (six to seven times a week for eight to ten hours). A couple of years ago, Cinacalcet, a calcimimeticum, has been licensed to treat secondary hyperparathyroidism. Calcimimeticum are administered orally and suppress PTH-secretion without increasing the levels of calcium and phosphate in the serum. The most effective therapy is renal transplantation.

Four different groups of p-binders are distinguished: calcium and aluminum salts are the traditional treatment, sevelamer and lanthan carbonate are recent developments on the market. In day-to-day practice, p-binders often are prescribed in a combination therapy of two or three in order to keep the number of side effects low. Primarily, binders within one drug class are combined. In dialysis patients with resistant hyperphosphataemia, a combination therapy of calcium containing p-binders with calcium- and aluminiumfree binders is sometimes prescribed. In addition, vitamin D derivatives and calcimimeticum are used and the concentration of calcium in the dialysate is adopted to the individual patient. At various doses, all p-binders are able to effectively lower phosphate concentrations. However, drug therapies have achieved recommended phosphate levels in only 50 % of patients during the last years.

Aluminum containing p-binders are very effective. However, due to the danger of chronic intoxication their use is not recommended any more. Calcium acetate and calcium carbonate are used most frequently. They provide an effective therapy to reduce serum phosphate levels, however, the cumulative calcium administration plays a significant role in the formation of vascular calcifications. Sevelamer-Hydrochlorid (Renagel®) is a p-binder free of calcium and aluminum which is licensed for the German market since 2000. Lanthan carbonate (Fosrenol®) is a p-binder containing metal and was licensed in the European Union in 2006.

5.3 Research questions

How effective and efficient are the different p-binders in chronic renal insufficient patients? Are there differences in the benefit for patients? What are the ethical, social and legal implications?

5.4 Methods

This HTA-report was prepared by applying the methods for a systematic literature review. The systematic literature search (DIMDI-HTA-superbase databases, February 2008) yielded 1,251 abstracts. Following a two-part selection process according to standard, predefined criteria 13 medical and four economic publications were included in the assessment. One publication was used to cover ethical, social, and legal aspects. Assessment of the studies was performed according to predefined criteria. 50 publications were added by hand search.

5.5 Results

This report refers to p-binder therapy in adults with renal insufficiency and the evaluation of the effectiveness of p-binders regarding mortality, calcification and bone metabolism. In the studies included, only modern p-binders are evaluated, calcium containing p-binders are only used as control.

One systematic review on the clinical effectiveness of sevelamer compared to calcium containing p-binders is available. The study design of the majority of primary studies included is inadequate, a publication bias can be demonstrated.

The levels of serum phosphate and iPTH are lower when using calcium containing p-binders compared to Sevelamer, the serum calcium levels are higher. The heterogeneity of studies for all three parameters is substantive. The absolute risk of hypercalcaemia is lower by 21 % when using sevelamer. The median duration of hypercalcaemia or of its clinical consequences are not specified in any of the studies. The difference in the mortality risk is not significant. The cardiovascular degree of calcification was analysed in two studies included in the present report; it is significantly lower in the patient groups treated with sevelamer in both studies. Length of stay is shorter in patients treated with

sevelamer, however, the differences are not significant. None of the studies evaluate parameters such as quality of life, bone fractures or pain. The incidence of adverse drug events (ADE) among patients is not different from that of dialysis patients in general. The clinical significance of these ADE and how they influence quality of life cannot be deduced of the available data.

The authors of the systematic review conclude that the use of sevelamer can be useful in specific clinical subpopulations (e. g. in patients with high base levels of serum calcium), however, that the routine administration of sevelamer is not supported through available data. The authors state that the external validity of available studies is given due to the great number of different countries, dialysis centres and patients included in the studies. However, they demand studies of high quality with robust study designs and transparent documentation for the future.

Ten of the eleven primary studies included refer to a total of only 539 patients from five patient collectives. These data are analysed from different perspectives and published in various journals. It must be criticized that this limitation is not always clearly described. Therefore the significance of final conclusions may be overestimated. All studies are multicenter studies, most of them are conducted in several countries which increase the external validity of the results. However, almost all studies are supported by the industry and are relatively short-term (usual treatment period only one year).

Like the systematic review, all primary studies included arrive at the conclusion that serum phosphate, -calcium and iPTH can be controlled effectively with all p-binders. Only the number of episodes of hypercalcaemia is higher when using calcium containing p-binders compared to sevelamer or lanthan carbonate. Additionally, sevelamer significantly lowers total cholesterol and low-density-lipoprotein cholesterol.

Regarding safety, the ADE-rate for all p-binders is comparable and is equal to that of dialysis patients. In one study, a significantly higher rate of gastrointestinal symptoms with sevelamer is reported.

Two studies evaluate the effect of sevelamer and calcium containing p-binders on mortality. Based on the available results, no final conclusions can be drawn. It seems that particularly older patients (over 65 years of age) can profit from a therapy with sevelamer. In a study of 2008 in which 1,065 patients complete the study after an average observation period of 20 months, no difference between the two treatment groups can be shown regarding total or cause-specific mortality rate (death due to cardiovascular causes, infection, other causes). However, age significantly influences treatment effect. In patients aged more than 65 years (44 % of the study population), total mortality rate is significantly reduced in the sevelamer group compared to the group receiving calcium therapy ($p = 0.02$), however, no difference is shown in cardiovascular mortality ($p = 0.10$).

In a smaller study ($n = 127$ patients starting dialysis) of 2007 with an average observation period of 44 months the mortality rate in the calcium-group is higher than that in the sevelamer-group ($p = 0.05$). After adjusting for the parameters age, ethnicity, sex, diabetes, albumin, atherosclerotic disorders in the medical history, C-reactive protein and calcification score at study start, statistical significance is achieved for the higher mortality rate in the calcium-group ($p = 0.02$).

Three studies in two patient populations evaluate the effect of p-binders on bone metabolism. After one year, no significant differences in bone metabolism parameters can be shown in 98 patients newly on dialysis receiving either lanthan or calcium carbonate. In the lanthanum-group, a normalization of the bone turnover is achieved in a higher percentage of patients after one year (71 % and 89 %) compared to the calcium-carbonate group (42 % and 50 %). The total bone cell activity (osteoclast- and osteoblast activity) expressed as activation frequency improved in a higher percentage of patients in the lanthanum-group compared to the calcium-group. The risk to develop osteopenia is also reduced in patients receiving lanthan carbonate.

In another study of 2008, 91 patients are evaluated who had been on dialysis an average of 3.5 years. Mineralisation delay, activation frequency and number of osteoblasts and osteoclasts/bone circumference did not show significant changes within or between treatment groups (sevelamer and calcium carbonate). Osteoid thickness significantly increases in both groups, bone formation rate/bone surface significantly increases in the sevelamer-group during the study period, but not in the calcium carbonate group. The differences in changes of spongiosa volume, trabecular thickness and trabecular separation between the treatment groups are not significant for any of these three parameters.

There are six publications on cardiovascular calcifications in three patient collectives. In all studies, the effect of sevelamer-therapy was evaluated using electron beam tomography (EBT) compared to calcium-containing p-binder therapy. In the first three studies (2002, 2003 and 2004) the effect of sevelamer-therapy on calcification of the aorta, coronary blood vessels and cardiac valves (aortic valve and mitral valve) are reported compared to therapy with calcium-containing p-binders (calcium acetat and carbonate). The calcification score (calcium-score) of Agatston is used as a measure of the course of calcification. After 26 weeks as well as 52 weeks observation period, a significant progression of the calcification of cardiac blood vessels and the aorta is shown in the calcium-group, but not in the sevelamer group. All differences between the groups are significant. A separate analysis of the data of calcium acetat and carbonate also show a significant increase in the calcification of cardiac blood vessels and the aorta in the calcium acetate-group. Using the calcification score of aortic and mitral valves as primary endpoint, a significant increase of the calcification in the area of the aortic valve and a corresponding non-significant increase of the calcification in the area of the mitral valve is reported after 52 weeks in patients receiving calcium-containing p-binders compared to those receiving sevelamer. In a multivariate model, sevelamer remains to be superior to calcium after adjusting for the parameter calcification score at study start, average calcium-phosphate-product, geographical origin of the patient, calcium-preparation (calcium carbonate versus calcium acetate), cholesterol values and lipid-lowering therapy with statins.

The first long-term comparison (52 months) of sevelamer with calcium containing p-binders is a study published in 2004 in 108 patients. Compared to therapy with sevelamer, therapy with calcium containing p-binders lead to a significant increase of the calcification score of the cardiac blood vessels and the aorta. The multivariate analysis shows that the calcification score at study start and, on the other hand, the use of calcium containing p-binders are the strongest predictors for a progression of calcification. In a follow-up study of 2005, the further course of artery calcification is evaluated. Analogous to the results of the first year of treatment, the patient group (n = 52) receiving calcium containing p-binders show a stronger increase of the calcification score of the cardiac blood vessels ($p = 0.0178$) and the aorta ($p = 0.0039$).

In a further study in a patient collective of 129 patients new to hemodialysis, the calcification score (calcium-score according to Agatston) of the coronary artery is evaluated. After 18 months, patients on calcium-therapy show an increase of the calcification score of 127 points and thus show an increase eleven times higher than patients on sevelamer-therapy ($p = 0.01$). In patients who show relevant levels of calcification already at study start, the progression of calcification tends to be faster and stronger in the calcium-group at all time points of measurement compared to the sevelamer-group ($p = 0.0564$ after twelve months; $p = 0.0572$ after 18 months). A stabilization or reduction of the calcification score is reported more frequently in the sevelamer- compared to the calcium-group ($p = 0.003$ after twelve months, $p = 0.01$ after 18 months).

Analyzing Sevelamer, the economic studies show costs of 1,107 USD per life year gained up to costs per quality-adjusted life year (QALY) of 278,000 CAD and a budgetary strain of about 781 million USD in the USA and 26 million USD or 74 million CAD in Canada. The cost-effectiveness analysis of lanthan carbonate results in 25,033 GPD per QALY gained. Further prospective long-term studies with adequate sample sizes and comparable study designs need to be conducted on the effect of p-binder choice.

5.6 Discussion

Patients on chronic hemodialysis exhibit increased mortality risk in comparison to patients with normal renal function due to several reasons: on one hand, many underlying diseases for chronic renal failure, i. e. diabetes, hyperlipidemia and hypertonia, are per se associated with an increased risk for the occurrence of cardiovascular events and mortality, on the other hand the common use of calcium-containing P-binders may alter mortality risk by causing calcification of the arterial system.

The emergence of calcium-free p-binders, especially of the recently developed Renagel® (Sevelamer), creates high expectations in the pharmacological treatment of patients on hemodialysis with respect to lowering arterial calcification and reducing mortality rates. The treat to goal (TTG) study proves the reduction of arterial calcification in patients on therapy with sevelamer in comparison to

those on calcium-containing therapy, whereby first positive effects can be shown after only six months of therapy. Treatment with sevelamer for two years is associated with a 25 to 28 % reduction of calcification status of the aorto-coronary arterial system.

The marked advantage of sevelamer with respect to survival of patients aged more than 65 years, which is shown in one of the studies on mortality, is explained by the fact that arterial calcification worsens with age and that older patients therefore benefit more from protective therapy than younger patients. With respect to cardiovascular mortality, sevelamer shows superiority over calcium-containing p-binders as well. However, patient numbers are too small to draw statistically significant conclusions. On the basis of the present results, the authors cannot explain whether the reduction of mortality risk under sevelamer treatment in the elderly is due to reduced deposition of calcium in the arterial wall, or whether it is a secondary effect of the lipid-lowering effect of sevelamer-therapy.

A further study which has been included in the medical section of the present HTA-report shows reduced mortality rates in patients under sevelamer treatment in comparison to patients under therapy with calcium-containing p-binders. However, differences reach significance only after multivariate control for parameters such as the extent of initial calcification of the coronary arteries at the beginning of the study. Again, it is not possible to completely exclude a contribution of the lipid-lowering properties of sevelamer treatment to the favorable effect on calcification. The inconsistent relationship between higher age and sevelamer-associated reduction of mortality rate among different studies is explained by the fact that different study designs have been used. Further long-term analyses are needed to clarify if measures, which prevent calcification early at the beginning of dialysis may help to improve mortality rates of patient on hemodialysis.

Patients with chronic renal failure and patients on chronic hemodialysis display a markedly increased risk to develop arterial calcification in comparison to age-matched people with normal renal function. As occurrence of cardiovascular events is common among patients on hemodialysis, a relationship between cardiovascular calcification and cardiovascular morbidity may be assumed. Furthermore, it is unlikely that the extremely high rate of severe cardiovascular calcification among renal patients is only related to the presence of traditional risk factors, such as diabetes, hypertonia and hyperlipidemia. Instead, a multifactorial origin of cardiovascular calcification is assumed, comprising i. e. a disbalance of mineral metabolism, resulting from treatment with vitamin-D and p-binders.

The extent of increase of cardiovascular calcification is neither correlated to hypercalcemic episodes, nor to serum lipid concentrations. A potential beneficial effect of treatment with vitamin D or statin therapy cannot completely be excluded, even if the authors discuss such effects to be extremely unlikely. However, the rise of the calcification score is related to the level of suppression of PTH in patients with calcium-containing therapy. A possible explanation is that reduced concentrations of PTH below recommended levels may decrease skeletal uptake of calcium and thereby cause deposition of calcium in the tissue. Besides the severity of calcification at the beginning of the study, treatment with calcium-containing P-binders is the strongest predictor for progression of calcification of the aorto-coronary arterial system.

Three publications evaluate the effect of p-binders on bone metabolism. The nominal classification in different disease stages used in the earliest studies leads to a loss of information, as particularly the mixed renal osteodystrophy covers a wide range of bone metabolism parameter values. Possible limitations of the significance of the studies are that EBT is not the gold standard for assessing the bone architecture and – strength. Also, the importance of measuring bone density at different locations and the use of a bone phantom for calibration are pointed out. Regarding safety, the rate of ADE is comparable for all p-binders and is consistent with that of dialysis patients. The significantly higher rate of gastrointestinal symptoms with sevelamer is explained by the loss of the protective effect of calcium on the intestinal tract when changing from calcium-containing p-binders to sevelamer. Toxic effects on the bone such as were reported for aluminum-containing p-binders cannot be shown for lanthan carbonate. After approximately twelve weeks, the lanthan carbonate plasma concentration reaches a plateau and is independent of the dose administered. This is ascribed to patient specific differences in the gastrointestinal absorption.

The economic studies show different results on the cost-effectiveness of sevelamer compared to calcium-containing p-binders. Different assumptions on the effectiveness of sevelamer and different costs explain the differences in results. For lanthan carbonate, only direct drug costs are incorporated

in the evaluation. According to a patient survey conducted by the European Association for renal patients, patients are content with dialysis care in Germany. Quality assurance in dialysis patient care is provided through the confederation of accredited physicians, the social security code V, and guidelines of the federal joint committee. However, the provision of transplants to renal insufficient patients could be improved in Germany. This could be achieved by improvements in hospital organisation, better education of the population, as well as the introduction of a federal live-donor register and harmonization of the processes and policies of the live-donor commissions.

5.7 Conclusions/recommendations

From an economic point of view, sevelamer and lanthan carbonate do not show a clear superiority over calcium-containing p-binders based on the present data. Regarding the effectiveness with regards to mortality, differences can be shown in certain patient-subgroups. For example, elderly patients benefit from sevelamer therapy regarding a lowering of the mortality rate. Regarding cardiovascular calcifications, sevelamer shows superiority over calcium-containing preparations. However, it needs to be taken into consideration that the studies significantly differ in their use of endpoints and statistical methods and often overestimate secondary endpoints or marginally significant results or trends in their conclusions. Of course, the extent of calcification at the beginning of treatment is of additional important impact on mortality risk. If measures to prevent calcifications can ultimately improve the survival rates of dialysis patients has to be clarified in long-term studies.

The validity of the present HTA-report is significantly limited due to the limited number of available publications, the low sample size of treated patients, as well as the fact that the majority of studies are based on the same patient collectives.

Prospective long-term studies not funded by the industry with adequate sample sizes and comparable study designs are called for to make authoritative statements regarding the medical effectiveness and safety of sevelamer and lanthan carbonate, as well as regarding their economic efficiency.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Chronische Niereninsuffizienz ist die eingeschränkte Fähigkeit beider Nieren, die harnpflichtigen Stoffwechselprodukte aus dem Körper auszuschleiden. Die Folge ist eine Zunahme dieser Substanzen (z. B. Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure) im Organismus.

Die Prävalenz chronisch niereninsuffizienter Menschen betrug 2006 in Deutschland 91.718 Menschen. Die Tendenz ist deutlich steigend³⁵. Eine der häufigsten Ursachen für Niereninsuffizienz ist Diabetes mellitus (vor allem Typ 2), dies war 2006 bei 32 % der inzidenten Patienten der Grund für den Beginn einer Nierenersatztherapie^{35, 78}.

Als Therapiemöglichkeiten bei chronischer Niereninsuffizienz kommen neben einer Nierentransplantation auch verschiedene Dialyseverfahren in Frage. Dialyse ist ein Blutreinigungsverfahren zur Elimination von harnpflichtigen Substanzen, anderen Stoffwechsel(end)produkten und Wasser aus dem Organismus. Die Hämodialyse wird am häufigsten, die Peritonealdialyse im Bundesdurchschnitt in 4,8 % der Fälle eingesetzt³⁵. 2006 wurden in Deutschland 66.508 Patienten dialysiert, ein Anstieg um 4,9 % im Vergleich zum Vorjahr.

Die Zahl der Nierentransplantationen nahm zwar gegenüber dem Vorjahr zu, die Anzahl der Neuanmeldungen zu einer Transplantation übersteigt aber weiterhin die Anzahl der durchgeführten Nierentransplantationen. Die durchschnittliche Wartezeit von Beginn der Dialysepflichtigkeit bis zur Transplantation einer Niere betrug 2006 rund 40 Monate, die maximale Wartezeit fast 16 Jahre³⁵. Im selben Jahr wurden 2.776 Patienten transplantiert, 8.473 Dialysepatienten standen auf der Warteliste³⁵. Da die Funktionsdauer einer transplantierten Niere begrenzt ist und ihre Halbwertszeit etwa zehn Jahre beträgt, kommen Patienten mit Funktionsverlust des Transplantats wieder an die Dialyse; 2006 waren dies 800 Patienten³⁵.

Die terminale Niereninsuffizienz stellt damit nicht nur ein individuelles, sondern auch ein erhebliches finanzielles Problem für das Gesundheitswesen dar⁸⁹. So kosten die etwa 65.000 Dialysepatienten die deutschen Krankenkassen mehr als 2 % des Gesundheitsbudgets³⁵. Die jährlichen Kosten, die den Krankenkassen pro Dialysepatient erwachsen, liegen zwischen 25.000 und 50.000 Euro⁵³. Eine Nierentransplantation kostet im Durchschnitt zwischen 50.000 und 65.000 Euro, die jährlichen Nachsorgekosten bei funktionierendem Transplantat liegen bei ca. 12.000 bis 14.000 Euro. Die durch eine Nierentransplantation verursachten Kosten amortisieren sich also bereits nach zwei bis drei Jahren⁵³.

Die durch eine Niereninsuffizienz bedingten Störungen des Mineralhaushaltes können zur Ablagerung von Phosphat an Blutgefäßwänden, Weichteilen und Herzklappen mit Krankheitsfolgen führen. So sind die häufigste Todesursache für chronisch nierenkranke Patienten kardiovaskuläre Erkrankungen³⁵. Das Risiko für Dialysepatienten ist deutlich erhöht gegenüber gesunden Menschen³⁵.

Gelingt es trotz diätetischer Einschränkung der Phosphatzufuhr nicht, die Phosphatkonzentration im Serum unter Kontrolle zu halten, ist die Anwendung von Phosphatbindern für Dialysepatienten unabdingbar. Der vorliegende Health Technology Assessment (HTA) -Bericht gibt zu Wirksamkeit und Kosteneffizienz dieser Maßnahme Auskunft.

6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

6.2.1 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Nierenerkrankung ist eine Erkrankung, die viele Ursachen haben kann. Immer mehr Menschen, die heutzutage nierenkrank werden, sind Menschen mit ungesundem Lebensstil. Sie entwickeln die klassischen Wohlstandserkrankungen wie Bluthochdruck, Fettleibigkeit und Blutzuckererkrankung, die in weiterer Folge zu einer Nierenerkrankung führen²².

Durch die langsam fortschreitende chronisch eingeschränkte Nierenfunktion werden harnpflichtige Substanzen und Wasser nicht mehr ausreichend ausgeschieden. Fünf Stadien der Niereninsuffizienz werden unterschieden und nach der glomerulären Filtrationsrate (GFR) berechnet⁷¹. Die Stadien sind in Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach K/DOQI dargestellt.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach K/DOQI

Stadium	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73 m ²)
1	Nierenschaden (und/oder Hochdruck) bei normaler oder erhöhter GFR	≥ 90
2	Nierenschaden mit gering verminderter GFR	60–89
3	Mittelschwere Einschränkung der GFR	30–59
4	Starke Einschränkung der GFR	15–29
5	Nierenversagen	< 15 (oder Dialyse)

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate. K/DOQI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, dt.: Initiative für Ergebnisqualität in Nierenerkrankungen.

Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto YLA, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2005; 67: 2089-2100.

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

In Stadium 5 wird der Patient nierenersatzpflichtig, d. h., einer Vergiftung durch harnpflichtige Substanzen wird durch eine entsprechende Nierenersatztherapie vorgebeugt.

6.2.1.1 Epidemiologie

Die Anzahl chronisch niereninsuffizienter Menschen betrug 2006 in Deutschland mehr als 90.000. Die Tendenz ist deutlich steigend: 1995 waren es knapp über 54.000 Betroffene³⁵. Auch die Zahl der terminal niereninsuffizienten Patienten in Deutschland steigt stetig. 2001 betrug die Inzidenz 184 pro Million Einwohner. Somit waren mehr als 15.000 Patienten betroffen, während 2004 bereits 16.027 Neuaufnahmen in die Nierenersatztherapie erfolgten³⁵. 2006 waren es 17.548 Patienten³⁵. Die Anzahl der Dialysepatienten steigt also jährlich um etwa 5 %¹⁶. Die chronische Niereninsuffizienz tritt vor allem im Alter auf, ein Großteil aller Patienten sind über 65 Jahre alt³⁵.

Es liegen keine Daten zur Anzahl der noch nicht dialysepflichtigen Patienten in den Stadien 3 bis 5 für Deutschland vor. Basierend auf der jährlich aktualisierten NHANES-Erhebung (National Health and Nutrition Examination Survey), kann jedoch von ca. 4 Millionen Patienten ausgegangen werden, die potenziell eine Phosphatbindertherapie benötigen werden.

6.2.1.2 Mortalität bei Niereninsuffizienz

Laut amerikanischen Metaanalysen sterben viele der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bereits, bevor sie dialysepflichtig werden⁸⁶. Mit beginnender Dialysepflichtigkeit nimmt das Mortalitätsrisiko kontinuierlich zu. Nach Foley et al.³³ hat ein 30-jähriger Dialysepatient die Lebenserwartung eines gesunden 80-Jährigen³³. Schätzungen gehen von einer zehn- bis hin zu einer 40-fachen Erhöhung des Sterberisikos im Vergleich zu gesunden Menschen aus. Die häufigste Todesursache für chronisch nierenkranke Patienten ist ein Herz-Kreislauf-Versagen³⁷.

2006 sind in Deutschland 12.124 Erwachsene an den Folgen chronischer Niereninsuffizienz gestorben; bei 39,7 % war die Todesursache kardial bedingt³⁵.

6.2.1.3 Nierenersatztherapie

Unter Nierenersatztherapie werden verschiedene Dialysearten und die Nierentransplantation zusammengefasst. Prinzipiell gibt es zwei Arten der Dialyse, die Hämo- und die Peritonealdialyse. Bei der Hämodialyse wird der Patient dreimal pro Woche für mindestens vier Stunden an eine Blutreinigungsmaschine angeschlossen.

Bei der Peritonealdialyse übernimmt das gut durchblutete Bauchfell die körpereigene Filterfunktion. Zur Durchführung der Peritonealdialyse gibt es verschiedene Möglichkeiten: Bei der kontinuierlichen ambulanten Peritonealdialyse (CAPD) wird eigenständig vier- bis fünfmal am Tag ein Beutelwechsel mit frischem Dialysat durchgeführt. Bei der automatischen Peritonealdialyse übernimmt ein Dialysegerät den mechanischen Beutelwechsel über Nacht – so ist der Patient tagsüber relativ unabhängig und fühlt sich kaum eingeschränkt. Der Vorteil der Peritonealdialyse liegt in der kontinuierlichen Dialy-

seform, wobei die Nierenrestfunktion in der Regel besser erhalten bleibt. Eine aufrechterhaltene Restfunktion der Niere bedeutet meist eine bessere Lebensqualität, da der Patient geringe Trinkmengen noch selbstständig ausscheiden kann und dadurch weniger Wasser im Gewebe zurückhält. Jedoch besteht durch den permanent in der Bauchhöhle liegenden Katheter das Risiko von Infektionen an der Austrittsstelle oder in der Bauchhöhle.

Durch die tägliche Peritonealdialyse können sowohl Flüssigkeitshaushalt, als auch die Elektrolytkonzentrationen konstanter gehalten werden. Hämodialysepatienten hingegen müssen auf die Aufnahme von Kalium und Phosphat strenger achten. In jedem Fall entsteht bei beiden Verfahren ein deutlicher Phosphatüberschuss. Patienten mit Peritonealdialyse haben einen höheren Bedarf an Phosphatbindern als Patienten mit Hämodialyse, da bei diesem Verfahren die Clearance für Phosphat geringer ist.

Neben der Dialyse ist die Nierentransplantation eine Form der Nierenersatztherapie. Prinzipiell gibt es für die meisten Patienten die Möglichkeit, über die Vermittlungsstelle Eurotransplant die Niere eines Verstorbenen zu erhalten. Die Wartezeiten sind in Deutschland allerdings zuletzt von fünf auf sechs Jahre angestiegen, sodass viele Betroffene, vor allem ältere Dialysepatienten, gar nicht mehr gemeldet werden. Durch das Eurotransplant Senior Programm (ESP; „old-for-old“) wurde in Deutschland eine hohe Transplantationsrate in der Altersgruppe 65 Jahre und älter erreicht, die Wartezeiten für diese Altersgruppe konnten dadurch verkürzt werden³⁵. Es besteht auch die Möglichkeit einer Lebendspende durch Verwandte oder Ehepartner bzw. Lebensgefährten. In einigen Zentren wird bei unverträglichen Blutgruppen unter erhöhter Immunsuppression und spezieller Antikörperentfernung eine Transplantation angeboten, um die lange Wartezeit auf eine reguläre blutgruppenkompatible Spenderniere zu vermeiden. Bei guter Transplantatfunktion ist in der Regel keine Phosphatbindungstherapie notwendig.

6.2.2 Mineralhaushalt bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

6.2.2.1 Phosphat- und Kalziumhaushalt bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Neben ihrer Funktion als Entgifter des Organismus übernimmt eine gesunde Niere die Regulierung des Mineralhaushaltes. Lässt die Nierenleistung nach, gerät die Balance des Kalziumphosphat-haushaltes aus dem Gleichgewicht und es kommt zu Hyperphosphatämie und/oder sekundärem Hyperparathyroidismus.

Der Kalzium- und Phosphatspiegel im Blut wird durch Vitamin D und Parathyreoidhormon (PTH) mit wenig Spielraum sehr konstant gehalten. Vitamin D kann mit der Nahrung aufgenommen werden oder in der Haut durch ultraviolette (UV)-Bestrahlung gebildet werden. Erst die Niere produziert die aktive Form, das 1,25 Dihydroxycholecalciferol, auch Calcitriol genannt. Bei Patienten mit ausgeprägter Niereninsuffizienz ist die Bildung von endogenem Calcitriol entsprechend eingeschränkt oder sogar völlig aufgehoben⁶¹. Der daraus resultierende Mangel führt zu verminderter Kalziumaufnahme aus dem Darm bei gleichzeitig vermehrter Kalziumausscheidung über die Nieren. Bereits hier würde es schon zu einem verringerten Kalziumspiegel im Blut kommen, würde die Nebenschilddrüse nicht vermehrt PTH bilden, um dem entgegenzuwirken (sekundärer Hyperparathyroidismus). PTH mobilisiert Kalzium aus den Knochen und vermindert den renalen Kalziumverlust⁶¹. Erst in späteren Stadien der Niereninsuffizienz (4 bis 5) wird die Hypokalzämie sichtbar. Parallel dazu kann die Niere nicht mehr ausreichend Phosphat ausscheiden, und es kommt zur Hyperphosphatämie.

Die Hyperphosphatämie ist der stärkste unabhängige Risikofaktor für die Mortalität bei Nierenkranken^{9, 37, 46}. Die Normalwerte für Serumphosphat liegen zwischen 0,8 und 1,5 mmol/l (SI-Einheit) bzw. zwischen 2,7 und 4,8 mg/dl (alte Einheit). Jeder Anstieg der Serumphosphatkonzentration um ein Milligramm ist verbunden mit einer neun prozentigen Zunahme des Risikos des Auftretens eines koronararteriellen Todesereignis und mit einer sechs prozentigen Zunahme des Auftretens eines plötzlichen Herztodes³⁷. Kalantar-Zadeh et al.⁴⁶ konnten bei über 58.000 Dialysepatienten zeigen, dass sowohl niedrige als auch hohe Phosphatspiegel das Sterberisiko erhöhen. Niedrige Phosphat-spiegel sind beim multimorbiden ausgezehrten Patienten zu beobachten, der noch einer Dialysebehandlung zugeführt wird, aber schon von vornherein ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hat.

Das Vollbild des sekundären Hyperparathyreoidismus ist mit einer Entkalkung und/oder erhöhter Brüchigkeit des Knochens verbunden. Beim Nierenerkrankten können unterschiedliche Knochenerkrankungen auftreten, die alle unter dem Begriff der renalen Osteodystrophie subsumiert werden⁶¹.

Heutzutage ist der sekundäre Hyperparathyreoidismus vor allem mit der Zunahme von Weichteilverkalkungen speziell der Arterien assoziiert, die zu erhöhter kardiovaskulärer Mortalität führen^{7, 8, 58, 59}. Der moderne Fachbegriff ist die chronic kidney disease – bone mineral disorder (CKD-BMD)³¹.

6.2.2.2 Phosphat- und Kalziumhaushalt beim Dialysepatienten

Pro Tag fallen in Abhängigkeit von der Phosphatzufuhr beim gesunden Menschen ca. 900 mg Phosphat an, das über die Nieren ausgeschieden wird. Bei der Hämodialyse werden ca. 800 mg/4 h entfernt⁸⁷. Das entspricht bei drei Dialysen pro Woche einer Phosphatelimination von lediglich ca. 2.400 mg (anstatt der benötigten 6.300 mg). Bei der CAPD – dem zu bevorzugenden Verfahren, wenn die Dialyse nur über wenige Jahre hinweg durchgeführt wird – werden pro Tag nur ca. 300 mg (also ca. 2.100 mg pro Woche) Phosphat entfernt. Auch hier entsteht also ein deutlicher Phosphatüberschuss, der nur durch Diät in Kombination mit Phosphatbindern behandelt werden kann^{71, 87}, wobei sich bei der Peritonealdialyse ein mengenmäßig höherer Bedarf an Phosphatbindern ergibt als bei der Hämodialyse.

Im Gegensatz zu Phosphat kann Kalzium sehr viel besser dialysiert werden. Dennoch ist auch Kalzium ein kardiovaskulärer Risikofaktor. Erst seit wenigen Jahren benutzt man niedrigere Dialysatkalziumkonzentrationen, um der Kalziumüberladung entgegenzuwirken.

6.2.2.3 K/DOQI (Kidney disease outcomes quality initiative) Guidelines

Die seit Jahren empfohlenen K/DOQI-Richtwerte für die einzelnen Parameter des Mineralstoffwechsels (Serum-Phosphat, Serum-Kalzium, Kalziumphosphatprodukt und intaktes PTH (iPTH) beim Nierenkranken befinden sich im Wandel. Zuletzt wurde bei der Konferenz der Europäischen Gesellschaft für Dialyse und Transplantation (ERA EDTA) in Stockholm 2008 empfohlen, die engen PTH-Richtlinien, die auf wenigen Knochenstudien basierten, zu erweitern. Anstatt der 150 bis 300 pg/ml iPTH sollen jetzt 100 bis 600 pg/ml iPTH erlaubt sein. Diese veränderten Werte beruhen auf der Erfahrung, dass sich Kalzium- und Phosphatspiegel leichter regulieren lassen, wenn die PTH-Bildung nicht zu sehr durch Vitamin-D-Derivate unterdrückt wird⁷⁵. Ein zu hoher Anstieg des Serum-PTH kann jedoch wiederum die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus beschleunigen und damit zu klinisch relevanten Langzeitschäden führen.

6.2.2.4 Therapieoptionen der Hyperphosphatämie

Basis jeder Hyperphosphatämiebehandlung ist die Einschränkung der Phosphatzufuhr durch die Nahrung. Praktisch alle eiweißhaltigen Lebensmittel enthalten Phosphat. Die empfohlene tägliche Eiweißzufuhr sollte jedoch bei Dialysepatienten 1 bis 1,2 g/kg nicht unterschreiten, um einer Mangelernährung vorzubeugen^{49, 56}. Die an diese Eiweißmenge gekoppelte Phosphatzufuhr entspricht ungefähr 800 bis 1.000 mg²¹. Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz absorbieren 50 bis 60 % des durch die Nahrung zugeführten Phosphats; dieser Anteil kann bei Einnahme von Vitamin-D-Derivaten auch höher sein. Daher ist eine Phosphatrestriktion allein nicht zielführend^{4, 21}.

Auch die durch Dialyse ausgefilterte Phosphatmengen (typischerweise 75 % des absorbierten Phosphats) sind meistens nicht ausreichend, um die Serumphosphatwerte auf die empfohlenen Richtwerte zu senken. Deshalb wird in der Regel schon in der Prädialyse mit einer Phosphatbindertherapie begonnen.

6.2.2.4.1 Phosphatbinder

Phosphatbinder werden oral mit den Mahlzeiten eingenommen. Im Magen-Darm-Trakt binden sie über die Nahrung aufgenommenes Phosphat und tragen so indirekt dazu bei, die Phosphatkonzentration im Serum zu senken. Vier verschiedene Gruppen von Phosphatbindern werden unterschieden:

- Aluminiumsalze,
- Kalziumsalze,
- Sevelamer und
- Lanthankarbonat (LK).

Kalzium- und Aluminiumsalze werden traditionell eingesetzt, Sevelamer und LK sind neuere Entwicklungen auf dem Markt^{3,41}.

In der täglichen Praxis werden Phosphatbinder häufig in einer Zweier-, in seltenen Fällen auch in einer Dreierkombination verabreicht, um Nebenwirkungen gering zu halten. Primär werden Präparate innerhalb einer Substanzklasse kombiniert. Bei Dialysepatienten mit resistenter Hyperphosphatämie kann aber auch eine Kombinationstherapie von kalziumhaltigen Phosphatbindern sowie kalzium- und aluminiumfreien Phosphatbindern verschrieben werden.

Wichtig bei der medikamentösen Therapie mit Phosphatbindern ist, dass die Anfangsdosis des Phosphatbinders langsam titriert wird, bis die erwünschten Zielkonzentrationen von Kalzium und Phosphat in Abstimmung mit den Diäten der betroffenen Personen erreicht sind. Eine Schwierigkeit für den Patienten liegt darin, die Phosphatmenge einer Mahlzeit richtig abzuschätzen. Dies verlangt vor allem Übung und wird in den Therapiezentren anhand von Tabellen oder Bildern trainiert⁵¹.

Aluminiumhaltige Phosphatbinder

Aluminiumhaltige Phosphatbinder sind sehr wirksam⁴⁹. Allerdings besteht die Gefahr einer chronischen Intoxikation in Gestalt von Enzephalopathie (mit Symptom Demenz), adynamischer Knochenkrankung⁶⁰ und Anämie⁶⁶. Daher wird der Einsatz aluminiumhaltiger Phosphatbinder – außer bei therapieresistenter Hyperphosphatämie – nicht mehr empfohlen.⁵⁴

Kalziumhaltige Phosphatbinder

Am häufigsten werden Kalziumazetat (CaA) und Kalziumkarbonat (KaK) verwendet. Bei hypokalzämischen Patienten haben sie den Vorteil, dass sie auch Kalzium substituieren. Generell werden bei Dialysepatienten jedoch häufig Hyperkalzämien (10 bis 20 %) beobachtet^{42, 76}. Die kumulative Kalziumzufuhr spielt ebenfalls eine beachtliche Rolle bei der Entstehung von Gefäßkalzifikationen^{7, 8, 58, 59}. Dennoch zeigt die Calcium Acetate Renal Evaluation (CARE)-Studie an zehn hämodialysepflichtigen Patienten, dass kalziumhaltige Phosphatbinder wenigstens für hämodialysepflichtige Patienten ohne Hypercalzämie die kostengünstigste Therapie zur Senkung der Phosphat Spiegel sind⁷⁶.

Sevelamer-Hydrochlorid (SH) und Karbonat

Seit 2000 gibt es auf dem deutschen Markt einen neuen, kalzium- und aluminiumfreien Phosphatbinder: Sevelamer-Hydrochlorid (SH; Renagel®)⁴⁰. Für den seltenen Fall des Auftretens einer durch SH nicht beherrschbaren metabolischen Azidose in der Prä dialyse⁷³, wurde eine neue Formulierung gefunden und Sevelamer als Karbonat synthetisiert (Renvela®). Dieses Produkt wird voraussichtlich 2009 auf dem europäischen Markt zugelassen.

Neuere metallhaltige Phosphatbinder: LK

LK (Fosrenol®) wurde kürzlich entwickelt und 2006 in der EU zugelassen^{3,41}. Lanthan ist ein seltenes Metall³⁶, das auch für den Flugzeugbau verwendet wird. Die Verwendung dieses Phosphatbinders ist umstritten^{18, 66}. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass über den Darm resorbierte Lanthanpartikel auch in diversen Geweben des Organismus gespeichert werden⁵². Daten aus klinischen Studien haben allerdings bisher keine Sicherheitsbedenken ergeben^{26, 43, 81}.

Effektivität von Phosphatbindern, Phosphat zu senken

Phosphat gehört neben Kalzium zu den effektivsten Endpunkten, um Therapien bei Dialysepatienten zu evaluieren. Dass alle Phosphatbinder in unterschiedlicher Dosierung Phosphat wirksam senken können, ist bekannt⁸⁶. Kalziumhaltige Phosphatbinder führen zu einer stärkeren PTH-Supprimierung. Die PTH-Sekretion wird über den Calcium-Sensing-Receptor reguliert. Kalziumhaltige Phosphatbinder

steigern die Sensitivität dieses Rezeptors und supprimieren dadurch die PTH-Sekretion ohne die Serumkonzentrationen von Kalzium oder Phosphat zu erhöhen.

Laut rezenten Untersuchungen stellen sowohl eine Übersupprimierung¹³ als auch eine starke Erhöhung der PTH-Serumkonzentrationen Risikofaktoren für das Zustandekommen einer kardiovaskulären Verkalkung dar. Durch die Kalziumzufuhr über den Phosphatbinder wird der PTH-Spiegel verstärkt gesenkt: Zu niedrige PTH-Spiegel sind wiederum vermehrt mit einer Kalzifizierung der Gefäße verbunden⁴⁵.

Da jedoch in der täglichen Praxis Patienten häufig nicht mit einem einzigen Phosphatbinder auskommen, werden Zweifach- und manchmal sogar Dreifachkombinationen einer Substanzklasse verschrieben. Zusätzlich werden Vitamin-D-Derivate und Kalzिमimetika verwendet sowie das Dialysat-Kalzium individuell an den Patientenbedarf angepasst. Diese zusätzlichen Gaben beeinflussen ebenfalls den Phosphat-, Kalzium- und PTH-Spiegel.

Medikamentöse Therapien haben in den letzten Jahren allerdings nur bei der Hälfte der Patienten zu den empfohlenen Phosphatspiegeln geführt¹², wobei die Compliance bzgl. regelmäßiger Medikamenteneinnahme insgesamt mässig ist. Nur bei 4 % der Patienten konnten die derzeit gültigen K/DOQI-Richtwerte für Phosphat, Kalzium und PTH erreicht werden¹².

6.2.2.5 Effektivitätskriterien in Studien zu chronischer Niereninsuffizienz

Aufgrund von fehlenden Mortalitätsstudien müssen andere Endpunkte für die Effektivität einer Therapie herangezogen werden. Für die kardiovaskuläre Mortalität gibt es eine Vielzahl an unterschiedlichen Risikofaktoren, wie höheres Alter, Diabetes, Dauer der bereits bestehenden Nierenerkrankung etc. Manche klassischen Risikofaktoren für Arteriosklerose spielen bei Nierenkranken eine weniger große Rolle. Ob die Senkung des Cholesterinspiegels entscheidend ist, ist umstritten. Die CREED- (Cardiovascular risk extended evaluation in dialysis-) wie auch die 4-D-Studie (Die Deutsche Diabetes-Dialyse-Studie) waren hinsichtlich Cholesterin negativ^{12, 88}.

Da bei Studien zu Phosphatbindern deren Effektivität in der Reduktion von kardiovaskulärer Mortalität bzw. die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen im Zentrum steht, stellt die Evaluierung der Kalzifikation diverser Gefäße einen guten Endpunkt dar. Ebenfalls wird die Effektivität von Phosphatbindern auf eine Stabilisierung der Knochen, die eine verbesserte Lebensqualität mit sich bringt, evaluiert.

6.2.2.6 Therapieoptionen des sekundären Hyperparathyreoidismus

6.2.2.6.1 Verlängerung der Dialyse

Durch die Verlängerung der Dialysezeiten kann mehr Phosphat entfernt werden⁵⁷. Patienten, die sechs- bis siebenmal pro Woche nächtlich acht bis zehn Stunden dialysiert wurden, konnten die Phosphatbindertherapie absetzen und ihre Protein- und Phosphatzufuhr erhöhen⁷⁴.

6.2.2.6.2 Vitamin D

Vitamin-D-Therapie ist der Goldstandard in der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus³⁸. Generell wird Calcitriol, die aktive Form von Vitamin D, gegeben. In den letzten Jahren zunehmend verabreicht werden Vorstufen des aktiven Vitamin D, die bereits hydroxiliert sind (1 α -hydroxyvitamin D3 oder 19nor-1,25-dihydroxyvitamin D2).

Große epidemiologische Studien zeigen für Dialysepatienten, die mit Vitamin-D-Präparaten behandelt wurden, einen Überlebensvorteil gegenüber den Patienten, die nicht mit Vitamin D behandelt wurden⁸⁵.

6.2.2.6.3 Kalzिमimetika

Seit wenigen Jahren ist Cinacalcet für die Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus im Rahmen der Dialyse zugelassen. Es handelt sich um ein Kalzिमimetikum, das beim Dialysepatienten effektiv Kalzium und PTH senkt³⁸. Kalzिमimetika sind oral verabreichbare organische Moleküle, die auf

den Hauptregulator der PTH-Sekretion wirken, indem sie die Sensitivität für extrazelluläres ionisiertes Kalzium steigern und die PTH-Sekretion supprimieren, ohne die Werte von Serumkalzium und Serumphosphat zu erhöhen. Es konnte gezeigt werden, dass unter Therapie mit Cinacalcet im Vergleich zur Standardtherapie die Hospitalisierung wegen kardiovaskulärer Ereignisse, die Knochenfrakturrate sowie die Anzahl der Kandidaten für eine Entfernung der Nebenschilddrüsen sank²⁴.

6.2.2.6.4 Transplantation

Die effektivste Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz stellt die Nierentransplantation dar. Der PTH-Spiegel sinkt innerhalb weniger Tage und Wochen, Phosphat- und Kalziumspiegel normalisieren sich in der Regel binnen weniger Wochen³⁰.

Etwa 100 Tage nach einer erfolgreichen Nierentransplantation ist im Vergleich zu den an der Dialyse verbleibenden Patienten ein Anstieg der Überlebenschance zu verzeichnen⁹¹. Wird der Patient aufgrund eines Transplantatversagens wieder dialysepflichtig, steigt das Sterberisiko erneut⁴⁷.

6.3 Ökonomischer Hintergrund

In Deutschland betragen 2004 die direkten Krankheitskosten für Niereninsuffizienz (jede Einschränkung der Nierenfunktion) rund eine Milliarde Euro. Verglichen mit den Daten von 2002, sind die Kosten um 12 % angestiegen⁸². Bei der Zerlegung der Kosten in Geschlechter und Altersgruppen ist zu erkennen, dass Männer etwas mehr Kosten verursachen als Frauen. Außerdem fallen in der Altersgruppe der 65- bis 85-jährigen Patienten bei beiden Geschlechtern die größten Kosten an (Tabelle 2: Direkte Krankheitskosten für Niereninsuffizienz in Deutschland nach Alter in Mio. Euro).

Tabelle 2: Direkte Krankheitskosten für Niereninsuffizienz in Deutschland nach Alter in Mio. Euro

	2002	2004	Differenz
Altersgruppen	Kosten in Mio. €	Kosten in Mio. €	
Unter 15	8	7	-13 %
15–65	343	365	+6 %
65–85	475	549	+16 %
85 und mehr	88	99	+13 %
Gesamt	914	1.020	+12 %

Quelle: Statistisches Jahrbuch 2007; GÖG-eigene Darstellung

Zur Verteilung der direkten Kosten im US-amerikanischen Raum liegt eine Studie von White et al.⁸⁹ vor. Die Kosten setzen sich aus Leistungen von Krankenanstalten (Dialysezentren, stationäre Behandlungen und Hauskrankenpflege) (78,1 %), Arzneimitteln (17,2 %) und Leistungen von privaten Medizinern (niedergelassene Ambulanzen, Hausbesuche und unabhängige Labors) (4,7 %) zusammen. Die größten Kosten verursachen laut White et al. der Besuch von Dialysezentren, stationäre Behandlungen und verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Tabelle 3 zeigt die Verordnungen von Phosphatbindern 2007 in Deutschland. Angegeben sind die verordneten Tagesdosen (DDD) und die mittleren Kosten je DDD 2007 sowie die Änderung gegenüber 2006. Auffallend dabei ist der Anstieg von Verschreibungen von Kalzium Verla® (+50,4 %). Die Verschreibungen von Renagel®, dem teuersten Präparat, sind nach stetigem Zuwachs 2007 erstmals rückläufig (-2,4 %).

Tabelle 3: Verordnungen von Phosphatbindern 2007: DDD, mittlere Kosten je DDD und Änderung gegenüber 2006

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	DDD Kosten in €	Änderung zum Vorjahr in %
Calciumacetat-Nefro	Kalziumazetat	1,9	1,02	+0,8
Renagel	Sevelamer	1,9	12,68	-2,4

Fortsetzung Tabelle 3: Verordnungen von Phosphatbindern 2007: DDD, mittlere Kosten je DDD und Änderung gegenüber 2006

Präparat	Bestandteile	DDD in Mio.	DDD Kosten in €	Änderung zum Vorjahr in %
Calcium Verla*	Kalziumkarbonat	1,6	0,37	+50,4
Fosrenol**	Lanthankarbonat	1,1	9,55	>+1.000
Phos-Ex	Kalziumazetat	0,9	0,94	+4,1
Phosphonorm	Aluminiumchlorid-Hydroxid-Komplex	0,9	1,93	-7,2
Anti-Phosphat	Aluminiumhydroxid	0,7	4,30	-11,4
Calciumacetat Kyramed	Kalziumazetat	0,5	0,97	+5,2
Gesamt		22,4	3,25	~+10***

* Keine Einbeziehung von Vitamin-D-Kombinationen.

** Erst seit 2006 in Deutschland zugelassen.

*** Keine genaue Berechnung möglich.

DDD = Daily defined dosis, dt.: verordnete Tagesdosis.

Quelle: Arzneimittelreport 2008; GÖG-eigene Darstellung

Phosphatbinder gehören zu der Arzneimittelgruppe der Urologika. Diese erreicht beim Vergleich aller Gruppen den 26. Rang. Die Anzahl der Verordnungen von 387,5 Mio. DDD und ein Umsatz in Höhe von 305,5 Mio. Euro fallen im Vergleich zum gesamten Markt (28.748,5 Mio. DDD und 17.620,7 Mio. Euro) gering aus. In der Gruppe der Urologika stellen Prostatamittel mit 70 % der Verordnungen die überwiegende Gruppe dar. Phosphatbinder erreichen neben Antiinfektiva, Urolithiasis- und Kathetermitteln nur kleine Verordnungszahlen.

6.4 Forschungsfragen

Die vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) übermittelten Fragestellungen zu diesem HTA-Bericht lauten:

- Welche medizinische Effektivität haben die unterschiedlichen Phosphatbinder bei chronisch niereninsuffizienten Patienten?
- Gibt es Unterschiede im Patientennutzen?
- Über welche Kosteneffizienz verfügen die unterschiedlichen Präparate?
- Welche ethischen, sozialen und juristischen Faktoren sind zu beachten?

6.5 Methodik

6.5.1 Literatursuche

Es wird eine systematische Literatursuche in Superbase-Datenbanken am 07.02.2008 durchgeführt. Dafür wird die im Anhang in Tabelle 16 (Suchstrategie in den Datenbanken) angeführte Suchstrategie formuliert. Es werden fünf Schlagwortgruppen aufgestellt. Für die Suche nach relevanten Texten wurde eine Gruppe mit Begriffen zu Phosphatbindern und eine Gruppe mit Begriffen zu chronischer Niereninsuffizienz bzw. Dialyse gebildet; die zwei Blöcke werden mit UND verknüpft (Abbildung 1). Es ergeben sich weitere UND-Verknüpfungen:

- Für den Teil zur medizinischen Effektivität von Phosphatbindern mit Begriffen zur Studienqualität
- Für den ökonomischen Teil mit ökonomischen Begriffen
- Für die ethischen Aspekte mit entsprechenden Begriffen, für die juristische Betrachtung mit Begriffen aus diesem Bereich.

Eine Einschränkung der Suche in der Superbase erfolgt über Erscheinungsjahr und Sprache. Nur deutsch- oder englischsprachige Publikationen werden berücksichtigt; Zusammenfassungen werden ab dem Publikationsjahr 2000 bestellt.

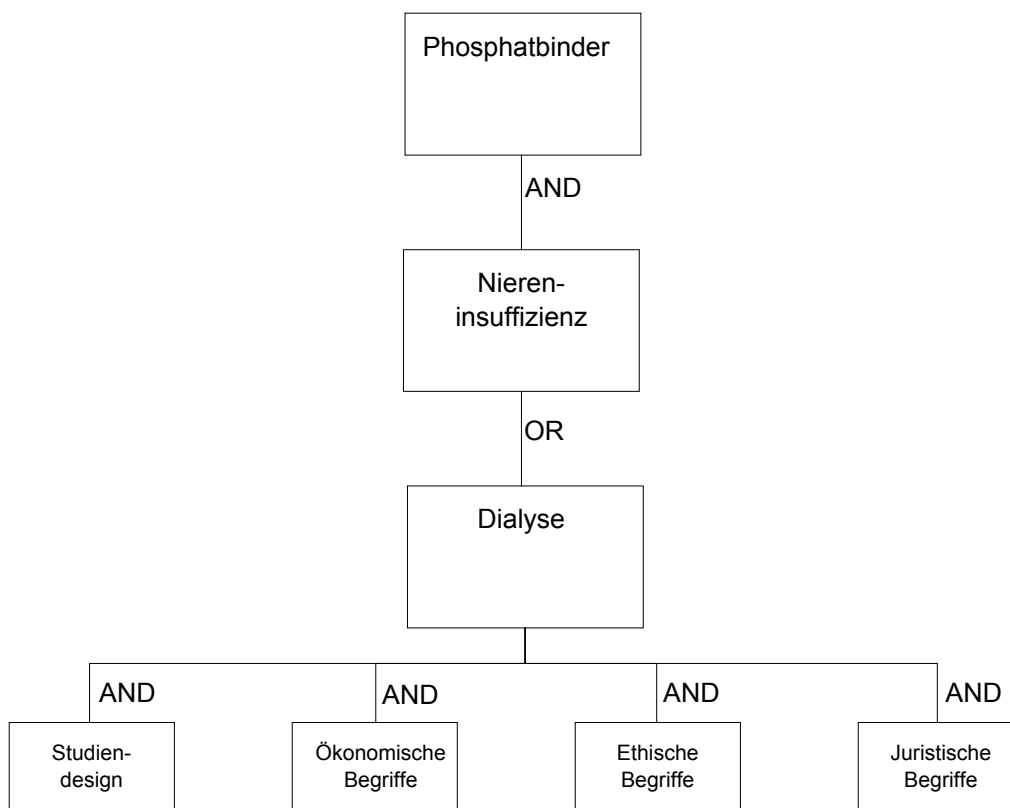


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Selektionsprozesses in der Superbase

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

6.5.2 Selektionskriterien

6.5.2.1 Erstselektion

Für die Auswahl der Zusammenfassungen zur Bestellung der Volltexte werden in Tabelle 4 (Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen) dargestellte Selektionskriterien verwendet.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen

Ausschlusskriterien
Formale Ausschlusskriterien
A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
A1a Studien, die vor dem Jahr 2000 publiziert wurden
A2 Studien ohne Bezug auf Deutschland oder ein vergleichbares Land (europäische Länder, Kanada, Neuseeland; USA, Australien)
A3 Duplikate
Thematische Ausschlusskriterien
A4 Andere Erkrankung als Schwerpunkt
A5 Andere Interventionsform (z. B. Diät)
A6 Andere Fragestellung
A7 Diagnostische oder Präventionsstudien
A8 Folgeerkrankungen
A9 Relevante medizinische Studien mit Fallzahl <= 30 Personen
Studiendesign
A10 Abstracts, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben
A11 Fallstudien
A12 Nicht passendes Studiendesign, z. B. retrospektive Studien, nichtsystematischer Review
A13 Studien mit nicht humanmedizinischem Themenschwerpunkt (tierexperimentelle Studien) bzw. In-vitro-Studien

Fortsetzung Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion der Zusammenfassungen

Einschlusskriterien
Medizinische Einschlusskriterien
E1 Grundvoraussetzungen erfüllt (laut Abstract, Titel bzw. Keyword)
E2 Randomisierte und/oder kontrollierte Studien
E3 HTA/systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen
E4 Epidemiologische Untersuchung mit Bezug auf Deutschland
E5 Wissenschaftlicher Hintergrund (z. B. zur Erkrankung und Aspekten von Präventionsmaßnahmen)
Ökonomische Einschlusskriterien
E6 Studien mit Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit/Nutzwert/Nutzen
E7 Studien mit Kostenanalyse
E8 Behandlung von Kosten im weiteren Sinn
Weitere Einschlusskriterien
E9 Behandlung juristischer Aspekte
E10 Behandlung ethischer Aspekte

HTA = Health Technology Assessment. USA = United States of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika.

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

Eine Handsuche wird im Internet (Leitlinien etc.) durchgeführt, des Weiteren werden die Referenzlisten ausgewählter Publikationen überprüft. Der Selektionsprozess wurde unabhängig von zwei Autorinnen durchgeführt.

6.5.2.2 Zweitselektion

6.5.2.2.1 Medizinische Volltexte

Die vorliegenden Volltexte werden anhand der in Tabelle 5 (Kriterien zur Selektion der medizinischen Volltexte) angeführten Selektionskriterien geprüft. Die Selektionskriterien für die Erstselektion werden dabei weiter eingeschränkt. Da – wie oben erwähnt – alle Phosphatbinder effektiv Phosphat senken können, werden Studien, die als ausschließliche Endpunkte die Phosphat-, Kalzium- oder PTH-Senkung untersuchen, von den Ergebnissen ausgeschlossen. Eingeschlossen werden ausschließlich Studien bei Erwachsenen.

Studien, die die Wirksamkeit von Phosphatbindern hinsichtlich der folgenden Endpunkte untersuchen, werden in die Ergebnisanalyse eingeschlossen:

1. Mortalität
2. Kardiovaskuläre Ereignisse oder Gefäßverkalkungen
3. Knochenerkrankung, beschrieben als Knochenschmerzen (Quality-of-Life-Evaluierung), Frakturaten und/oder histologische Aufarbeitung von Knochenbiopsien mit Bestimmung der Knochenbildungsrate, sowie differenzierte Bildgebung (Unterscheidung zwischen trabekulärem und kortikalem Knochen).

Für den Ergebnisteil dieses HTA-Berichts werden vorzugsweise Studien, die ein Peer-Review-Verfahren bestanden haben (keine Publikationen in Supplements), verwendet. Abstracts älteren Datums werden ebenfalls nicht herangezogen.

Tabelle 5: Kriterien zur Selektion der medizinischen Volltexte

<p>Ausschlusskriterien</p> <p>Formale Ausschlusskriterien</p> <p>A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind</p> <p>A1a Studien, die vor dem Jahr 2000 publiziert wurden</p> <p>A2 Studien ohne Bezug auf Deutschland oder ein vergleichbares Land (europäische Länder, Kanada, Neuseeland; USA, Australien)</p> <p>A3 Duplikate</p> <p>Thematische Ausschlusskriterien</p> <p>A4 Andere Erkrankung als Schwerpunkt</p> <p>A4a Ausschließlich Phosphat-, Kalzium- oder Parathyreoidhormonsenkung als Endpunkte</p> <p>A5 Andere Interventionsform (z. B. Diät)</p> <p>A6 Andere Fragestellung/Studien in Kindern und/oder Jugendlichen</p> <p>A7 Diagnostische oder Präventionsstudien</p> <p>A8 Folgeerkrankungen</p> <p>A9 Relevante medizinische Studien mit Fallzahl <= 30 Personen</p> <p>Studiendesign</p> <p>A10 Abstracts, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben, Kongresspräsentationen, Poster, Kommentare, Letters etc.</p> <p>A11 Fallstudien</p> <p>A12 Nicht passendes Studiendesign, z. B. retrospektive Studien, nicht-systematischer Review</p> <p>A13 Studien mit nicht humanmedizinischem Themenschwerpunkt (tierexperimentelle Studien) bzw. In-vitro-Studien</p>
<p>Einschlusskriterien</p> <p>Medizinische Einschlusskriterien</p> <p>E1 Grundvoraussetzungen erfüllt (laut Abstract, Titel bzw. Keyword)</p> <p>E2 Randomisierte und/oder kontrollierte Studien</p> <p>E3 HTA/systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen</p> <p>E4 Epidemiologische Untersuchung mit Bezug auf Deutschland</p> <p>E5 Wissenschaftlicher Hintergrund (z. B. zur Erkrankung und Aspekten von Präventionsmaßnahmen)</p> <p>Ökonomische Einschlusskriterien</p> <p>E6 Studien mit Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit/Nutzwert/Nutzen</p> <p>E7 Studien mit Kostenanalyse</p> <p>E8 Behandlung von Kosten im weiteren Sinn</p> <p>Weitere Einschlusskriterien</p> <p>E9 Behandlung juristischer Aspekte</p> <p>E10 Behandlung ethischer Aspekte</p>

HTA = Health Technology Assessment. USA = United States of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika.

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

6.5.2.2.2 Ökonomische Volltexte

Die dem ökonomischen Teil zugeordneten Volltexte werden anhand der in Tabelle 6 (Kriterien zur Selektion der ökonomischen Volltexte) angeführten Selektionskriterien geprüft. Die medizinischen Ein- und Ausschlusskriterien werden weiter mitberücksichtigt, da einige dem ökonomischen Teil zugeordnete Artikel in der Erstselektion nur aufgrund des Titels ausgesucht werden konnten und schließlich aufgrund medizinischer Kriterien ausgeschlossen wurden.

Tabelle 6: Kriterien zur Selektion der ökonomischen Volltexte

<p>Ausschlusskriterien</p> <p>Formale Ausschlusskriterien</p> <p>A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind</p> <p>A1a Studien, die vor 2000 publiziert wurden</p> <p>A2 Studien ohne Bezug auf Deutschland oder ein vergleichbares Land (europäische Länder, Kanada, Neuseeland; USA, Australien)</p> <p>A3 Duplikate</p> <p>Thematische Ausschlusskriterien</p> <p>A4 Andere Erkrankung als Schwerpunkt</p> <p>A4a Ausschließlich Phosphat-, Kalzium- oder Parathyreoidhormonsenkung als Endpunkte</p> <p>A5 Andere Interventionsform (z. B. Diät)</p> <p>A6 Andere Fragestellung/Studien in Kindern und/oder Jugendlichen</p> <p>A7 Diagnostische oder Präventionsstudien</p> <p>A8 Folgeerkrankungen</p> <p>A9 Relevante medizinische Studien mit Fallzahl <= 30 Personen</p> <p>Studiendesign</p> <p>A10 Abstracts, die keine eigentliche Publikation bzw. Studie im Hintergrund haben, Kongresspräsentationen, Poster, Kommentare, Letters etc.</p> <p>A11 Fallstudien</p> <p>A12 Nicht-passendes Studiendesign, z. B. retrospektive Studien, nicht-systematischer Review</p> <p>A13 Studien mit nicht humanmedizinischem Themenschwerpunkt (tierexperimentelle Studien) bzw. In-vitro-Studien</p>
<p>Einschlusskriterien</p> <p>Medizinische Einschlusskriterien</p> <p>E1 Grundvoraussetzungen erfüllt (laut Abstract, Titel bzw. Keyword)</p> <p>E2 Randomisierte und/oder kontrollierte Studien</p> <p>E3 HTA/systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen</p> <p>E4 Epidemiologische Untersuchung mit Bezug auf Deutschland</p> <p>E5 Wissenschaftlicher Hintergrund (z. B. zur Erkrankung und Aspekten von Präventionsmaßnahmen)</p> <p>Ökonomische Einschlusskriterien</p> <p>E6 Studien mit Gegenüberstellung von Kosten und Wirksamkeit/Nutzwert/Nutzen</p> <p>E7 Studien mit Kostenanalyse</p> <p>E8 Behandlung von Kosten im weiteren Sinn</p> <p>Weitere Einschlusskriterien</p> <p>E9 Behandlung juristischer Aspekte</p> <p>E10 Behandlung ethischer Aspekte</p>

HTA = Health Technology Assessment. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

6.5.2.2.3 Volltexte zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten

Volltexte, die weder gemäß medizinischen noch ökonomischen Selektionskriterien eingeschlossen werden können, werden hinsichtlich ihrer Relevanz zur Darstellung ethischer, sozialer bzw. juristischer Aspekte der Fragestellung geprüft.

6.5.3 Bewertung der Studienqualität

6.5.3.1 Medizinische Volltexte

Zur Bewertung der Studienqualität der medizinischen Volltexte werden folgende Qualitätskriterien herangezogen:

- Studiendesign/Protokoll (z. B. Setting, Untersuchungsabfolge, Ein- und Ausschlusskriterien; Bewertung bzw. Definition von Endpunkten in chronic kidney disease (CKD)-Studien)
- Beschreibung der Therapieverfahren
- Patientenselektion (z. B. Beschreibung der Studienpopulation, Methode der Rekrutierung der Patienten und eventueller Kontrollen, Definition der Kohorte bei retrospektiven Studien)

- Auswertung/Interpretation der Daten (z. B. blinde versus offene Auswertung, Definition/Klassifikation der Therapieergebnisse)
- Datenanalyse und statistische Auswertung (z. B. Datenaufbereitung, Beschreibung und Begründung von Klassenbildung, Angabe von abgeleiteten Effektschätzern wie z. B. Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte sowie Konfidenzintervalle)
- Charakteristika von Index- und Kontrollpatienten/Patientenfluss (z. B. Anzahl der untersuchten Patienten, Beschreibung der Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien)
- Diskussion designtypischer Biasformen
- Generalisierbarkeit (externe Validität) (z. B. Reproduzierbarkeit der Therapieergebnissen in anderen Settings bzw. Abhängigkeit von der Interpretation, Abhängigkeit bzw. Änderung der Richtung der Ergebnisse von Krankheitsstadium, Komorbidität, Alter, Geschlecht etc.)⁶⁵.

6.5.3.2 Ökonomische Volltexte

Publikationen, die für die Bewertung infrage kommen, werden gemäß der von Drummond et al.²⁸ empfohlenen 10-Punkte-Checkliste für die Bewertung von ökonomischen Evaluationen geprüft. Da für ökonomische Studien keine einheitlichen Bewertungskriterien vorliegen, wird die Checkliste als Hilfestellung bei der qualitativen Bewertung ökonomischer Modellrechnungen herangezogen.

Die 10-Punkte-Checkliste enthält folgende Bewertungskriterien:

1. *Wurde eine ausreichend formulierte und beantwortbare Frage gestellt?
Wurden sowohl Kosten als auch Effekte untersucht? Wurden Alternativen verglichen? Wurde die Perspektive für die Analyse angeführt?*
2. *Wurden die vergleichbaren Alternativen ausreichend beschrieben?
Wurden beispielsweise alle relevanten Alternativen dargestellt?*
3. *Wurde die Wirksamkeit der Maßnahme begründet?
Wurden die Ergebnisse auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien gewonnen? Wurde reflektiert, was unter Alltagsbedingungen geschieht? Wurden Beobachtungsstudien herangezogen?*
4. *Wurden alle wesentlichen und relevanten Kosten und Wirkungen für jede Alternative identifiziert?
Wurden alle relevanten Perspektiven angeführt? (Hierzu zählen die volkswirtschaftliche Perspektive, die Perspektiven des Finanziers der Gesundheitsdienstleistung und der Patienten.) Wurden Kapital- ebenso wie Umsetzungskosten berücksichtigt?*
5. *Wurden Kosten und Wirkungen in physischen Einheiten angeführt?
Beispielsweise Anzahl Pflegestunden, Anzahl Arztbesuche, Anzahl verordnete Medikamente, entgangene Produktivität pro Stunde oder Tag, verwendete Preise/Kosten.*
6. *Wurden Kosten und Wirkungen glaubwürdig bewertet?
Wurden Marktpreise herangezogen? Wenn ja, welche? Wurden administrative Preise (Tarife) herangezogen? Woher stammen die Kostendaten?*
7. *Wurden Kosten und Wirkungen für unterschiedliche Zeithorizonte angepasst?
Wurden Kosten und Wirkungen, die in der Zukunft anfallen, auf den gegenwärtigen Wert diskontiert? Wurde der Diskontsatz angegeben und argumentiert, warum dieser verwendet wurde?*

8. *Wurde eine inkrementelle Analyse der Kosten und Wirkungen der Alternativen angeführt? Wurden beispielsweise zusätzliche bzw. inkrementelle Kosten einer Alternative mit den Kosten der anderen verglichen?*
9. *Wurden Untersuchungen zur Validität der Abschätzungen von Kosten und Wirkungen durchgeführt? Wurden eine Sensitivitätsanalyse oder angemessene statistische Analysen durchgeführt?*
10. *Beinhaltete die Studie alle für Anwender relevanten Fragestellungen? Wurden beispielsweise Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse dargestellt? Wurden die Ergebnisse mit anderen Autoren verglichen und mögliche Abweichungen diskutiert? Wurde angesprochen, ob die Ergebnisse auf andere Settings übertragbar sind? Diskutierte die Studie andere relevante Fragestellungen, z. B. ethische? Wurden Angelegenheiten der Umsetzung diskutiert? Welche finanziellen Auswirkungen sind zu erwarten?*

6.5.4 Datenauswertung und Datensynthese

6.5.4.1.1 Medizinische Volltexte

Die wesentlichen Parameter der Methodik und die Ergebnisse der ausgewählten Literatur werden in tabellarischer Form aufgelistet. Die Bewertung erfolgt sowohl tabellarisch als auch textlich. Die für den medizinischen Hintergrund relevanten Publikationen werden textlich dargestellt.

6.5.4.1.2 Ökonomische Volltexte

Methodik und Ergebnisse der bewerteten Literatur werden hinsichtlich wichtiger Parameter in tabellarischer Form aufgearbeitet. Die Ergebnisse von Publikationen, die der Hintergrunddarstellung zugeordnet sind, werden textlich dargestellt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse wird geprüft.

6.5.4.1.3 Volltexte zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten

Neben der Aufbereitung von aus der Literatur gewonnenen Informationen zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten werden aus Sicht des Autorenteam relevante Aspekte genannt und deskriptiv dargestellt. Bei relevanten Stellen in Deutschland wird gegebenenfalls nachrecherchiert.

6.6 Ergebnisse

6.6.1 Ergebnisse der Literaturrecherche und -selektion

Abbildung 2 stellt den Selektionsprozess der Literaturrecherche dar.

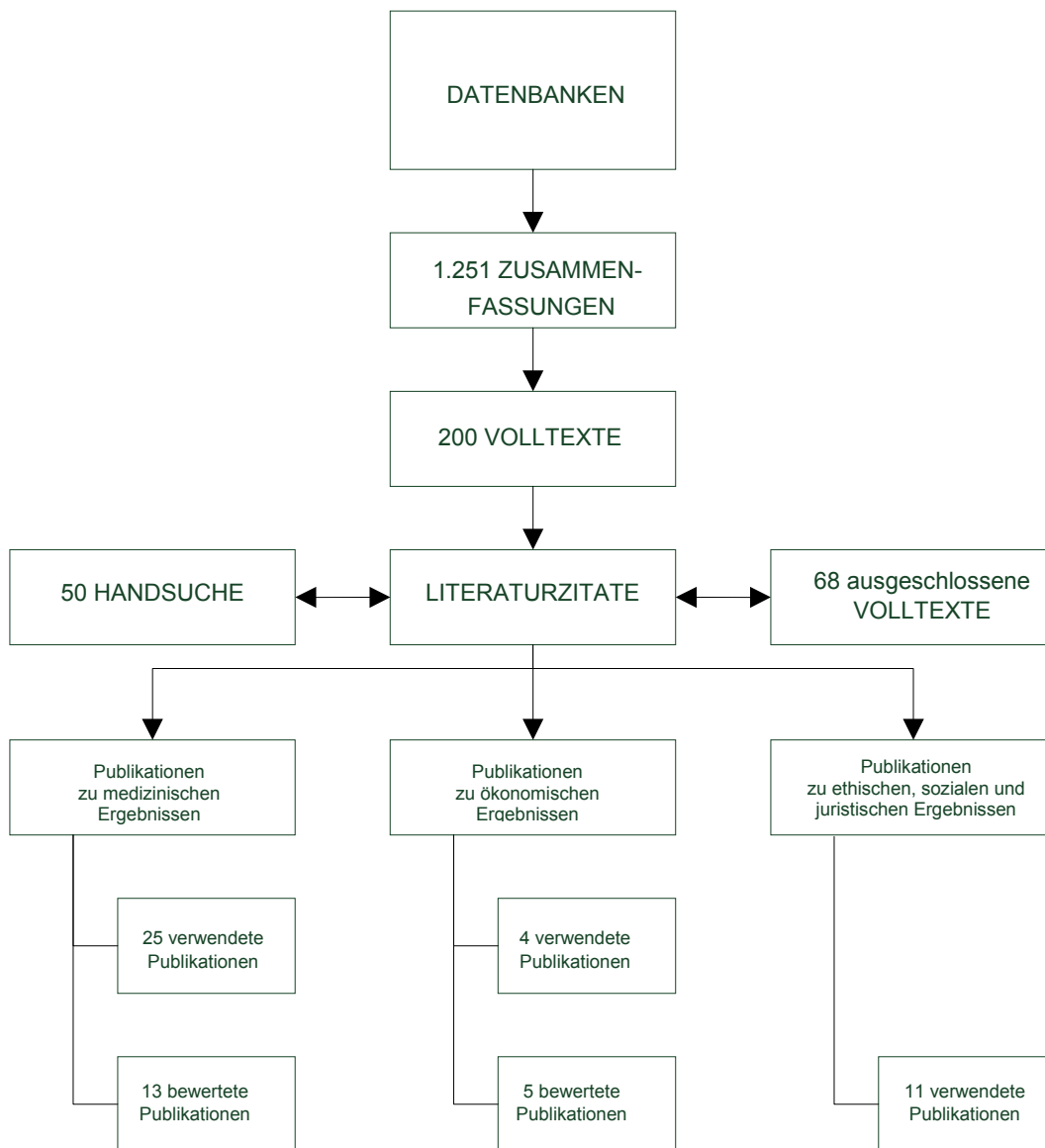


Abbildung 2: Darstellung des Selektionsprozesses

6.6.1.1 Ergebnisse der Erstselektion

Anhand der Suche werden 1.251 Zusammenfassungen bestellt bzw. geliefert.

Nach einer Selektion der Zusammenfassungen anhand oben genannter Selektionskriterien werden 200 Volltexte bestellt, wovon 169 dem Bereich der medizinischen Bewertung (bzw. Hintergrunddarstellung) der Effektivität von Phosphatbindern, 30 der Bewertung der ökonomischen Effizienz und ein Artikel der ethischen, sozialen und juristischen Betrachtung zuzuordnen sind.

6.6.1.2 Ergebnisse der Zweitselektion

Zum Zeitpunkt der Zwischenberichtserstellung liegen 200 Volltexte vor.

Nach einer Selektion der Volltexte anhand der in Kapitel 6.5.2.2 (Zweitselektion) dargestellten Selektionskriterien werden 68 Texte ausgeschlossen und 132 Publikationen für die Berichtserstellung herangezogen. Eine Liste mit der eingeschlossenen Literatur findet sich im Anhang.

6.6.1.3 Ergebnisse der Handsuche

Im Zuge der Internetrecherche und Prüfung von Literaturreferenzen der vorliegenden Studien wurden zusätzlich 50 Publikationen per Handsuche ergänzt.

6.6.2 Hauptergebnisse

6.6.2.1 Ergebnisse der medizinischen Bewertung

Dieser Bericht bezieht sich nur auf Phosphatbindertherapie bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion und Studien, die die Effektivität von Phosphatbindern hinsichtlich Mortalität, Verkalkung und Knochenstoffwechsel evaluieren. Einige der Übersichtsarbeiten, aber auch Studien, die dem Anspruch an das Studiendesign nicht genügen, aber wichtige Aspekte enthalten, werden zur Diskussion herangezogen. Für die Fragestellung über die Effektivität von Phosphatbindern an der Dialyse wurden zwölf randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und eine Metaanalyse verwendet.

Es handelt sich bei den RCT ausschließlich um Arbeiten, die die modernen Phosphatbinder untersuchen. Kalziumhaltige Phosphatbinder kommen in diesen Studien nur als Kontrollgruppen vor. Aluminiumhaltige Phosphatbinder finden sich gar nicht.

Die Studien teilen sich wie folgt auf:

Effektivität, bezogen auf die Mortalität: drei RCT (Block et al.¹⁰, Suki et al.⁸⁴ und Suki et al.⁸³), wobei die zwei Studien von Suki et al. identische Publikationen derselben Studie sind.

Effektivität, bezogen auf Gefäßverkalkungen: sechs RCT und eine Metaanalyse (Block et al.¹¹, Chertow et al.²⁰, Asmus et al.⁶, Raggi et al.⁷⁷, Braun et al.¹³, Chertow et al.¹⁹ und Tonelli et al.⁸⁶).

Effektivität, bezogen auf Knochenerkrankung anhand von Knochenbiopsien: drei RCT (D'Haese et al.²⁵, Freemont et al.³⁴ und Ferreira et al.³²).

Einige der Arbeiten beziehen sich auf dieselben klinischen Studien und Patientengruppen. Tabelle 7: Publikationen zu klinischen Studien mit wiederkehrenden Patientengruppen gibt eine Übersicht darüber.

Tabelle 7: Publikationen zu klinischen Studien mit wiederkehrenden Patientengruppen

Autor(en)	Jahr	Titel	Patienten (n), Zentren	Population
Chertow et al.	2002	Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients	Analysiert: 132 15 Zentren (Europa, USA)	A
Chertow et al.	2003	The effects of Sevelamer and Calcium Acetate on Proxies of Atherosclerotic and Arteriosclerotic Vascular Disease in Hemodialysis Patients	Analysiert: 108 7 Zentren (nur USA)	
Raggi et al.	2004	Valvular Calcification in Hemodialysis Patients Randomized to Calcium-Based Phosphorus Binders or Sevelamer	Analysiert: 132 15 Zentren (Europa, USA)	
D'Haese et al.	2003	A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol TM) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients	Analysiert: 98 18 Zentren (Europa, Afrika)	B
Freemont et al.	2005	The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease	Analysiert: 98 18 Zentren (Europa, Afrika)	
Ferreira et al.	2008	Effects of Sevelamer Hydrochloride and Calcium Carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients	Analysiert: 68 16 Zentren (Portugal)	C
Block et al.	2005	Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis	Analysiert: 109 5 Zentren (USA)	D

Fortsetzung Tabelle 7: Publikationen zu klinischen Studien mit wiederkehrenden Patientengruppen

Autor(en)	Jahr	Titel	Patienten (n), Zentren	Population
Block et al.	2007	Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients	Analysiert: 127 5 Zentren (USA)	D
Braun et al.	2004	Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate-phosphorus metabolism and cardiovascular calcification	Analysiert: 114 7 Zentren (Deutschland und Österreich)	E
Asmus et al.	2005	Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density	Analysiert: 72 7 Zentren (Deutschland und Österreich)	

USA = United States of America

6.6.2.1.1 Systematische Übersichtsarbeit zur Effektivität von Phosphatbindern

(vgl. Tabelle 17: Tonelli et al. 2007)

Es liegt eine systematische Übersichtsarbeit zur klinischen Effektivität von Sevelamer im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern vor.

Die Methodik von Tonelli et al.⁸⁶ orientiert sich an den Richtlinien des kanadischen Büros für HTA sowie am QUORUM-Statement. Sie ist dementsprechend qualitativ hochwertig. Die Literatursuche umfasst mehrere große Datenbanken sowie graue Literaturquellen, es gibt keine Einschränkung hinsichtlich Publikationssprache und -status. Die Selektion erfolgt durch zwei Reviewer unabhängig voneinander, die Datenextraktion wird standardisiert durchgeführt und von einem zweiten Reviewer kontrolliert. Die Studienqualität wird ebenfalls nach vorgegebenen Kriterien bewertet. Soweit die Daten dies erlauben, werden Ergebnisse zusammengefasst und gemeinsam analysiert; evaluiert werden sowohl die statistische Heterogenität als auch der Publikationsbias.

Tonelli et al.⁸⁶ identifizieren insgesamt 32 randomisierte Primärstudien, die den Einschlusskriterien für Effektivität bzw. Sicherheit entsprechen; sie schließen die Studien von Chertow et al.¹⁹ und Block et al.¹⁰ ein, die auch im vorliegenden Bericht bewertet wurden. Insgesamt ist die Darstellung des Studiendesigns im Großteil der Studien mangelhaft, und es kann ein Publikationsbias (1,9; $p = 0,01$) nachgewiesen werden.

Biochemische Parameter und Hyperkalzämie

In allen zehn Studien zur Effektivität (2.501 Patienten) werden Serumphosphat-, Serumkalzium- und iPTH-Spiegel unter beiden Behandlungsschemata verglichen; die Heterogenität zwischen den Studien für alle drei Parameter ist groß. In einer Metaanalyse der Daten kann gezeigt werden, dass Serumphosphatwerte bei Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder um 0,12 mmol/l niedriger sind, Serumkalziumwerte sind um 0,10 mmol/l niedriger bei Verwendung von Sevelamer. Für iPTH-Werte konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden. Die numerischen Werte sind bei Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder durchwegs niedriger. In neun RCT (2.271 Patienten) wird das Serumkalziumphosphatprodukt evaluiert. Es ist bei Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder niedriger. In vier RCT (338 Patienten) wird Serumbikarbonat berechnet; die Werte sind bei Verwendung von Sevelamer signifikant niedriger.

Hyperkalzämie wird in allen Studien definiert als Kalziumkonzentration > 2,6 bis 2,75 mmol/l. In 13 Studien wird die mediane Rate an Hyperkalzämie erfasst (634 Patienten): Sie wird mit 7 % angegeben und reicht von 0 bis 36 %. Das absolute Risiko für Hyperkalzämie ist bei Verwendung von Sevelamer um 21 % geringer. Die mediane Dauer der Hyperkalzämie oder von deren klinischen Konsequenzen werden in keiner der Studien angegeben.

Die Mortalität wird in fünf RCT (2.429 Patienten) mit einem Beobachtungszeitraum von zwei bis 45 Monaten erfasst; lediglich in einer Studie ist die Mortalität der primäre Endpunkt. Der Unterschied im Gesamtrisiko ist nicht signifikant (um 2 % geringer bei Verwendung von Sevelamer). Drei RCT (2.102 Patienten) erfassen die kardiovaskuläre Mortalität, auch hier ist der Unterschied im Gesamtrisiko nicht signifikant (um 1 % geringer bei Verwendung von Sevelamer).

Der Verkalkungsgrad wird in zwei RCT (Chertow et al.¹⁹; Block et al.¹¹) bei 217 Patienten analysiert und ist bei beiden in der Sevelamer-Behandlungsgruppen signifikant geringer ($p \leq 0,04$). Die

Hospitalisierungsdauer wird in zwei Studien erfasst (Chertow et al.¹⁹; Suki et al.⁸³), sie ist jeweils für Patienten, die mit Sevelamer behandelt werden, geringer, die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Keine der Studien untersucht Parameter wie Lebensqualität, Knochenbrüche oder Schmerzen.

Die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) ist laut der Übersichtsarbeit von Tonelli et al.⁸⁶ unter Patienten (n = 1.834 in 17 Studien), die mit Sevelamer behandelt werden, relativ groß (median schwerwiegende UAE: 15 %), und zwar mit einer Tendenz zu einem erhöhten Risiko bei Verwendung von Sevelamer (13 %). Die klinische Signifikanz dieser UAE und ihr Einfluss auf die Lebensqualität können allerdings aus den vorhandenen Daten nicht abgelesen werden.

Tonelli et al.⁸⁶ folgern, dass die Verwendung von Sevelamer in bestimmten klinischen Subpopulationen (z. B. bei Patienten mit hohen Serumkalzium-Basiswerten) zwar nutzbringend sein kann, ein routinemäßiger Einsatz von Sevelamer wird durch die vorliegenden Daten jedoch nicht unterstützt. Die Autoren stellen fest, dass die externe Validität der vorhandenen Arbeiten durch die darin abgedeckte große Spannbreite an Ländern, Zentren und Patienten gegeben ist, fordern aber für die Zukunft qualitativ hochwertige Studien mit robusten Studiendesigns und transparenter Dokumentation.

Studienqualität

Diese systematische Übersichtsarbeit untersucht die klinische Effektivität und Sicherheit von Sevelamer bei Dialysepatienten. Die Methodik ist klar dokumentiert. Die Literaturrecherche ist ausreichend wiedergegeben und erfolgt durch zwei Personen unabhängig voneinander, Ein- und Ausschlusskriterien sind definiert. Tabellen zur Datenextraktion der eingeschlossenen Studien liegen vor, die Bewertung der Studienqualität erfolgt nach standardisierten Kriterien. Die Methodik der Datenanalyse ist beschrieben, die statistische Heterogenität wird quantifiziert und der Publikationsbias berechnet. Limitationen der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden diskutiert, weiterer Forschungsbedarf wird identifiziert. Die Arbeit wurde von der kanadischen Behörde für Medikamente und Gesundheitstechnologien (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) gefördert.

6.6.2.1.2 Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Mortalität

Tabelle 8: Übersicht zu den Primärstudien zur Mortalität gibt eine Übersicht zu Studiendesign, Methodik und Ergebnissen der Primärstudien, die den Einfluss von Phosphatbindern auf Gefäßverkalkungen untersuchen.

Tabelle 8: Übersicht zu den Primärstudien zur Mortalität

	Suki et al. 2008	Block et al. 2007
Fragestellung	Vergleich der Auswirkungen von Sevelamer und kalziumhaltigen Phosphatbindern auf Mortalität und Hospitalisierungsrate von dialysepflichtigen Patienten	Vergleich der Auswirkung von Sevelamer und kalziumhaltigen Phosphatbindern auf die Mortalität in Relation zur Verkalkung der Koronararterien bei Patienten mit initialer Dialysepflichtigkeit
Studien-design	Randomisierte, nichtverblindete Multicenter-Studie	Randomisiert, nichtverblindet, Multicenter-Studie (5 Dialysezentren)
P-Binder	SH-Gruppe: 6,9 g mittlere Tagesdosis (am Studienende) Ca-Gruppe: Ca-Azetat (73 % der Patienten): 5,3 g mittlere Tagesdosis (am Studienende) Ca-Karbonat (27 % der Patienten): 4,9 g mittlere Tagesdosis (am Studienende)	SH Ca-haltige Phosphatbinder (Ca)
Beobachtungszeitraum	Randomisierung: März 2001 bis Januar 2002 Zensierungsdatum: 31. 12. 2004 Durchschnittliche Follow-up-Dauer: SH-Gruppe: 20,5 Monate (SA = 13,8); Ca-Gruppe: 20,2 Monate (SA = 13,3) Anmerkung: Studienabbrecher wurden über weitere 90 Tage beobachtet	Randomisierung: September 2000 bis Dezember 2002 Zensierungsdatum: 31. 12. 2004 Medianes Follow-up: 44 Monate

Fortsetzung Tabelle 8: Übersicht zu den Primärstudien zur Mortalität

	Suki et al. 2008	Block et al. 2007
Anzahl Patienten, Alter, Dialyse-Vintage	SH-Gruppe: 1.053 (55 % Männer) Ca-Gruppe: 1.050 (50 % Männer) Durchschnittl. Alter: SH-Gruppe: 59,9 J. (SA: 14,3), Ca-Gruppe: 60,1 J. (SA: 15,2)	129 Patienten randomisiert, Ausschluss von 2 Patienten wegen ungeeigneter Bildgebung, endgültige Studienpopulation: 127 Patienten (SH-Gruppe: 60, Ca-Gruppe: 67) Männer: SH-Gruppe: 58 %, Ca-Gruppe: 65 % Durchschnittl. Alter: SH-Gruppe: 56 J. (SA:14,8), Ca-Gruppe: 58 J. (SA: 14,8)
Land	75 Dialysezentren in den USA	5 Dialysezentren in den USA
Ergebnisse		
Kalziumhaltiger P-Binder	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität: (kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen) Ca-Gruppe: 16,1 pro 100 Patientenjahre, (relatives Risiko: 0,93, KI: 0,79–1,10; p = 0,40) • Kardiovaskuläre Mortalität: (kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen) Ca-Gruppe: 8,6 pro 100 Patientenjahre (relatives Risiko: 0,93, KI: 0,74–1,17; p = 0,53) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalitätsrate: 23 Todesfälle • Statistisch grenzwertig signifikant höhere Mortalitätsrate in der Ca-Gruppe (10,6/100 Patientenjahre, KI: 6,3–14,9)
Kalziumfreier P-Binder	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität: (kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen) SH-Gruppe: 15,0 pro 100 Patientenjahre, (relatives Risiko: 0,93, KI: 0,79–1,10; p = 0,40) • Kardiovaskuläre Mortalität: (kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen) SH-Gruppe: 8,0 pro 100 Patientenjahre (relatives Risiko: 0,93, KI: 0,74–1,17; p = 0,53) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalitätsrate: 11 Todesfälle • Mortalitätsrate in der SH-Gruppe (5,3/100 Patientenjahre, KI: 2,2–8,5; p = 0,05)
Schlussfolgerungen	Kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Mortalität. Bei Patienten \geq 65 Jahre führt SH zu einer verbesserten Überlebenschance.	Verkalkung der koronaren Arterien hat Einfluss auf Gesamtmortalität. Verwendung von SH führt zu reduzierter Mortalität. Ergebnisse unterstützen die K/DOQI-Richtlinien hinsichtlich Verwendung von SH bei Vorliegen kardiovaskulärer Verkalkungen

Ca = Kalzium. K/DQOI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, dt.: Initiative für Ergebnisqualität in Nierenerkrankungen. KI = Konfidenzintervall. P-Binder = Phosphatbinder. SA = Standardabweichung. SH = Sevelamer-Hydrochlorid. USA = United States of America, dt.: Vereinigte Staaten.

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

Suki et al.⁸⁴ und Suki et al.⁸³ (vgl. Tabelle 18: Suki et al. 2008)

Der Einfluss von Sevelamer und kalziumhaltigen Phosphatbindern auf die Mortalität von dialysepflichtigen Patienten wird in einem RCT von Suki et al.⁸³ verglichen. Die Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR)-Studie vergleicht die Behandlungseffekte von Sevelamer und Kalzium unter klinischen Alltagsbedingungen. Patienten, die ihre Medikation über mehr als fünf aufeinanderfolgende Wochen oder über eine gesamte Zeitspanne von mehr als 20 Wochen während der Studie nicht einnehmen, werden von der Analyse ausgeschlossen. Von zunächst 2.103 randomisierten Personen können nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 20 Monaten 1.065 Teilnehmer die Studie beenden. 37 % der Studienpatienten werden weniger als ein Jahr behandelt, 20 % zwischen einem und zwei Jahren und 17 % für einen Zeitraum von mehr als drei Jahren, wobei sich die demografischen und dialysebezogenen Ausgangscharakteristika innerhalb dieser drei Gruppen nicht unterscheiden. Studienabbrecher werden über weitere 90 Tage beobachtet, um potenzielle therapiebezogenen Ursachen für den vorzeitigen Studienaustritt aufzudecken.

Neben der Gesamtmortalitätsrate werden die ursachenspezifischen Mortalitätsraten untersucht (Tod aus kardiovaskulärer Ursache, Tod wegen Infektion, Tod aus anderen Gründen). Als sekundärer Endpunkt werden Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte dokumentiert. Todesursachen werden unter Verwendung des ESRD-Death Notification Forms (Form 2746; ESRD = End-stage renal

disease) kodiert. Die Kategorie der kardiovaskulären Todesursachen beinhaltet akuten Myokardinfarkt, Herzbeutelentzündung, atherosklerotische Herzerkrankung, Herzmuskelerkrankung, Rhythmusstörungen, plötzlichen Herztod, Herzklappenerkrankung, Lungenödem, zerebrovaskuläres Ereignis und ischämischen Hirnschaden. Die Ergebnisse zeigen zwar keinen Unterschied bzgl. Gesamt- oder ursachenspezifischer Mortalitätsrate (Tod aus kardiovaskulärer Ursache, Tod wegen Infektion, Tod aus anderen Gründen) zwischen den beiden Behandlungsgruppen ($p = 0,40$, $p = 0,53$, $p = 0,68$, $p = 0,33$), jedoch ergibt sich ein signifikanter Einfluss des Parameters Alter auf den Behandlungseffekt. Bei Patienten im Alter von mehr als 65 Jahren (44 % der Studienpopulation) findet sich in der Gruppe mit Sevelamer-Therapie eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalitätsrate (adjustiertes relatives Risiko: 0,77; 95 % KI: 0,62–0,97; $p = 0,02$), nicht aber der kardiovaskulären Mortalitätsrate ($p = 0,10$) im Vergleich zur Gruppe mit Kalziumtherapie.

Bezüglich Hospitalisierung findet sich bei Patienten mit Sevelamertherapie ein Trend zu einer geringeren Rate an Krankenhausaufenthalten ($p = 0,06$) und zu einer geringeren Anzahl an stationären Behandlungstagen ($p = 0,09$) als bei Personen in Kalziumtherapie.

Wiederum zeigt sich ein Alterseffekt, indem Patienten über 65 Jahre mit Sevelamertherapie signifikant weniger Krankenhausaufenthalte als mit Kalziumtherapie verzeichnen ($p = 0,03$).

In der Laborchemie verzeichnen Patienten mit Kalzium- im Vergleich zu Patienten mit Sevelamertherapie höhere Kalzium- und LDL-Cholesterinwerte (LDL = Low density lipoprotein) sowie geringere PTH-Werte. Was den Sicherheitsaspekt betrifft, so werden während des gesamten Studienverlaufes bei acht Personen insgesamt elf schwere Nebenwirkungen in Relation mit der Phosphatbindertherapie verzeichnet, wobei acht Ereignisse der Patientengruppe mit Kalzium- und drei der Gruppe mit Sevelamertherapie zuzuordnen sind.

Studienqualität

Die Studie ist weitgehend transparent dokumentiert. Folgende Mängel sind anhand der verwendeten Checkliste zur Bewertung der Studienqualität (vgl. 6.5.3.1 Medizinische Volltexte) anzumerken: 46 % der eingeschlossenen Patienten, also beinahe die Hälfte, beenden die Studie frühzeitig (keine Angaben von Gründen). Wenn sich auch keine signifikanten demografischen Unterschiede zwischen Studienpopulation und -abbrechern finden sowie Studienabbrecher zudem über weitere 90 Tage nach Ausstieg aus der Studie weiterverfolgt werden, so ist das Vorliegen von Fehlern, resultierend aus der hohen Abbruchrate, nicht gänzlich auszuschließen. Angaben zur Überprüfung der Compliance fehlen. Die Tatsache, dass Patienten von 75 unterschiedlichen Dialysezentren innerhalb der USA rekrutiert werden, stärkt die externe Validität der Untersuchung. Die Studie wurde im Auftrag der Industrie durchgeführt.

Anmerkung

Die gleichen Ergebnisse des selben Studienkollektivs sind in einem weiteren Journal von Suki et al. publiziert⁸⁴: Die Ergebnisse bzgl. unerwünschter Nebenwirkungen stammen aus der 2007 veröffentlichten Arbeit.

Block et al.¹⁰ (vgl. Tabelle 19: Block et al. 2007)

Eine weitere Studie zur Beurteilung der Mortalität bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz stammt von Block et al.¹⁰, die bei 127 Patienten mit beginnender Dialysepflichtigkeit Sevelamer versus kalziumhaltige Phosphatbinder hinsichtlich Gesamtmortalitätsrate in Relation zum Verkalkungsgrad der Koronararterien am Studienbeginn vergleichen. Die Arbeit ist die Folgestudie einer ebenfalls von der Autorengruppe um Block et al. 2005 publizierten Arbeit, die im Kapitel Verkalkung (6.6.2.1.4) ausführlich bzgl. Patientenselektion und Methodik beschrieben ist¹¹. Der mittlere Beobachtungszeitraum der Untersuchung beträgt 44 Monate. Patienten werden randomisiert und nach Diabetes stratifiziert. Zu Beginn der Studie und nach 18 Monaten Studiendauer werden Elektronenstrahl-tomografien zur Untersuchung der Herzkranzgefäße (EBT) zur Beurteilung des Verkalkungsgrades durchgeführt. Danach ist die Wahl des Phosphatbinders freigestellt und der Patientenpräferenz überlassen.

Im multivariaten Modell ist ein schwerer Verkalkungsgrad der Herzkrankgefäße von > 400 zu Studienbeginn ein unabhängiger signifikanter Prädiktor für die Mortalität beider Behandlungsgruppen (relatives Risiko = 4,5, $p = 0,016$, KI: 1,33–15,14). Während in der Patientengruppe mit Sevelamer elf Todesfälle auftreten, finden sich 34 Todesfälle bei Patienten unter Therapie mit kalziumhaltigen

Phosphatbindern. Die Mortalitätsrate der Kalziumgruppe (10,6/100 Patientenjahre, KI: 6,3–14,9) ist höher als die der Sevelamergruppe (5,3/100 Patientenjahre, KI: 2,2–8,5), wobei der Unterschied in der univariaten Analyse eine statistisch grenzwertige Signifikanz erreicht ($p = 0,05$). Nach Kontrolle für die Parameter Alter, Ethnizität, Geschlecht, Diabetes, Albumin, atherosklerotische Erkrankung in der Vorgeschichte, C-reaktives Protein und Verkalkungsgrad zu Studienbeginn ergibt sich statistische Signifikanz für die höhere Mortalitätsrate der Kalziumgruppe ($p = 0,02$, relatives Risiko = 3,1, KI: 1,23–7,6).

Studienqualität

Die Beschreibung der Studienpopulation, der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Therapie sind mangelhaft publiziert, es wird auf die Arbeit von Block und Spiegel verwiesen wird. Studienabbrüche und Limitierungen werden nicht diskutiert. Die Fallzahl der Studie ist gering und die Generalisierbarkeit der Studie eingeschränkt aufgrund jüngeren Alters und höherer Rate an Diabetikern bei der Studienpopulation als generell bei Patienten mit beginnender Dialysepflicht. Ein maßgeblicher Effekt der lipidsenkenden Wirkung von Sevelamer auf die Reduktion der Mortalitätsrate kann nicht ausgeschlossen werden. Das Studienprotokoll gibt keine spezifischen Richtlinien zur Kontrolle der laborchemischen Parameter des Kalziumphosphathaushaltes vor. In der Kalziumgruppe ist neben der Dosismodifikation auch der Wechsel von Karbonat auf Azetat erlaubt. In der Sevelamergruppe ist die nächtliche Gabe eines zusätzlichen Kalziumpräparates zulässig. Es werden keinerlei Maßnahmen zur Überprüfung der Compliance gesetzt. Die Studie wurde im Auftrag der Industrie durchgeführt.

6.6.2.1.3 Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Knochenstoffwechsel

Tabelle 9: Übersicht zu den Primärstudien zu Knochenstoffwechsel) gibt eine Übersicht zu Studiendesign, Methodik und Ergebnissen der Primärstudien, die den Einfluss von Phosphatbindern auf den Knochenstoffwechsel untersuchen.

Tabelle 9: Übersicht zu den Primärstudien zu Knochenstoffwechsel

	D'Haese et al. 2003	Freemont et al. 2005	Ferreira et al. 2008
Fragestellung	Vergleich der Auswirkungen von LK und CaK auf die Entwicklung von renalen Osteodystrophien bei Dialysepatienten Überprüfung der Lanthanakkumulation in Knochen; Evaluierung der Langzeitsicherheit und Tolerabilität von Lanthan nach 1 Jahr	Vergleich der Auswirkungen von LK und CaK auf Knochenhistologie und -morphologie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz	Vergleich der Auswirkungen von SH und CaK auf die Knochenhistologie
Studien-design	Randomisierte, nicht-verblindete Multicenterstudie, international	Randomisierte, nicht-verblindete Multicenter-, Parallelgruppenstudie, international	Randomisiert, nicht-verblindete Multicenterstudie, national
P-Binder	LK (bis zu 3.750 mg/Tag) CaK (bis zu 9.000 mg/Tag)	LK (bis zu 3.750 mg/Tag) CaK (bis zu 9.000 mg/Tag)	SH (Renagel 800 mg; Genzyme) CaK (Salusif 500 oder 1.000 mg; Lab de Produtos Químicos e Farmaceuticos Lda.)
Behandlungszeit	52 Wochen	53 Wochen	54 Wochen
Beobachtungszeitraum	1 Jahr	1 Jahr	1 Jahr

Fortsetzung Tabelle 9: Übersicht zu den Primärstudien zu Knochenstoffwechsel

	D'Haese et al. 2003	Freemont et al. 2005	Ferreira et al. 2008
Anzahl Patienten, Alter, Dialyse Vintage	98 Patienten randomisiert (30 Studienabbrecher) 59 Männer, 39 Frauen Alter: Ø 55	98 Patienten randomisiert (30 Studienabbrecher) 59 Männer (18 LK; 28 CaK); 39 Frauen (18 LK; 21 CaK) Alter: Ø 55 (55,9 LK; 54,0 CaK) Nierenfunktion: Durchschnittliche glomeruläre Filtrationsrate 5,57 ± 4,27 ml/min zu Studienbeginn. Studienende: 2,77 ± 2,82 ml/min (LK); 3,21 ± 3,87 ml/min (CaK)	91 Patienten randomisiert (SH 44; CaK 47; 24 Studienabbrecher) Männer: 22 SH, 18 CaK; Frauen: 11 SH, 17 CaK Alter: Ø 55,5 SH; 53,9 CaK
Land	Belgien, Italien, Mazedonien, Portugal, Serbien, Spanien, Südafrika, Tschechien, UK, Jugoslawien, 18 Studienzentren in 11 Ländern	18 Studienzentren in 12 Ländern	Portugal, 16 Zentren
Ergebnisse			
Biochemische Parameter			
Kalziumhaltiger P-Binder	CaK Hyperkalzämie (Serumkalzium > 2,65 mmol/l oder > 10,6 mg/dl) bei 49 % der Patienten mit CaK	CaK (Studienbeginn/-ende): Serumphosphat (mmol/l): 1,87/1,65 Ca (mmol/l): 2,29/2,39 Ca x P-Produkt (mmol ² /l ²): 4,23/3,95 Calcitriol (pmol/l): 52,8/60,7 Serum PTH (median): 20,2/14,7	CaK (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; Ø): 5,7/5,3 Ca (mg/dl; Ø): 9,8/9,3 iPTH (pg/ml; median): 113/227
Kalziumfreier P-Binder	LK Hyperkalzämie (Serumkalzium > 2,65 mmol/l oder > 10,6 mg/dl) bei 6 % der Patienten mit LK	LK (Studienbeginn/-ende): Serumphosphat (mmol/l): 1,72 / 1,79 Ca (mmol/l): 2,24/2,33 Ca x P-Produkt (mmol ² /l ²): 3,80/4,19 Calcitriol (pmol/l): 67,7/68,8 Serum PTH (median): 24,2/23,7	SH (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; Ø): 5,8/5,4 Calcium (mg/dl; Ø): 9,6/9,1 iPTH (pg/ml; median): 167/275
Knochenstoffwechsel			
Kalziumhaltiger P-Binder	CaK (Studienbeginn/-ende) (n/N) AKE, OM/42 % (3/7) Normalisierung BTU HTh/50 % (3/6) Normalisierung BTU Normaler oder erhöhter BTU 26 % (6/23) AKE OM, mROD/17% (5/10) HTh CaK (Studienbeginn/-ende) HTh 20 %/23 % mROD 57 %/44 % Norm0 %/3 % AKE 20 %/30 % OM 3 %/3 %	CaK (Studienbeginn/-ende; median) Mineralisierungsverzögerung (Tage) 102,35/56,84. % OS/BS 16,14/12,47. % Osteoidvolumen/Knochenvolumen 2,43/1,96. % Osteoblastoberfläche/BS 15,85/10,32. BFR/BS (µm ³ /µm ² pro Jahr) 7,30/5,70. % Osteoklastoberfläche/BS 0,79/0,63. Ø Erosionstiefe (µm) 9,06/7,91.	CaK (Studienbeginn/-ende; median) Mineralisierungsverzögerung (Tage): 26,1/40,8. Osteoiddicke (µm): 9,6/10,7. Acf (/Jahr): 0,39/0,45. BFR/BS (mm ³ /cm ² pro Jahr): 2,1/2,5. Anzahl Osteoblasten/Knochenumfang (/100 mm): 87,2/180,8. Anzahl Osteoklasten/Knochenumfang (/100 mm): 21,4/34,4. Spongiosa-/Gewebevolumen (%): 21,7/24,0. Trabekuläre Dicke (µm): 119,1/114,7. Trabekuläre Separation (µm): 418,4/385,0.

Fortsetzung Tabelle 9: Übersicht zu den Primärstudien zu Knochenstoffwechsel

	D'Haese et al. 2003	Freemont et al. 2005	Ferreira et al. 2008
Kalzium-freier P-Binder	LK (Studienbeginn/-ende) (n/N) AKE, OM/71 % (5/7) Normalisierung BTU HTh/80 % (4/5) Normalisierung BTU Normaler oder erhöhter BTU/4 % (1 /26) AKE mROD/7,5% (2/6) HTh LK (Studienbeginn/-ende) HTh 15 %/9 % mROD 58 %/67 % Norm6 %/15 % AKE 18 %/9 % OM 3 %/0 %	LK (Studienbeginn/-ende; median) Mineralisierungsverzögerung (Tage) 67,00/35,88. % OS/BS 17,04/13,54. % Osteoidvolumen/ Knochenvolumen 2,06/2,03. % Osteoblastoberfläche/BS 15,34/14,87. BFR/BS ($\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2$ pro Jahr) 6,14/11,14. % Osteoklastoberfläche/BS 0,98/0,76. \emptyset Erosionstiefe (μm) 9,17/7,45.	SH (Studienbeginn/-ende; median) Mineralisierungsverzögerung (Tage): 28,2 / 36,1. Osteoiddicke (μm): 9,3/10,5. Acf (/Jahr): 0,36/0,43. BFR/BS (mm^3/cm^2 pro Jahr): 1,6/2,3. Anzahl Osteo- blasten/Knochenumfang (/100 mm): 136,0/148,2. Anzahl Osteoklasten/ Knochenumfang (/100 mm): 31,6/39,6. Spongiosa-/ Gewebevolumen (%): 18,4/19,8. Trabekuläre Dicke (μm): 105,7/106,7. Trabekuläre Separation (μm): 486,2/466,5.
Schlussfolgerungen	LK ist ein effektiver, sicherer P-Binder. Im Vergleich zu CaK führt LK zu Normalisierung der histomorphometrischen Knochenparameter. Keine Hinweise auf negative Auswirkungen von LK auf die Knochen, wie bei Aluminiumhydroxid.	Keine Hinweise auf negative Auswirkungen von LK auf die Knochen wie bei Aluminiumhydroxid. Histomorphometrische Analyse der Biopsien ist der Goldstandard, um die Progression von renaler Osteodystrophie zu verfolgen.	Keine signifikanten Unterschiede zwischen SH und CaK hinsichtlich BTU oder Mineralisierung; Knochenbildung mit SH signifikant erhöht. Autoren zeigen zusätzlichen Forschungsbedarf auf hinsichtlich des Zusammenhangs der erhöhten Knochenbildung und höherem Knochenvolumen sowie reduzierten Frakturraten.

Acf = Aktivierungsfrequenz. AKE = Adynamische Knochenerkrankung. BFR = Bone formation rate, dt.: Knochenbildungsrate. BS = Bone surface, dt.: Knochenoberfläche. BTU = Bone turnover, dt.: Knochen turnover. Ca = Kalzium. CaK = Kalziumkarbonat. HPKE = Hyperparathyroide Knochenerkrankung. HTh = Hyperparathyreoidismus. P-Binder = Phosphatbinder. iPTH = Intaktes Parathyreoidhormon. K. A. = Keine Angaben. LK = Lanthankarbonat. MLT = Mineralisierungsverzögerung. mROD = Mixed renal osteodystrophy, dt.: gemischte renale Osteodystrophie. Norm = Normal. OcS = Osteoklastenoberfläche. OM = Osteomalazie. OS = Osteoidoberfläche. P = Phosphat. PTH = Parathyreoidhormon. SH = Sevelamer-Hydrochlorid. UAE = unerwünschtes Arzneimittelereignis. UK = United Kingdom, dt.: Vereinigtes Königreich.

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

D'Haese et al.²⁵ (vgl. Tabelle 23: D'Haese et al. 2003)

D'Haese et al.²⁵ vergleichen den Einfluss von LK und CaK auf renale Knochenerkrankungen. Es handelt sich um eine Multicenterstudie (18 Zentren), bei der 98 Personen randomisiert werden, die entweder innerhalb von zwölf Wochen vor Studienbeginn dialysepflichtig wurden oder für die geplant war, die Dialyse vor der Randomisierung zu beginnen. Die Behandlungsgruppen sind hinsichtlich der zugrundeliegenden nephrologischen Diagnose vergleichbar. Insgesamt 30 Patienten brechen die Studie vorzeitig ab; die Gründe dafür sind: Entscheidung des Prüfarztes (n = 1), Protokollverletzung (n = 1), Nierentransplantation (n = 10), Tod (n = 11), schwere UAE (n = 2), andere (n = 5). Von den randomisierten Personen sind 63 Paare von Knochenbiopsien für histomorphometrische Untersuchungen verwendbar (33 LK, 30 CaK).

Nach dem Screening werden alle Phosphatbinder abgesetzt und eine Doppelmarkierung mit Tetracyclin durchgeführt. Die Knochenbiopsie wird innerhalb einer Woche nach der zweiten Markierung am Beckenkamm durchgeführt. Danach werden die Patienten 1:1 in die Behandlungsgruppen randomisiert. Alle Patienten werden auf ihre optimale Phosphatbinderdosis titriert (bis zu 3.750 mg/Tag LK, 9.000 mg/Tag CaK) und für den Rest der Studie mit dieser Dosis behandelt, außer eine weitere Titration wird notwendig. Nach einem Jahr erfolgt eine weitere Doppelmarkierung und Knochen-

biopsie. Im Anschluss werden die Studienteilnehmer nach 28 Tagen untersucht und UAE dokumentiert.

Es können keine signifikanten Unterschiede in der Konzentration der verschiedenen biochemischen, für Knochen relevanten Parameter (Phosphat, Kalzium, iPTH, alkaline Phosphatase) festgestellt werden. Serumphosphatwerte werden in beiden Gruppen gut kontrolliert, die Konzentration von iPTH und alkalischer Phosphatase ändert sich in beiden Gruppen kaum. Episoden von Hyperkalzämie (Serumkalzium > 2,645 mmol/L oder > 10,6 mg/dl) treten allerdings häufiger in der CaK- (49 % der Patienten) als in der LK-Gruppe (6 % der Patienten) auf.

In der LK-Gruppe tritt bei einem höheren Prozentsatz an Patienten mit adynamischer Knochenkrankung (AKE) bzw. Osteomalazie (OM) und Hyperparathyreoidismus (HTh) zu Studienbeginn eine Normalisierung des Knochen turnover nach einem Jahr ein (71 % bzw. 89 %) als in der CaK-Gruppe (42 % bzw. 50 %). Von den Patienten, die zu Studienbeginn einen normalen oder erhöhten Knochen turnover haben, entwickeln 4 % (n = 1/26) in der LK- und 26 % (n = 6/23) in der CaK-Gruppe AKE. Der Patient in der LK-Gruppe wurde mit Calcitriol behandelt, obwohl seine PTH-Marke unter dem optimalen Wert lag und obwohl Serumphosphat und -kalzium gut kontrolliert waren.

HTh entwickeln zwei Patienten (7,5 %), die zu Studienbeginn mit gemischter Knochenerkrankung (mROD) diagnostiziert waren, in der LK- und fünf Patienten (17 %) in der CaK-Gruppe (4 mROD, 1 OM zu Studienbeginn). Insgesamt sinkt der Prozentsatz von Patienten mit AKE, OM oder HTh in der LK-Gruppe von 36 % auf 18 % und steigt in der CaK-Gruppe von 43 % auf 53 %.

Art und Inzidenz an UAE ist in beiden Behandlungsgruppen gleich, der Großteil der Ereignisse betrifft den Magen-Darm-Trakt (LK: 53 %; CaK: 49 %), auch die Studienabbruchraten aufgrund von UAE sind vergleichbar (24 % LK; 22 % CaK). Hämatologische und biochemische Sicherheitsparameter zeigen keine signifikanten Unterschiede im Studienverlauf. Lanthanwerte im Knochen sind unabhängig von der eingenommenen Dosis und erreichen nach zwölf Wochen ein Plateau. Die mediane Lanthankonzentration in der LK-Gruppe ist nach einem Jahr 1,8 µg/g (Maximalwert: 5,5 µg/g). Auch in der CaK-Gruppe kommt es zu einem leichten Anstieg der Lanthankonzentration (Maximalwert: 1,0 µg/g), der mediane Wert wird jedoch nicht angegeben.

D'Haese et al.²⁵ stellen fest, dass die Behandlung mit LK bessere Ergebnisse zeigt als die mit CaK. Negative Auswirkungen auf die Knochen, wie sie für Aluminiumhydroxid beobachtet worden sind, treten mit LK offensichtlich nicht auf.

Studienqualität

Die Studie weist Mängel in Dokumentation und Transparenz auf. Folgende Schwächen sind anhand der verwendeten Checkliste zur Bewertung der Studienqualität (vgl. 6.5.3.1 Medizinische Volltexte) anzumerken: Es fehlen Angaben zur genauen Dosierung der Phosphatbinder, die Patientencharakteristika und -selektion sind nur teilweise dargestellt. Angaben zur statistischen Auswertung fehlen ebenso wie eine Diskussion der möglichen Limitierungen und Verzerrungen der Studie. Es gibt keine Angaben zur Überprüfung der Compliance. Da gerade die Gruppe der mROD ein weites Spektrum an Erkrankungen abdeckt, bietet die von D'Haese et al.²⁵ verwendete nominale Klassifizierung nur eingeschränkte Informationen zu den tatsächlichen Veränderungen in der Knochenzellenaktivität. Auch die relative Kurzfristigkeit der Studie und die Auswahl der Patienten, die gerade erst mit Dialyse beginnen, schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Angaben zu möglichen Sponsoren werden nicht gemacht, wobei anzumerken ist, dass Freemont et al.³⁴, die dasselbe Protokoll verwenden, angeben, von der Industrie (Shire) unterstützt zu sein.

Freemont et al.³⁴ (vgl. Tabelle 22: Freemont et al. 2005)

Die Studie von Freemont et al.³⁴ baut auf die Arbeit von D'Haese et al.²⁵ auf. Das Studiendesign ist genauer beschrieben, auch die Patientencharakteristika werden übersichtlich dargestellt. Die histomorphometrischen Daten werden durch Vergleich mit einem bekannten Standard einem Genauigkeitstest unterzogen; die Zuverlässigkeit wird mit ±1,25 % zwischen von verschiedenen Personen durchgeführten Messungen angegeben.

Zu Studienbeginn treten keine klinisch wichtigen Unterschiede in den Knochenparametern – Mineralisationsverzögerung, Prozent Osteoidoberfläche (% OS/BS (Knochenoberfläche)), Prozent Osteiodvolumen (% OV/BV), Prozent Osteoblastoberfläche (% Ob.S/BS), Knochenbildungsrate/Kno-

chenoberfläche (BFR/BS), Prozent Osteoklastoberfläche (% Oc.S/BS), durchschnittliche Erosionstiefe – zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Wie zu erwarten, liegt die mediane Mineralisationsverzögerung zu Studienbeginn über den Normwerten; sie ist 67 Tage in der LK- und 102 Tage in der CaK-Gruppe. Der Schwankungsbereich ist besonders in der CaK-Gruppe sehr groß. Zu Studienende ist die mediane Mineralisationsverzögerung auf 35,88 (LK-Gruppe) und 56,84 (CaK-Gruppe) gesunken. Die Extremwerte sind in beiden Gruppen reduziert, was eine Verbesserung andeutet.

Auch der Anteil an trabekulärer Knochenoberfläche, die von nichtmineralisierter Knochenmatrix bedeckt ist (% OS/BS), der Anteil an nichtmineralisiertem, mikroskopisch sichtbarem trabekulärem Knochen am Gesamtvolumen an trabekulärem Knochen (% OV/BV) und der Anteil an mikroskopisch sichtbarem durchschnittlichen Osteoklastoberflächenwert am Gesamtvolumen der trabekulären Oberfläche (% Oc.S/BS) sind zu Studienende reduziert.

Der Anteil des mikroskopisch sichtbaren durchschnittlichen Osteoblastoberflächenwerts an der Osteoidoberfläche (% Ob.S/BS) sinkt in der LK-Gruppe in Richtung Normalwerte (von 15,34 % auf 14,87 %), wohingegen er sich in der CaK-Gruppe von den Normalwerten wegbewegt (von 15,85 % auf 10,32 %).

Die Knochenbildungsrate bezogen auf die Knochenoberfläche (BFR/BS) liegt zu Studienbeginn in beiden Gruppen unter den Normalwerten und verdoppelt sich in der LK-Gruppe während der Studie beinahe (von 6,14 auf 11,14 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{Jahr}$). In der CaK-Gruppe sinken die Werte von 7,30 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{Jahr}$ auf 5,70 $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{Jahr}$.

Die durchschnittliche Erosionstiefe bewegt sich in beiden Behandlungsgruppen etwas von den Normalwerten weg (LK: von 9,17 μm auf 7,45 μm ; CaK: von 9,06 μm auf 7,91 μm).

Hinsichtlich der Aktivierungsfrequenzwerte (Aktivierungsfrequenz = Acf) ändern sich diese bei 41 % der Patienten in der LK-Gruppe, aber nur bei 23 % in der CaK-Gruppe in Richtung der Normalwerte ($p = 0,15$).

Die mediane Lanthankonzentration in den Knochen nach einem Jahr wird mit 1,77 $\mu\text{g/g}$ (0,12–5,51 $\mu\text{g/g}$) in der LK-Gruppe und mit 0,06 $\mu\text{g/g}$ (0,02–1,02 $\mu\text{g/g}$) angegeben.

Freemont et al. stellen fest, dass die Behandlung mit LK nach einem Jahr weder zu Mineralisationsdefekten noch zu Osteomalazie führt. Knochenturnover und Osteoblastaktivität (gemessen an % Ob.S/BS und BFR/BS) werden verbessert; bezüglich % OS/BS, % OV/BV und % Oc.S/BS sind die Verbesserungen mittels LK größer als mittels CaK. Die gesamte Knochenzellenaktivität (Osteoklast- und Osteoblastaktivität) gemessen an der AcF verbessert sich ebenfalls zu einem größeren Prozentsatz der Patienten in der LK-Gruppe (verglichen mit der CaK-Gruppe). Auch das Risiko, Osteopenie zu entwickeln, ist für Patienten, die mit LK behandelt werden, geringer. Da die Patienten in der vorliegenden Studie noch eine gewisse Nierenfunktion aufweisen, ist die Dosierung von LK allerdings geringer als üblicherweise bei Patienten, die bereits über lange Zeit Dialyse erhalten.

Studienqualität

Die Studie ist weitgehend transparent dokumentiert. Folgende Mängel sind anhand der verwendeten Checkliste zur Bewertung der Studienqualität (vgl. 6.5.3.1 Medizinische Volltexte) anzumerken: Die Angaben zur statistischen Auswertung sind nicht sehr ausführlich dargestellt, eine Diskussion der möglichen Limitierungen und Verzerrungen der Studie fehlt. Es gibt keine Angaben zur Überprüfung der Compliance. Die relative Kurzfristigkeit der Studie und die Auswahl der Patienten, die gerade erst mit Dialyse beginnen, schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Zusätzlich ist festzustellen, dass nicht bereits in der Kurzfassung klargelegt wird, dass es sich hier um dasselbe Protokoll wie in der Studie von D'Haese²⁵ handelt. Die Studie wurde im Auftrag der Industrie durchgeführt.

Ferreira et al.³² (vgl. Tabelle 21: Ferreira et al. 2008)

Ferreira et al.³² vergleichen in ihrer randomisierten Multicenterstudie (16 Zentren) den Einfluss von SH und CaK auf den Knochenturnover, die Knochenmineralisierung und das -volumen. Von 91 randomisierten Personen (SH: 44; CaK: 47) brechen insgesamt 24 (SH: 10; CaK: 14) die Studie frühzeitig ab. Die Gründe dafür sind UAE ($n = 4$), Widerruf der Einwilligungserklärung ($n = 3$), fehlende Compliance ($n = 1$), Nierentransplantation ($n = 12$) und andere Gründe ($n = 4$). Die Intent-to-treat (ITT)-Population ist definiert als alle Patienten, die randomisiert wurden, mindestens eine Dosis Phosphatbinder

erhielten und bei denen eine zweite Knochenbiopsie durchgeführt wurde; in der SH-Gruppe sind dies 33 Patienten, in der CaK-Gruppe 35. Die Patienten waren durchschnittlich bereits 3,5 Jahre auf Dialyse.

Demografische und klinische Charakteristika der Patienten sind in beiden Gruppen vergleichbar, 98 % wurden in den 30 Tagen vor dem Screening mit CaK behandelt. Zu Studienbeginn werden 14 Patienten (42 %) in der SH- und 16 Patienten (46 %) der CaK-Gruppe mit aktiven Vitamin-D-Metaboliten oder -Analogen behandelt. Alle außer zwei Patienten erhalten Calcitriol während der Studie. Eine Erhöhung der Vitamin D-Dosis ist bei 19 Patienten (58 %) der SH- und elf Patienten (31 %) der CaK-Gruppe möglich. Die Dosierung der Phosphatbinder steigt während der Studie von durchschnittlich 3,3 g LK bzw. 3,8 g CaK auf 5,0 g LK bzw. 4,0 g CaK. Die UAE-Raten unterscheiden sich nicht von denen von Dialysepatienten im Allgemeinen.

Beide Phosphatbinder halten die Serumphosphatwerte gut kontrollierbar, es treten keine signifikanten Veränderungen ein. Die Werte für Serumkalzium und iPTH sind ebenfalls gut kontrolliert und bewegen sich innerhalb der in den K/DOQI-Richtlinien vorgeschlagenen Werte; allerdings sind die Serumkalziumwerte in der SH-Gruppe durchwegs geringer und die iPTH-Werte durchwegs höher als in der CaK-Gruppe. Gesamt- und LDL-Cholesterin sinken in der SH-Gruppe signifikant ab, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist ebenfalls signifikant (Gesamtcholesterin: $p = 0,03$; LDL: $p < 0,01$).

Im Studienverlauf steigen die Werte bei knochenspezifischer alkalischer Phosphatase (BSAP) in der SH-Gruppe, Osteokalzin in der CaK-Gruppe und N-terminales Telopeptid in beiden Gruppen signifikant an, jedoch bestehen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Mineralisierungsverzögerung, Acf, Anzahl der Osteoblasten und Osteoklasten/Knochenumfang zeigen keine signifikanten Veränderungen innerhalb oder zwischen den Behandlungsgruppen. Die Osteoiddicke steigt in beiden Gruppen signifikant an, die Knochenbildungsrate/Knochenoberfläche steigt in der SH-Gruppe im Studienverlauf signifikant an ($p = 0,019$), jedoch nicht in der CaK-Gruppe.

Spongiosavolumen und trabekuläre Dicke sind zu Studienbeginn in der CaK-Gruppe signifikant höher als in der SH-Gruppe, die trabekuläre Separation ist in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Unterschiede der Veränderungen im Studienverlauf zwischen den Behandlungsgruppen sind für keine dieser drei Parameter signifikant. Der Großteil der Patienten (SH: 67 %, CaK: 74 %) zeigt zu Studienbeginn normale Werte für die trabekuläre Separation. Von zehn Patienten in der SH-Gruppe mit zu Studienbeginn erhöhten Werten ($> 550 \mu\text{m}$) normalisieren sich die Werte bei sieben Patienten; in der CaK-Gruppe bleibt die trabekuläre Separation bei allen drei Patienten erhöht.

Zu Studienbeginn ist AKE die häufigste Knochenerkrankung (SH: $n = 22$, 67 %; CaK: $n = 20$, 57 %). Schwere prädominante hyperparathyroide Knochenerkrankung (HPKE) liegt bei vier Patienten (12 %) in der SH-Gruppe und fünf Patienten (14 %) in der CaK-Gruppe vor, geringfügige oder moderate HPKE bei sechs (18 %) bzw. acht (23 %) Patienten. Jeweils ein Patient in jeder Gruppe ist mit gemischter urämischer Osteodystrophie (MUO) diagnostiziert, ein Patient in der CaK-Gruppe hatte zu Studienbeginn OM.

Nach Abschluss der Studie können drei Patienten (9 %) der SH-Gruppe, die ursprünglich mit schwerer HPKE, milder bis moderater HPKE und MUO diagnostiziert waren, in die Kategorie AKE heruntergestuft werden. In der CaK-Gruppe fallen neun Patienten (26 %) zu Studienende in eine niedrigere Kategorie des Knochenturnover: Drei wechseln von schwerer HPKE zu milder bis moderater HPKE, fünf von milder bis moderater HPKE zu AKE und ein Patient von MUO zu AKE.

Studienqualität

Die Studie ist transparent dokumentiert, lediglich eine Diskussion der möglichen Limitierungen und Verzerrungen der Studie fehlt (vgl. 6.5.3.1 Medizinische Volltexte). Die relative Kurzfristigkeit der Studie schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Die Studie wurde im Auftrag der Industrie durchgeführt.

Asmus et al.⁶ (vgl. Tabelle 30: Asmus et al. 2005)

Details siehe nachstehendes Kapitel Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Gefäßverkalkung (6.6.2.1.4).

Kurz zusammengefasst zeigt die Studie einen signifikanten Unterschied bezüglich des Verlustes der trabekulären Knochendichte zu Gunsten der Sevelamergruppe, während sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf das Ausmaß des kortikalen Knochendichteverlustes ergibt.

6.6.2.1.4 Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Gefäßverkalkungen

Tabelle 10: Übersicht zu den Primärstudien zu Gefäßverkalkungen) gibt eine Übersicht zu Studiendesign, Methodik und Ergebnissen der Primärstudien, die den Einfluss von Phosphatbindern auf Gefäßverkalkungen untersuchen.

Tabelle 10: Übersicht zu den Primärstudien zu Gefäßverkalkungen

	Chertow et al. 2002	Chertow et al. 2003	Braun et al. 2004
Fragestellung	Vergleich der Auswirkungen von SH und CaK auf die Kalzifizierung der koronaren Arterien und der Aorta	Vergleich der Auswirkungen von SH und CaA auf die Kalzifizierung der koronaren Arterien und der Aorta	Langzeitvergleich der Auswirkung von SH und kalziumhaltigen P-Binder auf den Phosphathaushalt und die kardiovaskuläre Verkalkung bei dialysepflichtigen Patienten
Studien-design	Randomisiert, nicht-verblindet	Randomisiert, nicht-verblindet	Randomisierte, nicht-verblindete Multicenterstudie
P-Binder	SH (Renagel® 800 mg; GelTex Pharmaceuticals, USA) In den USA: CaA (PhosLo® 667 mg; Braintree Pharmaceuticals, USA) In Europa: CaK (Sertuerner® 500 mg; Sertuerner Arzneimittel GmbH, Deutschland)	SH (Renagel® 800 mg; GelTex Pharmaceuticals, USA) CaA (PhosLo® 667 mg; Braintree Pharmaceuticals, USA)	SH-Gruppe: 5,9 g (SA: 2,4) mittlere Tagesdosis Ca-Gruppe: 3,9 g (SA: 1,7) mittlere Tagesdosis
Beobachtungszeitraum	1 Jahr Behandlungszeit: 52 Wochen	1 Jahr Behandlungszeit: 52 Wochen	Studiendauer: 1 Jahr Follow-up: EBT nach 26 und 52 Wochen. Bestimmung der sekundären Endpunkte, nach 24 und 52 Wochen
Anzahl Patienten, Alter, Dialyse Vintage	200 Patienten randomisiert (SH 99; CaK/A 101) Männer: 64 % SH, 66 % CaK/A; Frauen: 36 % SH, 34 % CaK/A Alter: Ø 57 SH; 56 CaK/A Compliance: 86 % SH-Gruppe; 80 % CaK/A-Gruppe (p = 0,03) Dialyse Vintage (median): SH: 3,6; CaK/A: 2,9 Jahre	108 Patienten randomisiert (SH 54; CaA 54) Männer: 78 % (n = 59) SH, 84 % (n = 70) CaA; Frauen: 22 % (n = 41) SH, 34 % (n = 30) CaA Alter: Ø 58 SH; 54 CaA Mediane Zeit auf Dialyse: 28 Monate SH; 33 Monate CaA Compliance: 78 % SH-Gruppe; 73 % CaA-Gruppe Verwendung von Statinen zu Studienbeginn/-ende: 10 %/22 % SH-Gruppe; 18 %/46 % CaA-Gruppe	114 Patienten (SH-Gruppe: 55, Ca-Gruppe: 57); 2 Studienabbrecher Frauen: SH-Gruppe: 36 %, Ca-Gruppe: 39 % Durchschnittl. Alter: SH-Gruppe: 55 J. (SA: 13), Ca-Gruppe: 58 J. (SA: 15)
Land	USA (n = 7), Deutschland (n = 7), Österreich (n = 1); 15 Zentren	USA (n = 7)	Deutschland (n = 7)

Fortsetzung

Ergebnisse			
Biochemische Parameter			
Kalziumhaltiger P-Binder	CaK (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; \emptyset): 7,4/5,1 Ca (mg/dl; \emptyset): 9,3/9,7 iPTH (pg/ml; median): 200/138	CaK (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; \emptyset): 7,7/5,0 Ca (mg/dl; \emptyset): 9,4/9,6 iPTH (pg/ml; median): 215/161	Keine Angaben
Kalziumfreier P-Binder	SH (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; \emptyset): 7,6/5,1 Ca (mg/dl; \emptyset): 9,4/9,5 iPTH (pg/ml; median): 232/224	SH (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; \emptyset): 7,6/4,9 Ca (mg/dl; \emptyset): 9,4/9,5 iPTH (pg/ml; median): 232/180	Keine Angaben
Verkalkungsgrad			
Kalziumhaltiger P-Binder	Ca Studienbeginn: n = 94 • Herzkranzgefäße EBT-Score median 600 • Hauptschlagader EBT-Score median 367 Nach 26 Wochen • Herzkranzgefäße mediane relative Veränderung (%) 14 • Hauptschlagader mediane relative Veränderung (%) 24 Studienende – nach 52 Wochen • Herzkranzgefäße mediane relative Veränderung (%) 25 • Hauptschlagader mediane relative Veränderung (%) 28	Ca Studienbeginn • Herzkranzgefäße Agatston-Score, median 506 • Hauptschlagader Agatston-Score, median 190 Studienende • Herzkranzgefäße \emptyset Veränderung 182 \pm 350 • Herzkranzgefäße mediane Veränderung +20 p-Wert für Veränderung 0,002 • Hauptschlagader \emptyset Veränderung 181 \pm 855 • Hauptschlagader mediane Veränderung +73 p-Wert für Veränderung < 0,0001	Ca EBT-Score \emptyset Veränderung nach 26 Wochen: Koronararterien: 111 \pm 518 Aorta: 27 \pm 1,407 EBT-Score \emptyset Veränderung nach 52 Wochen: Koronararterien: 200 \pm 620 Aorta: 240 \pm 3,791
Kalziumfreier P-Binder	SH Studienbeginn: n = 92 • Herzkranzgefäße EBT-Score median 683 • Hauptschlagader EBT-Score median 746 Nach 26 Wochen • Herzkranzgefäße mediane relative Veränderung (%) 0 • Hauptschlagader mediane relative Veränderung (%) 1 Studienende – nach 52 Wochen • Herzkranzgefäße mediane relative Veränderung (%) 6 • Hauptschlagader mediane relative Veränderung (%) 5	SH Studienbeginn • Herzkranzgefäße Agatston-Score, median 570 • Hauptschlagader Agatston-Score, median 349 Studienende • Herzkranzgefäße \emptyset Veränderung 64 \pm 471 • Herzkranzgefäße mediane Veränderung +4 p-Wert für Veränderung 0,18 • Hauptschlagader \emptyset Veränderung -127 \pm 942 • Hauptschlagader mediane Veränderung +30 p-Wert für Veränderung 0,20	SH EBT-Score \emptyset Veränderung nach 26 Wochen: Koronararterien: -260 \pm 782 Aorta: -1,011 \pm 2,131 EBT-Score \emptyset Veränderung nach 52 Wochen: Koronararterien: -130 \pm 791 Aorta: -897 \pm 2,024

Fortsetzung

Schlussfolgerungen	SH führt im Vergleich zu CaK/A zu weniger hyperkalzämischen Episoden, verbesserter Kontrolle von PTH, Verlangsamung der Progression von Verkalkung der Koronararterien und der Aorta.	CaA führt zu hoher Inzidenz hyperkalzämischer Episoden und Verkalkung der Koronararterien und der Aorta. SH führt zu einer Verlangsamung der Verkalkung, zeigt positiven Einfluss auf das Lipidprofil und hat einen antientzündlichen Effekt.	CaA führt im Vergleich zu SH zu hoher Inzidenz hyperkalzämischer Episoden und stärkerer Zunahme der Verkalkung der Koronararterien und der Aorta.
---------------------------	---	---	---

Legende siehe Tabelle 10b

Tabelle 10b: Gefäßverkalkungen (Fortsetzung)

	Raggi at al. 2004	Block at al. 2005	Asmus et al. 2005
Fragestellung	Untersuchung, ob SH im Vergleich zu kalziumhaltigen P-Bindern die Progression einer Herzklappenverkalkung bei dialysepflichtigen Patienten vermindern kann	Vergleich der Auswirkungen von SH und kalziumhaltigen P-Bindern auf die Verkalkung der Koronararterien bei Patienten mit initialer Dialysepflichtigkeit	2-Jahresvergleich der Auswirkung von SH und CaK auf die kardiovaskuläre Verkalkung und die Knochendichte bei dialysepflichtigen Patienten
Studien-design	Randomisierte, nicht-verblindete Multicenterstudie	Randomisiert, nicht-verblindet	Randomisierte, nicht-verblindete Multicenterstudie
P-Binder	SH-Gruppe: 800-mg-Tabletten Ca-Gruppe: USA (CaA): 667-mg-Tabletten, Europa (CaK): 500-mg-Tabletten Während der ersten 12 Wochen wird die Dosis des P-Binders alle 3 Wochen, danach alle 4 Wochen titriert, bis Zielkonzentrationen von Kalzium von 8,5-10,5 mg/dl und Phosphat von 3-5mg/dl erreicht sind.	Keine Vorgaben bzgl. Dosis des P-Binders Ca-Gruppe: keine Vorgaben bzgl. Präparat: 38 CaK, 3 CaA, 14 beides alternierend. Die Kalziumkonzentration des Dialysates wird während der gesamten Studie auf 2,5 mEq/l gehalten	Mittlere Tagesdosis im ersten Behandlungsjahr: SH-Gruppe: 6,9 g (SA: 2,6), Ca-Gruppe: 4,3 g (SA: 1,7)
Beobachtungszeitraum	52 Wochen (71 % der Teilnehmer beendeten die Studie)	Randomisierung: September 2000-Dezember 2002 Studiendauer: 18 Monate Follow-up: nach 6, 12 und 18 Monaten	Studiendauer: 2 Jahre Follow-up: EBT nach 6 und 12 Monaten im ersten Jahr, mind. einmal im zweiten Jahr Messung der sekundären Endpunkte monatlich im ersten Jahr, alle 3 Monate im zweiten Jahr
Anzahl Patienten, Alter, Dialyse Vintage	186 Patienten (92 SH-Gruppe, 94 Ca-Gruppe), 35 % Frauen, 20 % Schwarze, 33 % Diabetiker Durchschnittl. Alter: 56,5 J. (SA: 14,9) Keine signifikanten demografischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen	129 Patienten (SH-Gruppe: 73, Ca-Gruppe: 75) Männer: SH-Gruppe: 59 %, Ca-Gruppe: 67 % Durchschnittl. Alter: SH-Gruppe: 57 J. (SA: 15), Ca-Gruppe: 59 J. (SA: 15)	114 Patienten randomisiert Finale Studienpopulation (gesamte Studiendauer): 72 Patienten (31 SH, 41 Ca) Frauen: 19 % SH, 39 % Ca Durchschnittl. Alter: SH 54 J. (SA: 14), Ca 60 J. (SA: 14)
Land	15 Dialysezentren (7 in den USA, 7 in Deutschland, 1 in Österreich)	USA (n = 5)	Sechs Dialysezentren in Deutschland (n = 5) und Österreich (n = 1)

Fortsetzung Tabelle 10b: Gefäßverkalkungen

Ergebnisse			
Biochemische Parameter			
Kalziumhaltiger P-Binder	K. A.	CaK (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; Ø): 5,4/5,1 Ca (mg/dl; Ø): 9,3/9,6 iPTH (pg/ml; median): 319/243	CaK Studienbeginn: Phosphat (mg/dl; Ø): 2,2 ± 0,5 Ca (mg/dl; Ø): 2,3 ± 0,2 Ca x P (mmol/l): 5,2 ± 1,0 iPTH (pg/ml; Ø): 324 ± 324 Nach 24 Monaten: Phosphat (mg/dl; Ø): 1,92 ± 0,5 Ca (mg/dl; Ø): 2,4 ± 0,2 Ca x P (mmol/l): 4,5 ± 1,2 iPTH (pg/ml; Ø): 256 ± 273
Kalziumfreier P-Binder	K. A.	CaK (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; Ø): 5,2/5,2 Ca (mg/dl; Ø): 9,3/9,1 iPTH (pg/ml; median): 293/298	SH Studienbeginn: Phosphat (mg/dl; Ø): 2,4 ± 0,6 Ca (mg/dl; Ø): 2,4 ± 0,1 Ca x P (mmol/l): 4,5 ± 1,2 iPTH (pg/ml; Ø): 351 ± 291 Nach 24 Monaten: Phosphat (mg/dl; Ø): 2,0 ± 0,6 Ca (mg/dl; Ø): 2,2 ± 0,12 Ca x P (mmol/l): 4,0 ± 0,8 iPTH (pg/ml; Ø): 497 ± 420
Verkalkungsgrad			
Kalziumhaltiger P-Binder	Ca Gesamtverkalkung EBT-Score Ø Veränderung nach 52 Wochen: 458 ± 3.182	Ca Herzkranzgefäße EBT-Score Ø Studienbeginn: 667 ± 1.248 Nach 6 Monaten: 48 ± 452 Nach 12 Monaten: 169 ± 311 Nach 18 Monaten: 338 ± 4.707	CaK EBT-Score Ø Veränderung nach 21 Monaten: Koronararterien: 637 ± 898 (Aorta: 1.697 ± 4.165 (p-Wert zwischen den Behandlungsgruppen = 0,0039)
Kalziumfreier P-Binder	SH Gesamtverkalkung EBT-Score Ø Veränderung nach 52 Wochen: - 1.209 ± 4602	SH Herzkranzgefäße EBT-Score Ø Studienbeginn: 648 ± 1.499 Nach 6 Monaten: 16 ± 286 Nach 12 Monaten: 87 ± 324 (p-Wert = 0,056 zwischen den Behandlungsgruppen) Nach 18 Monaten: 138 ± 412 (p-Wert = 0,01 zwischen den Behandlungsgruppen)	SH EBT-Score Ø Veränderung nach 21 Monaten: Koronararterien: 142 ± 829 (p-Wert zwischen den Behandlungsgruppen = 0,0178) Aorta: -425 ± 2.491 (p-Wert zwischen den Behandlungsgruppen = 0,0039)
Schlussfolgerungen	SH führt im Vergleich zu Ca zu einer Verlangsamung der Progression der gesamten Verkalkung	Ca führt im Vergleich zu SH zu einer schnelleren und stärkeren Zunahme der Verkalkung nach 12 und 18 Monaten	CaA führt zu hoher Inzidenz hyperkalzämischer Episoden und stärkerer Zunahme der Verkalkung der Koronararterien und der Aorta.

Ca = Kalzium. CaA = Kalziumazetat. CaK = Kalziumkarbonat. EBT = Electron beam tomography, dt.: Elektronenstrahltomografie. iPTH = Intaktes Parathyreoidhormon. J. = Jahre. K. A. = Keine Angaben. LK = Lanthankarbonat. P = Phosphat. P-Binder = Phosphatbinder. SA = Standardabweichung. SH = Sevelamer-Hydrochlorid. UAE = Unerwünschtes Arzneimittelereignis. USA = United States of America, dt.: Vereinigte Staaten.

Chertow et al.¹⁹ (vgl. Tabelle 25: Chertow et al. 2002)

In der Studie von Chertow et al.¹⁹ werden mittels EBT die Auswirkungen einer Sevelamertherapie auf die Verkalkung der Hauptschlagader, der Herzkranzgefäße und des Herzklappenapparates (Aorten-

und Mitralklappe) im Vergleich zu einer Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern untersucht [Kalziumazetat (CaA) in den USA (sieben Studienzentren), CaK in Europa (acht Studienzentren)]. Insgesamt 200 Personen werden einem Screening unterzogen und nach einer Auswaschungsphase von zwei Wochen zu einer der beiden Therapiegruppen randomisiert und nach Studienzentrum und der Diagnose von Diabetes stratifiziert. Die Behandlung erfolgt über 52 Wochen, die Dosis wird in den ersten zwölf Wochen titriert, um eine Serumphosphat- von 3,0 bis 5,0 mg/dl und eine Serumkalziumkonzentration von 8,5 bis 10,5 mg/dl zu erreichen. Biochemische Parameter werden während der Titrationsphase wöchentlich, danach monatlich gemessen. Zum Zeitpunkt der Randomisierung sowie nach 26 und nach 52 Monaten erfolgt eine EBT.

Als Maß für den Verlauf der Verkalkung wird der Verkalkungsgrad (Kalzium-Score) nach Agatston et al. 1990² (zitiert in Chertow et al.) berechnet. Der Agatston-Score ist nach oben hin unlimitiert. Werte > 400 bezeichnen den Zustand einer schweren Arterienkalzifikation.

Von den randomisierten Patienten erfolgt bei 14 keine EBT. Sowohl nach 26 Wochen als auch nach 52 Wochen Studiendauer zeigt sich eine signifikante Progression der Verkalkung der Herzkranzgefäße und der Hauptschlagader in der Ca-Gruppe, jedoch nicht in der SH-Gruppe. Alle Vergleiche zwischen den Gruppen sind signifikant. Die absolute Veränderung des Verkalkungsgrades der Mitralklappe und Aortenklappe ist nicht signifikant.

Für die relative Veränderung des Kalzium-Scores wird ein Richtwert von ≥ 30 für eine klinisch relevant ausgeprägte Verkalkung definiert. Von den 25 Patienten, die zu Studienbeginn keine koronare Verkalkung zeigen (Kalzium-Score = 0), bleiben 20, von den 32 Patienten ohne Verkalkung der Hauptschlagader bleiben 27 in dieser Kategorie. Diese Patienten werden von der Analyse der relativen Veränderung ausgeschlossen.

Auch die relativen Veränderungen (median percent change) im Verkalkungsgrad der Herzkranzgefäße und der Hauptschlagader sind nur in der Ca-Gruppe zu beiden Zeitpunkten signifikant ($p < 0,001$); der Unterschied zwischen den Gruppen ist ebenfalls signifikant (nach 26 Wochen: $p = 0,01$, nach 52 Wochen: $p = 0,02$).

Der Grad der Verkalkung zu Studienbeginn korreliert direkt mit der Wahrscheinlichkeit und dem Grad der Progression im Studienverlauf; je höher der Kalzium-Score zu Beginn der Studie, desto größer werden im Studienverlauf die Unterschiede zwischen den Gruppen.

Als Limitierungen ihrer Studie verweisen Chertow et al.¹⁹ auf die relativ kurze Beobachtungszeit von nur einem Jahr, auf das Fehlen von Patienten mit Peritonealdialyse sowie auf die Unmöglichkeit, mit EBT zwischen intimaler und medialer Verkalkung zu unterscheiden. Sie fordern zusätzliche Studien, um den genauen Mechanismus der Wirkungsweise von Sevelamer zu ermitteln. Abschließend stellen sie fest, dass die mit Sevelamer behandelten Patienten nicht nur weniger Episoden von Hyperkalzämie durchleben und bei ihnen eine bessere Kontrolle des PTH möglich ist, sondern dass auch die Progression der Verkalkung von Herzkranzgefäßen und Hauptschlagader verlangsamt ist. Sie weisen darauf hin, dass eine Reduktion von kardiovaskulären Erkrankungen als Folge dieser Verlangsamung noch zu zeigen ist.

Studienqualität

Die Studie ist transparent dokumentiert (vgl. 6.5.3.1 Medizinische Volltexte); Tabelle 11: Bewertung der Studienergebnisse der im vorliegenden HTA-Bericht eingeschlossenen Studien nach Tonelli et al. 2007; Tabelle 31: Bewertung der Studienqualität von Studien zur Effektivität hinsichtlich Gefäßverkalkungen). Die relative Kurzfristigkeit der Studie, die auch von den Autoren selbst als Limitierung der Studie dargestellt wird, schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Die Studie wurde im Auftrag der Industrie durchgeführt.

Chertow et al.²⁰ (vgl. Tabelle 26: Chertow et al. 2003)

Aufgrund von Kritik an der gemeinsamen Analyse der Daten zu CaA und CaK in der Studie von Chertow et al.¹⁹ von 2002 analysieren die Autoren unter Verwendung des gleichen Protokolls die Daten zu Sevelamer und CaA. Es werden 108 Patienten analysiert (alle in den USA). Der Verkalkungsgrad ist bei den Patienten der SH-Gruppe zu Studienbeginn tendenziell höher.

Hyperkalzämie tritt in der CaA- häufiger auf als in der SH-Gruppe (36 % versus 13 %, $p = 0,015$), und auch eine unerwünschte Senkung des PTH-Wertes unter den Zielbereich von 150 bis 300 pg/ml ist in

der CaA-Gruppe häufiger. Bei den Patienten der SH-Gruppe kommt es zu einer signifikanten Reduktion von Gesamtcholesterin (-36,7 mg/dl, $p < 0,0001$), LDL-Cholesterin (-39,3 mg/dl, $p < 0,0001$) und anderen Lipiden sowie einer im Vergleich zu CaA relativen Reduktion von C-reaktivem Protein (mediane Veränderung: -2,8 mg/l SH versus -0,3 mg/l CaA).

Die Zunahme der Verkalkung in den Herzkranzgefäßen (mediane Veränderung: +20, $p = 0,002$) und der Hauptschlagader (mediane Veränderung: +73, $p < 0,0001$) ist in der CaA-Gruppe signifikant. Um Patienten in die Analyse einschließen zu können, bei denen die EBT am Studienende nicht durchgeführt wurde, wird die wöchentliche Veränderung des Verkalkungsgrades berechnet; auch hier ist die Veränderung in der CaA-Gruppe, nicht jedoch in der SH-Gruppe signifikant.

Mögliche Limitierungen der Studie sind bereits von Chertow et al.¹⁹ beschrieben worden. Zusätzlich merken die Autoren in der vorliegenden Studie an, dass die Ergebnisse auch aufgrund der intensiveren Betreuung, die Patienten in klinischen Studien im Vergleich zur klinischen Praxis üblicherweise zuteil wird, nicht generalisierbar sind.

Studienqualität

Die Studie weist Mängel hinsichtlich der Transparenz der Dokumentation auf (vgl. 6.5.3.1, Medizinische Volltexte; Tabelle 11: Bewertung der Studienergebnisse der im vorliegenden HTA-Bericht eingeschlossenen Studien nach Tonelli et al. 2007; Tabelle 31: Bewertung der Studienqualität von Studien zur Effektivität hinsichtlich Gefäßverkalkungen). Die relative Kurzfristigkeit der Studie, die auch von den Autoren selbst als Limitierung der Studie dargestellt wird, schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Die Studie wurde im Auftrag der Industrie durchgeführt.

Raggi et al.⁷⁷ (vgl. Tabelle 28: Raggi et al. 2004)

Die Auswirkung einer Sevelamertherapie auf die Progression einer bereits bestehenden Verkalkung von Hauptschlagader, Herzkranzgefäßen und -klappenapparat (Aorten- und Mitralklappe) im Vergleich zu einer Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern sind Thema einer Studie von Raggi et al.⁷⁷ bei Dialysepatienten mittels EBT. Auch diese Studie bezieht sich auf die Patientenpopulation, die bereits von Chertow et al.¹⁹ untersucht wurde. Als primärer Endpunkt wird der Verkalkungsgrad jeweils einzeln für Aorten- und Mitralklappe definiert, als sekundärer Endpunkt die gesamte Verkalkung von Hauptschlagader, Herzkranzgefäßen und -klappenapparat insgesamt.

Nach einem initialen Screening werden die Patienten einer zwei Wochen dauernden Washout-Periode ohne Phosphatbindertherapie unterzogen, und diejenigen, die eine Hyperphosphatämie entwickeln (Serumkonzentration $> 5,5$ mg/dl), werden für die Randomisierung herangezogen. Die Behandlungsphase beträgt 52 Wochen, der Verkalkungsgrad wird zu Studienbeginn, nach 26 und 52 Wochen bestimmt.

Von zunächst 186 eingeschlossenen Patienten beenden 71 % die Studie nach 52 Wochen.

Patienten ohne Hinweis auf Verkalkung am Studienbeginn, zeigen keinen Hinweis auf ein erstes Auftreten einer kardiovaskulären Verkalkung.

Im Gegensatz zu Patienten unter Therapie mit Sevelamer findet sich bei Patienten unter Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern nach 52 Wochen Behandlung eine signifikante Zunahme der Verkalkung im Bereich der Aorten- ($p = 0,04$) und eine korrespondierende, wenn auch nicht signifikante Zunahme der Verkalkung im Bereich der Mitralklappe.

In der kombinierten Analyse der Kalkablagerung im Bereich der Gefäße und des Herzklappenapparates zeigt sich in der Sevelamergruppe eine geringere Zunahme der Verkalkung als in der Patientengruppe unter kalziumhaltigen Phosphatbindern ($p = 0,04$).

Mehr Patienten in der Sevelamer- als in der Kalziumgruppe zeigen eine Stabilisierung (45 % versus 28 %, $p = 0,047$) oder Besserung (26 % versus 10 %, $p = 0,02$) ihres gesamten Verkalkungsgrades der Gefäße und des Herzklappenapparates.

Die vorteilhaften Ergebnisse von Sevelamer bleiben auch im multivariaten Modell nach Kontrolle der Parameter Verkalkungsgrad zu Studienbeginn, mittleres Kalziumphosphatprodukt, geografische Herkunft des Patienten, Kalziumpräparation des Phosphatbinders (Karbonat versus Azetat), Cholesterinwerte und Statintherapie bestehen.

Studienqualität

Als Kritikpunkte der beschriebenen Untersuchung sind einerseits die geringe Fallzahl der Studienpopulation, andererseits die hohe Rate an Studienabbruchern (29 %) zu vermerken. Außerdem ist zu bedenken, dass die Generalisierbarkeit erheblich eingeschränkt ist durch die Tatsache, dass Zielwerte für metabolische Parameter wie Kalzium, Phosphat und PTH im Rahmen einer klinischen Studie strenger kontrolliert und auch eingehalten werden als im täglichen klinischen Routinealltag. Daher ist eine Unterschätzung sowohl der Häufigkeit als auch des Schweregrades von atherosklerotischen Erkrankungen unter Studienbedingungen nicht auszuschließen. Andererseits erhöht die Tatsache, dass die Untersuchung an Patienten aus Dialysezentren in drei unterschiedlichen Ländern (zwei unterschiedlichen Kontinenten) durchgeführt wurde, die externe Validität.

Die Darstellung der Ergebnisse in Tabellenform ist verwirrend, die Abbildungen sind wenig verständlich im korrespondierenden Textteil erklärt. Die Studie wurde im Auftrag der Industrie durchgeführt.

Braun et al.¹³ (vgl. Tabelle 29: Braun et al. 2004)

Der erste Langzeitvergleich von Sevelamer mit kalziumhaltigen Phosphatbindern stammt aus einer 2004 publizierten Arbeit von Braun et al.¹³, in der 114 dialysepflichtige Patienten über 52 Monate im Rahmen eines RCT untersucht werden¹³. Als Endpunkt der Studieneffizienz wird die Änderungen der Serumkonzentration von Kalzium, Phosphat, Kalziumphosphatprodukt und Lipiden bestimmt. Mittels EBT wird der Verlauf des kardiovaskulären Verkalkungsgrades monitiert. Zusätzlich wird das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen unter Phosphatbindertherapie mit Sevelamer oder Kalzium dokumentiert und verglichen. Von 114 eingeschlossenen Patienten wird bei 108 Patienten eine EBT zu Beginn der Studie durchgeführt. Während des ersten Behandlungsjahres sind in der Kalzium- 13 und in der Sevelamergruppe 19 Studienabbrüche zu verzeichnen. Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch sind schwere unerwünschte Nebenwirkungen (sechs in der Kalzium-, 14 in der Sevelamergruppe), zurückgezogene Einverständniserklärungen (drei in der Kalziumgruppe), Todesfälle (einer in der Kalzium-, zwei in der Sevelamergruppe) oder sonstige Gründe (jeweils drei in beiden Behandlungsgruppen). Die erforderliche Dosis ist bei Sevelamer höher als bei kalziumhaltigen Phosphatbindern. In den Ergebnissen zeigt sich eine signifikante Reduktion des Gesamt- und des LDL-Cholesterins unter einer Therapie mit Sevelamer. Das Auftreten von Dyspepsien ist häufiger bei Patienten unter Sevelamer als bei Patienten unter Kalzium. Bei Patienten unter Kalziumtherapie zeigte sich ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer Hyperkalzämie und einer Supprimierung des intakten Parathyreoidhormones im Vergleich zu Patienten unter Sevelamertherapie. Im Unterschied zu einer Sevelamertherapie führt eine Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern zu einer signifikanten Zunahme des Verkalkungsgrades der Herzkrankgefäße und der Aorta. Kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen findet sich in Bezug auf die Reduktion der Serumkonzentration von Phosphat und dem Kalziumphosphatprodukt. Die Autoren betonen, dass weder die Blutkonzentrationen von Kalzium und Lipiden noch die Dosis des kalziumhaltigen Phosphatbinders mit dem Ausmaß der Verkalkung korrelieren. Allerdings zeigt sich in der Patientengruppe unter Kalziumtherapie ein Zusammenhang zwischen Supprimierung des iPTH und Zunahme des Verkalkungsgrades. Eine Verminderung der Blutkonzentration des PTH unterhalb der Zielwerte findet sich in mehr als der Hälfte der mit Kalzium therapierten Patienten. Die Multivariatanalyse zeigt, dass einerseits der Schweregrad der Verkalkung zu Studienbeginn und andererseits der Einsatz von kalziumhaltigen Phosphatbindern die stärksten Prädiktoren für eine Progression der Verkalkung sind. Die Analyse bzgl. pharmakologischer Verträglichkeit ergibt das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen und Dyspepsien bei 74 % und 26 % der Patienten unter SH- und 53 % und 5 % der Patienten unter Kalziumtherapie ($p = 0,02$ und $p < 0,01$). Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind vergleichbar oft in beiden Behandlungsgruppen zu finden (13 % unter Sevelamer versus 14 % unter Kalzium). Ein unerwartetes Ergebnis der Sicherheitsanalyse ist die höher als bislang angegebene Rate an gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Therapie mit Sevelamer (74 % versus 53 % unter Therapie mit Kalzium), die die Wissenschaftler auf die Tatsache zurückführen, dass beim Umstieg von Kalzium auf die neue Substanz Sevelamer der protektive Effekt von Kalzium auf den Magen-Darm-Trakt verloren geht. Die Studie schließt mit dem Appell für die Durchführung weiterer Vergleichsanalysen mit adäquat großen Fallzahlen, zur Ermittlung des klinischen Nutzens eines reduzierten Verkalkungsgrades.

Studienqualität

Eine deutliche Schwäche der Arbeit ist die geringe Fallzahl der untersuchten Studienpopulation ($n = 114$), die die Aussagekraft bzgl. Relation zwischen Laborchemie und Verkalkung erheblich minimiert. Es werden keine Angaben zu einem möglichen Interessenkonflikt gemacht.

Asmus et al.⁶ (vgl. Tabelle 30: Asmus et al. 2005)

Asmus et al.⁶ untersuchen in ihrer Folgestudie von 2005 an demselben, wenn auch fallzahlmäßig reduzierten Patientenkollektiv den weiteren Verlauf der Arterienverkalkung während eines zusätzlichen Behandlungsjahres. Außerdem wird im zweiten Studienjahr bei 72 Patienten der Knochendichteverlust unter Therapie mit Sevelamer im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern verglichen. Mittels EBT werden Messung des vaskulären Verkalkungsgrades im Bereich der Koronararterien und der Hauptschlagader sowie Bestimmungen der trabekulären und kortikalen Knochendichte im Bereich der Brustwirbelsäule durchgeführt. Korrespondierend werden Blutkonzentrationen von Kalzium, Phosphat, Kalziumphosphatprodukt und iPTH ermittelt.

Von den 72 Patienten, die einem weiteren Behandlungsjahr zustimmen, wird bei 52 mindestens eine tomographische Verlaufsuntersuchung durchgeführt. 18 Patienten brechen die Studie vorzeitig aus folgenden Gründen ab: jeweils ein unerwünschtes klinisches Ereignis in jeder Behandlungsgruppe; zwei Patienten aus der Kalziumgruppe verlassen aus persönlichen Gründen vorzeitig die Untersuchung; jeweils drei Nierentransplantationen in jeder Behandlungsgruppe; Todesfälle (einmal in der Sevelamer-, viermal in der Kalziumgruppe) und sonstige, nicht näher spezifizierte Gründe (ein Patient aus der Sevelamer- und zwei Patienten in der Kalziumgruppe).

Analog zu den Ergebnissen des ersten Behandlungsjahres zeigt die Patientengruppe mit kalziumhaltigen Phosphatbindern auch im verlängerten Studienzeitraum eine stärkere Zunahme des Verkalkungsgrades der Herzkranzgefäße ($p = 0,0178$) und der Hauptschlagader ($p = 0,0039$) sowie einen größeren trabekulären Knochendichteverlust ($p = 0,0025$) als Patienten unter Sevelamertherapie. Hingegen ergibt sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf das Ausmaß des kortikalen Knochendichteverlustes. Außerdem finden sich bei Patienten mit Kalziumtherapie eine geringere mittlere Blutkonzentration des iPTH und eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten hyperkalzämischer Episoden. Die mittlere Blutkonzentration des Kalziumphosphatproduktes unterscheidet sich nicht unter Sevelamer- oder Kalziumtherapie. Die Autoren geben kein eindeutiges Erklärungsmodell für das vorteilhafte Abschneiden der Patienten unter Sevelamer- im Vergleich zur Kalziumtherapie ab, schließen jedoch den potenziell vorteilhaften Einfluss einer Vitamin-D- oder Statintherapie aus.

Studienqualität

Die Arbeit ist weitgehend transparent dokumentiert. In ihrer Diskussion verweisen die Autoren auf die limitierte Aussagekraft ihrer Ergebnisse bzgl. der phosphatbinderinduzierten Veränderung der Knochendichte, die sich aufgrund der geringen Fallzahl und der verwendeten Methodik ergibt: Zum einen ist die EBT nicht die Methode der Wahl zur Beurteilung der Knochenarchitektur und Knochenstärke, und zum anderen wird die Knochendichtebestimmung an keiner weiteren Lokalisation außer der Brustwirbelsäule durchgeführt. Außerdem werden die Knochendichtemessungen ohne Verwendung eines Knochenphantoms zur Kalibrierung durchgeführt. Während im ersten Behandlungsjahr die strikten Richtlinien für die Durchführung einer klinischen Studie mit Überprüfung der Compliance und strengen Dosisvorgaben eingehalten werden, läuft das zweite Studienjahr unter klinischen Alltagsbedingungen ab. Die Studie wurde von der Industrie gesponsert.

Block et al.¹¹ (vgl. Tabelle 27: Block et al. 2005)

Block et al. publizieren eine Arbeit über das Ausmaß der Verkalkung im Bereich der Herzkranzgefäße (Koronararterien). Bei 129 Patienten mit beginnender Dialysepflicht wird das Risiko des Auftretens einer Verkalkung der Koronararterien unter einer Sevelamertherapie im Vergleich zu einer Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern untersucht. Als Maß für die Kalkablagerung wird der Verkalkungsgrad (Kalzium-Score) nach Agatston et al.² mittels EBT zu Beginn der Studie sowie sechs, zwölf und 18 Monaten nach Studienbeginn bestimmt. Ein Kalzium-Score von 30 wird als Richtwert für eine klinisch relevante Verkalkung definiert. Patienten beider Behandlungsgruppen ohne Hinweis auf das Vorliegen einer Koronararterienverkalkung am Studienbeginn (Verkalkungsgrad von null bei 37 % der Patienten der Sevelamer- und bei 31 % der Patienten der Kalziumgruppe, $p = 0,55$) zeigen auch während des gesamten Studienverlaufes keinen Hinweis auf eine relevante Verkalkung im Bereich

der Herzkranzgefäße. Bei Patienten mit einem Ausgangs-Kalzium-Score von weniger als 30 findet sich in beiden Gruppen eine Zunahme der Verkalkung über die Zeit, mit signifikant größerem Ausmaß in der Kalziumgruppe: Bei Patienten unter Kalziumtherapie zeigt sich nach 18 Monaten eine Zunahme des Verkalkungsgrades um 127 Punkte, sie weisen damit einen elffachen höheren Anstieg auf als Patienten unter Sevelamertherapie, bei denen im selben Zeitraum eine Progredienz von nur elf Punkten festzustellen ist ($p = 0,01$). Auch bei den Patienten, bei denen bereits zu Studienbeginn eine relevante Verkalkung festgestellt werden kann, findet sich zu allen Zeitpunkten der Messung in der Kalziumgruppe eine tendenziell schnellere und stärkere Progression der Verkalkung als in der Sevelamergruppe ($p = 0,0564$ nach zwölf Monaten; $p = 0,0572$ nach 18 Monaten). Eine Stabilisierung oder Abnahme des Verkalkungsgrades zeigt sich häufiger in der Sevelamer- als in der Kalziumgruppe ($p = 0,003$ nach zwölf Monaten, $p = 0,01$ nach 18 Monaten).

Es findet sich eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme des Verkalkungsgrades und den Parametern Alter, PTH-Spiegel, mittlerer Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel und Verkalkungsgrad am Studienbeginn.

Moderate ($\text{Ca} > 10,2 \text{ mg/dl}$) und schwere ($\text{Ca} > 11,0 \text{ mg/dl}$) hyperkalzämische Episoden sind häufiger in der Kalzium- (54 % und 24 %) als in der Sevelamergruppe festzustellen (22 % und 5 %; $p < 0,0001$ und $p < 0,02$). Das Auftreten von hyperkalzämischen Episoden steht in keinem Zusammenhang mit einer Zunahme des Verkalkungsgrades. Bei Patienten unter Sevelamertherapie finden sich signifikant geringere Konzentrationen von Kalzium, Gesamtcholesterin sowie LDL-Cholesterin und signifikant höhere Konzentrationen von PTH als in der Kalziumgruppe.

Studienqualität

Folgende Mängel sind anhand der verwendeten Checkliste zur Bewertung der Studienqualität (6.5.3.1, Medizinische Volltexte) anzumerken: Die Fallzahl der Studie ist gering, insbesondere in Anbetracht der unterteilten Analyse nach relevantem und nicht relevantem Schweregrad des Verkalkungsgrades. Das Studienprotokoll gibt keine spezifischen Richtlinien zur Kontrolle der laborchemischen Parameter des Kalziumphosphathaushaltes vor.

In der Kalziumgruppe ist neben der Dosismodifikation auch der Wechsel von Karbonat auf Azetat erlaubt. In der Sevelamergruppe ist die nächtliche Gabe eines zusätzlichen Kalziumpräparates zulässig. Es werden keinerlei Maßnahmen zur Überprüfung der Compliance gesetzt. Auf Basis der verwendeten Methodik ist keine Aussage über die exakte Lokalisation der Kalkablagerung (Arterieninnenwand oder mittlere, muskuläre Arterienwand) möglich, eine Einschränkung, die allerdings auch für die anderen Publikationen zum Thema Knochendichte gilt. Da die Werte des Kalzium-Scores keine Normalverteilung aufweisen, ist aus statistischer Sicht eine multivariate lineare Regressionsanalyse nicht zulässig. Die Studie wurde im Auftrag der Industrie durchgeführt.

6.6.2.2 Zusammenfassung und Bewertung der Studienergebnisse

Die Qualität und Transparenz der Arbeiten ist zum Teil mangelhaft, die qualitativ hochwertigsten sind die Studien von Tonelli et al.⁸⁶ und Ferreira et al.³² (siehe Tabelle 20: Bewertung der Studienqualität von Studien zur Effektivität hinsichtlich Mortalität, Tabelle 24: Bewertung der Studienqualität von Studien zur Effektivität hinsichtlich Knochenstoffwechsel und Tabelle 31: Bewertung der Studienqualität von Studien zur Effektivität hinsichtlich Gefäßverkalkungen sowie Tabelle 11: Bewertung der Studienergebnisse der im vorliegenden HTA-Bericht eingeschlossenen Studien nach Tonelli et al. 2007).

Tabelle 11: Bewertung der Studienergebnisse der im vorliegenden HTA-Bericht eingeschlossenen Studien nach Tonelli et al. 2007

Studie	Verblindung?	Darstellung von Studienabbruchern	Follow-up-Verluste >10 %?	Wird Compliance überprüft?	Studiendesign Intention-to-treat?	Sponsoren
Ferreira et al. 2008	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Privat (Genzyme)
Suki et al. 2007 und 2008	Nein	Ja	Ja	K. A.	K. A.	K. A.
Block et al. 2007	Nein	Nein	K. A.	K. A.	Ja	Ja
Asmus et al. 2005	Nein	Ja	Ja	Im ersten Behandlungsjahr: Ja Im zweiten Behandlungsjahr: Nein	K. A.	Privat (Genzyme)
Block et al. 2005	Nein	Ja	Ja	Nein	K. A.	Privat (Genzyme)
Freemont et al. 2005	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Privat (Shire)
Braun et al. 2004	Nein	Ja	Ja	Ja	K. A.	K. A.
Raggi et al. 2004	Nein	Ja	Ja	Ja	K. A.	Privat (Genzyme)
D'Haese et al. 2003	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	K. A.
Chertow et al. 2003	Nein	Nein	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Chertow et al. 2002	Nein	Unklar	Ja	Ja	Nein	Privat (Genzyme)

HTA = Health Technology Assessment. K. A. = Keine Angaben.

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

Die Ergebnisse der vorliegenden Primärstudien beziehen sich mit Ausnahme der Studie von Suki et al.^{83, 84} auf insgesamt nur 539 Patienten aus fünf Patientenkollektiven; diese Daten wurden unter verschiedenen Aspekten analysiert und in verschiedenen Fachzeitschriften publiziert. Zu bemängeln ist, dass diese Limitierung nicht immer klar dargestellt wird und dadurch der Eindruck entstehen kann, dass die Aussagen höhere Relevanz haben, als ihnen zukommt. Alle Arbeiten sind Multicenterstudien, die meisten werden in mehreren Ländern durchgeführt, was die externe Validität der Ergebnisse erhöht. Fast alle der bewerteten Studien werden allerdings im Auftrag der Industrie durchgeführt und sind relativ kurzfristig (Behandlungszeitraum meistens nur ein Jahr).

Alle eingeschlossenen Primärstudien vergleichen den Einfluss von kalzium- und nichtkalziumhaltigen Phosphatbindern auf biochemische Parameter. Wie schon Tonelli et al.⁸⁶ kommen sie zu dem Schluss, dass Serumphosphat, Serumkalzium und iPTH mit beiden Arten von Phosphatbindern effektiv kontrolliert werden können. Einzig die Anzahl der Episoden von Hyperkalzämie ist bei Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder höher als mit Sevelamer oder LK. Sevelamer senkt zusätzlich Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin signifikant.

Hinsichtlich der Sicherheit ist die UAE-Rate für alle Phosphatbinder vergleichbar und unterscheidet sich nicht von der von Dialysepatienten im Allgemeinen. In einer Studie wird von einer signifikant höheren Rate an gastrointestinalen Beschwerden mit Sevelamer berichtet.

Hinsichtlich Mortalität lassen sich anhand der vorliegenden Ergebnisse keine endgültigen Schlussfolgerungen ziehen. Es scheint, dass vor allem ältere Patienten (über 65 Jahre) von einer Therapie mit Sevelamer profitieren.

Bezüglich der Knochenstoffwechselfparameter können keine signifikanten Unterschiede zwischen LK und CaK nachgewiesen werden³⁴. Bei Verwendung von Sevelamer steigt die Knochenbildungsrate im Studienverlauf signifikant an, jedoch nicht bei Verwendung von CaK³². Die Unterschiede zwischen den Phosphatbindern sind auch hier nicht signifikant.

Hinsichtlich einer kardiovaskulären Gefäßverkalkung scheint Sevelamer vor allem bei Patienten mit vorbestehender Gefäßverkalkung einen gewissen Vorteil gegenüber kalziumhaltigen Therapien aufzuweisen. Einigkeit besteht bzgl. der Tatsache, dass das Ausmaß einer Verkalkung zu Studienbeginn entscheidend ist für den weiteren Verlauf der kardiovaskulären Verkalkung. Über den Einfluss der Wahl des Phosphatbinders müssen weitere prospektive Langzeitstudien mit adäquat hoher Fallzahl und vergleichbaren Studiendesigns durchgeführt werden.

6.6.2.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland

Mehrere Primärstudien wurden in Europa durchgeführt (Deutschland und Österreich) was eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland ermöglicht.

Bezüglich der amerikanischen Studien ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse nur begrenzt möglich, da Europa sich gegenüber den USA nicht nur bzgl. Hämodialysepraxis und gängigem Kalziumpräparat unterscheidet (Karbonat in Europa, Azetat in den USA), sondern auch in Bezug auf wesentliche Patientencharakteristika wie Ursache des Nierenversagens, Mortalität, Ethnizität, Essgewohnheiten und Ernährungszustand¹³.

6.6.2.4 Ergebnisse der ökonomischen Bewertung

Anhand der im Kapitel Ökonomische Volltexte aufgelisteten Selektionskriterien werden fünf Volltexte^{15, 44, 62-64} identifiziert, die für die Bewertung von inhaltlicher Relevanz erscheinen.

Tabelle 12 (Literatur für die ökonomische Bewertung) zeigt eine Auflistung der Artikel nach Autor, Jahr und Titel der Studie.

Vier Artikel^{44, 62-64} befassen sich mit der Bewertung von Sevelamer, wobei es sich bei den Studien von Huybrechts et al.⁴⁴ und Manns et al. von 2007⁶² um Primärstudien zur Kosten-Effektivität von Sevelamer handelt. Die Arbeiten von Manns et al. von 2004⁶³ und Manns et al. von 2006⁶⁴ gliedern ihre Studien in zwei Schritte. Zuerst wird eine Literatursuche zum Thema klinische Effektivität von Sevelamer durchgeführt. Im Anschluss daran werden die Ergebnisse in Budget-Auswirkungs-Analysen (Budget-Impact-Analysis) (bei Manns et al. aus von 2004) oder Budget-Auswirkungs-Analysen und Kosten-Effektivitäts-Analysen (bei Manns et al. von 2006) verwertet.

Die Studie von Brennan et al.¹⁵ beinhaltet eine Kosten-Effektivitäts-Analyse und vergleicht den Wirkstoff LK im Vergleich zu CaK.

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Studien wiedergegeben. Tabelle 32 (Manns et al. 2004) bis Tabelle 37 (Brennan et al. 2007) zeigen eine ausführliche Auflistung der Studienparameter und -ergebnisse. Eine Diskussion der Studien und ihrer Ergebnisse findet sich in Abschnitt 6.7.1 (Diskussion der medizinischen Ergebnisse).

Tabelle 12: Literatur für die ökonomische Bewertung

Autor	Jahr	Titel
Brennan et al.	2007	The cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease
Manns et al.	2007	Economic evaluation of sevelamer in patients with end-stage renal disease
White et al.*	2007	Cost of applying the K/DOQI guidelines for bone metabolism and disease to a cohort of chronic hemodialysis patients
Manns et al.	2006	Sevelamer in patients with end-stage renal disease: a systematic review and economic evaluation

Fortsetzung Tabelle 12: Literatur für die ökonomische Bewertung

Autor	Jahr	Titel
Huybrechts et al.	2005	Health and economic consequences of sevelamer use for hyperphosphatemia in patients on hemodialysis
Manns et al.	2004	A systematic review of sevelamer in ESRD and an analysis of its potential economic impact in Canada and the United States

*White et al. wird nicht als eigene Studie, sondern im Zusammenhang mit Manns et al. 2004 beschrieben.

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

6.6.2.4.1 Ergebnisse der ökonomischen Studien zu Sevelamer

Manns et al.⁶³ (vgl. Tabelle 32: Manns et al. 2004)

Manns et al.⁶³ verbinden in ihrer Studie eine systematische Literaturübersicht mit einer ökonomischen Evaluierung von Sevelamer. Im ersten Schritt wird eine systematische Literatursuche zur Wirksamkeit von Sevelamer durchgeführt, um im Anschluss daran diese Ergebnisse einer ökonomischen Bewertung zu unterwerfen.

Die Literatursuche beinhaltet nur randomisierte Studien von 1969 bis Mai 2003 aus der „Cochrane Library“ und der Datenbank „Abstracts and Reviews“. Außerdem wurden die Sitzungsprotokolle der amerikanischen Gesellschaft für Nephrologie (*American Society of Nephrology*) aus den Jahren 2000 bis 2002 eingesehen und Referenzlisten von eingeschlossenen Studien überprüft. Die Suche ergab 81 Treffer, wobei nur sieben Studien (davon fünf Volltexte und zwei Abstracts) für die Bewertung der Wirksamkeit von Sevelamer herangezogen wurden. Keine Studie hatte zum Ziel einen Einfluss von Sevelamer auf das Überleben der Patienten, die Dauer der stationären Behandlung oder auf die Lebensqualität zu zeigen.

Um den ökonomischen Einfluss von Sevelamer zu untersuchen, wurde eine Budget-Auswirkungs-Analyse für das Präparat durchgeführt. Die Kosten von 3.644 USD pro Patient und Jahr (6,5 g Tagesdosis) für Sevelamer wurden für die USA ermittelt und auf Kanada übertragen. Die Patientendaten stammen aus der Calgary Health Region (Kanada) und der Dialysis Clinic Incorporated (DCI) (USA) und bilden eine repräsentative Gruppe von Dialysepatienten der beiden Länder. Anhand der K/DOQI-Richtlinien und der Patientencharakteristika wurden aus beiden Kohorten Patienten ausgewählt, die für eine Behandlung mit Sevelamer geeignet sind. In Kanada kommen demnach 51 % und in den USA 64 % der Dialysepatienten für eine Behandlung mit Sevelamer infrage. Daraus ergeben sich Gesamtkosten für Sevelamer von 26 Mio. USD in Kanada und 781 Mio. USD in den USA. Um die Ergebnisse der Analyse bei veränderten Inputs (geringere Tagesdosen von Sevelamer, Kombination von Sevelamer und kalziumhaltigen Phosphatbindern) zu überprüfen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Kosten für Sevelamer bei verringerter Dosierung nach wie vor beträchtlich sind.

Der Artikel von Manns et al. von 2004⁶³ entspricht der von Drummond et al.²⁸ empfohlenen „10-Punkte-Checkliste für die Bewertung von ökonomischen Evaluationen“ (vgl. Tabelle 38: Tabelle zur Qualitätsbewertung für die ökonomischen Studien), und die Vorgehensweise wird transparent erläutert. Zu bemängeln ist an der Studie, dass nur die Auswirkungen von Sevelamer besprochen werden und keine Vergleichswerte (ausgenommen Kosten pro Tagesdosis) für andere Präparate vorliegen.

Mit derselben Fragestellung wie Manns et al. 2004 beschäftigt sich die Studie von White et al.⁹⁰ Um die Budgetauswirkung von Sevelamer im Ottawa Hospital zu errechnen, wurden alle gemäß K/DOQI-Richtlinien für eine Behandlung mit Sevelamer geeigneten Patienten identifiziert. Laut White et al. kommen 53 % der Patienten der Ottawa-Hospital-Kohorte für eine Behandlung mit Sevelamer infrage (laut Manns et al.⁴ 51 %). Die Belastung des Budgets der Kohorte wäre daher mit rund einer halben Mio. USD zu beziffern, eine Hochrechnung auf den gesamten kanadischen Raum erfolgt nicht.

Manns et al.⁶⁴ (vgl. Tabelle 34: Manns et al. 2006)

In ihrer Studie von 2006 gehen Manns et al.⁶⁴ ähnlich vor wie im oben angeführten Artikel Manns et al.⁶³ von 2004. Im ersten Schritt wird eine Literatursuche zu Wirksamkeit und ökonomischen Bewertungen von Sevelamer durchgeführt, in weiterer Folge werden ökonomische Vergleiche zu

kalziumhaltigen Phosphatbindern mittels Kosten-Nutzwert-Analyse durchgeführt und der Einfluss auf das Gesamtbudget des kanadischen öffentlichen Gesundheitssystems berechnet.

Für die ökonomische Bewertung von Sevelamer wurde in 49 Datenbanken nach Studien gesucht. Es konnten 436 Artikel identifiziert werden, wobei fünf Studien potenziell relevant erscheinen. Jedoch nur ein Artikel (Huybrechts et al.⁴⁴) entsprach den Kriterien der Autoren, die die Studie im Bezug auf die Literaturlauswahl und Methodik kritisieren (siehe 6.7.1 Diskussion der medizinischen Ergebnisse).

Um den ökonomischen Einfluss von Sevelamer zu untersuchen, wird zunächst eine Budget-Auswirkungs-Analyse für das Präparat durchgeführt. Die Kosten pro Tagesdosis Sevelamer betragen pro Patient 12,52 CAD (6,5 g Tagesdosis). Für die Budget-Auswirkungs-Analyse werden drei Szenarien geschaffen (alle Dialysepatienten, Dialysepatienten > 65 Jahre, laut K/DOQI geeignete Patienten), für die die Ergebnisparameter inkrementelle Arzneimittelkosten, potenzielle stationäre Einsparungen, inkrementelle Kosten für zusätzlich gerettete Leben und der Gesamt-Budget-Einfluss errechnet werden. Die Analyse zeigt Gesamt-Budget-Kosten (Arzneimittelkosten + Kosten für zusätzlich gerettete Leben – stationäre Einsparungen) von rund 145 Mio. CAD (alle Dialysepatienten), 123 Mio. CAD (alle Dialysepatienten > 65 Jahre) und 74 Mio. CAD (laut K/DOQI geeignet).

Die Kosten-Nutzwert-Analyse ist in Methodik und Inputdaten, daher auch in den Ergebnissen, gleich mit der Studie von Manns et al.⁶² (vgl. Tabelle 35: Manns et al. 2007, siehe unten).

Der Artikel von Manns et al.⁶⁴ entspricht der von Drummond et al.²⁸ empfohlenen 10-Punkte-Checkliste für die Bewertung von ökonomischen Evaluationen (vgl. Tabelle 38), und das Modell sowie die Vorgehensweise werden transparent erläutert. Zu bemängeln ist bei der Kosten-Nutzwert-Analyse jedoch das Fehlen eines kardiovaskulären Risikomodells und die ausschließliche Behandlung von Sevelamer ohne Angabe von Vergleichswerten für andere Präparate bei der Budget-Auswirkungs-Analyse. Die Studie wurde von einer staatlichen Behörde in Auftrag gegeben.

Manns et al.⁶² (vgl. Tabelle 35: Manns et al. 2007)

Manns et al.⁶² untersuchen mittels Kosten-Nutzwert-Analyse mit ihrem Markov-Modell das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von Sevelamer im Vergleich zu CaK in Kanada. Die Ergebnisse werden durch Anpassung der Risiken und Kosten auch für die USA adaptiert.

Das Modell betrachtet Dialysepatienten ab dem 18. Lebensjahr bis zum Eintritt des Todes (Lebensdauermodell) und liefert QALY (*Quality Adjusted Life Year*, qualitätsbereinigtes Lebensjahr) beziehungsweise Kosten pro QALY als Ergebnis. Die in das Modell einfließenden Kosten sind ausschließlich direkte Kosten für Arzneimittel, stationäre Behandlung und assoziierte Gesundheitskosten (Dialyse, Transplantation, dauerhafte Therapie für Dialyse und Transplantation), die vom öffentlichen kanadischen bzw. US-amerikanischen Gesundheitssystem getragen werden. Neben der Effektivität von Sevelamer im Vergleich zu CaK berücksichtigt das Modell auch die klinischen Effekte von Nierentransplantationen und die Lebensqualität von Dialyse- und Transplantationspatienten.

Um die Kosten-Effektivität von Sevelamer zu untersuchen, werden im Modell von Manns et al. vier unterschiedliche Alternativen betrachtet:

- Im ersten Modell gehen die Autoren von konstanten, sich über die Zeit nicht verändernden Mortalitätsrisiken für Sevelamer aus.
- Das zweite Modell betrachtet gleiche Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiken für Sevelamer bzw. CaK und hat daher den Charakter einer Kosten-Minimierungs-Analyse.
- Eine Änderung des Mortalitätsrisikos für Sevelamer nach jeweils zwei Jahren ist die Annahme im dritten Modell.
- Die Differenzierung des Mortalitätsrisikos für Sevelamer von Patienten unter/über 65 Jahren wird im vierten Modell untersucht.

Für Kanada liefert das Lebensdauermodell inkrementelle Kosten von 33.000 CAD und Kosten pro gewonnenen QALY von 157.500 CAD für das erste Modell. Die Kosten-Minimierungs-Analyse (Modell 2) kommt, wie erwartet, zu keiner Veränderung bei QALY und inkrementellen Kosten von 17.000 CAD. Die inkrementellen Kosten betragen bei den Modellen drei und vier 64.000 und 27.000 CAD sowie Kosten pro gewonnenem QALY von 127.000 und 278.100 CAD. Bei einer Verkürzung der Modelldauer auf vier Jahre betragen die Kosten pro gewonnenem QALY für die Modelle 1, 3 und 4 zwischen 380.400 und 2.400.000 CAD. Um das Modell auch für die USA anzu-

passen, adaptieren die Autoren die Kosten für die anfallenden Behandlungen und die Risikofaktoren. Das Ergebnis der Kosten-Effektivitäts-Analyse von Sevelamer im Vergleich mit CaK liegt bei 156.700 USD pro gewonnenem QALY. Abschließend untersucht die Studie die Kosten-Effektivität von Sevelamer im Vergleich mit LK in den USA. Die Autoren unterstellen gleiche klinische Effektivität von CaK und LK bei unterschiedlichen Kosten. Das Ergebnis sind Kosten pro gewonnenem QALY von 175.000 USD.

Der Artikel von Manns et al. von 2007 entspricht der von Drummond et al.²⁸ empfohlenen 10-Punkte-Checkliste für die Bewertung von ökonomischen Evaluationen (vgl. Tabelle 38: Tabelle zur Qualitätsbewertung für die ökonomischen Studien), und das Modell wird transparent erläutert. Zu bemängeln ist bei der Studie jedoch das Fehlen eines kardiovaskulären Risikomodells. Die Studie wurde von einer staatlichen Behörde in Auftrag gegeben.

Huybrechts et al.⁴⁴ (vgl. Tabelle 36: Huybrechts et al. 2005)

Huybrechts et al.⁴⁴ modellieren mittels diskreter Eventsimulation das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von Sevelamer im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern in den USA. Um die Unterschiede in der Therapie zu modellieren, wurden drei Szenarien geschaffen:

- Behandlung der Patienten mit Sevelamer,
- Behandlung der Patienten mit CaK,
- Behandlung der Patienten mit CaA.

Inhalt der Kosten-Effektivitäts-Analyse sind daher die Unterschiede in der Kosten- und Effektivitätsstruktur von Sevelamer versus CaK sowie Sevelamer versus CaA.

Das Modell von Huybrechts et al.⁴⁴ betrachtet Dialysepatienten zwischen 40 und 60 Jahren, wobei die Simulation pro Patient automatisch nach 13 Jahren ab Modelleintritt endet. Nach der Bestimmung von Patientencharakteristika und Auswahl eines Phosphatbinders durchläuft ein Patient das Behandlungsmodul. Innerhalb dieses einjährigen Moduls werden die jeweilige Effektivität und die Kosten bestimmt. Anschließend werden im kardiovaskulären Risikomodul die Wahrscheinlichkeiten eines Modellaustritts (Tod) und die Kosten eines kardiovaskulären Zwischenfalls ermittelt. Diesen Zyklus durchläuft ein Patient bis zum Modellaustritt, maximal jedoch für 13 Jahre. Als Ergebnisparameter werden Kosten pro gewonnenem Lebensjahr und Kosten pro verhindertem kardiovaskulären Zwischenfall angegeben. Betrachtet werden ausschließlich direkte Kosten für Arzneimittel, stationäre Behandlung und nachfolgende Behandlungen (stationäre Rehabilitation und Hauskrankenpflege), die von einem Geldgeber für das gesamte Gesundheitssystem getragen werden. Auf die Einbeziehung von Dialysekosten wird in der Analyse verzichtet.

Die Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse liegen bei 2.219 USD pro gewonnenem Lebensjahr und 4.448 USD pro verhindertem kardiovaskulären Zwischenfall für Sevelamer im Vergleich zu CaA. Beim Vergleich von Sevelamer mit CaK ergeben sich Kosten von 1.107 USD pro gewonnenem Lebensjahr und 2.262 USD pro verhindertem kardiovaskulären Zwischenfall. Die Sensitivitätsanalyse zeigt ein sehr zeitsensitives Modell. Die Ergebnisse von Sevelamer versus CaK sind Kosten von 111.000 USD nach zwei Jahren, von 50.000 USD nach drei Jahren und rund 2.500 USD Kosten nach zwölf Jahren pro gewonnenem Lebensjahr.

Der Artikel von Huybrechts et al. entspricht teilweise mit der von Drummond et al.²⁸ empfohlenen 10-Punkte-Checkliste für die Bewertung von ökonomischen Evaluationen (vgl. Tabelle 38: Tabelle zur Qualitätsbewertung für die ökonomischen Studien), und der Modellablauf wird transparent erläutert. In der Primäranalyse wird auf die Einbeziehung von Dialysekosten, dem größten Kostenfaktor, verzichtet. Bei der Veränderung des Szenarios geben die Autoren an, die Dialysekosten mit einzubeziehen diese werden jedoch nicht aufgelistet. Die Autoren teilen mit, von der Genzyme Corporation, dem Hersteller von Renagel®, gesponsert worden zu sein.

Tabelle 13 (Zusammenfassung der ökonomischen Studien zu Sevelamer) fasst die Ergebnisse zur ökonomischen Bewertung von Sevelamer zusammen. Die Unterschiede in den Budget-Auswirkungs-Analysen ergeben sich aus den verschiedenen mit einbezogenen Kosten. Auffallend hoch fallen die Unterschiede bei den Kosten pro QALY bzw. pro verhindertem kardiovaskulären Zwischenfall und gewonnenem Lebensjahr aus. Eine Erläuterung dieser Ergebnisse folgt in der Diskussion.

Tabelle 13: Zusammenfassung der ökonomischen Studien zu Sevelamer

Studie	Jahr	Ergebnisse	
Manns et al.	2007	127.000– 278.000 CAD	Inkrementelle Kosten (Sevelamer versus Kalziumkarbonat) pro QALY
Huybrechts et al.	2005	2.219 USD	Inkrementelle Kosten (Sevelamer versus Kalziumkarbonat) pro gewonnenem Lebensjahr
		4.448 USD	Inkrementelle Kosten (Sevelamer versus Kalziumkarbonat) pro verhindertem kardiovaskulären Zwischenfall
		1.107 USD	Inkrementelle Kosten (Sevelamer versus Kalziumazetat) pro gewonnenem Lebensjahr
		2.262 USD	Inkrementelle Kosten (Sevelamer versus Kalziumazetat) pro verhindertem kardiovaskulären Zwischenfall
Manns et al.	2006	73.791.513 CAD	Budgetauswirkung** laut K/DOQI von Sevelamer in Kanada
Manns et al.	2004	26.000.000 USD	Budgetauswirkung* laut K/DOQI von Sevelamer in Kanada
		781.000.000 USD	Budgetauswirkung* laut K/DOQI von Sevelamer in den USA

*Arzneimittelkosten.

**Arzneimittelkosten + Kosten für zusätzlich gerettete Leben – stationäre Einsparungen.

CAD = Kanadischer Dollar. K/DOQI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Initiative, dt.: Initiative für Ergebnisqualität bei Nierenerkrankungen, QALY = Quality adjusted life year, dt.: qualitätsbereinigtes Lebensjahr. USA = United States of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika. USD = Amerikanischer Dollar.

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

6.6.2.4.2 Ergebnisse der Kosten-Nutzen-Studie zu Lanthankarbonat (LK)

Brennan et al.¹⁵ (vgl. Tabelle 37: Brennan et al. 2007)

Brennan et al.¹⁵ untersuchen bei ihrer Kosten-Effektivitäts-Analyse mittels Pathway-Modell das Kosten-Nutzen-Verhältnis von LK im Vergleich zu CaK. Für die Analyse wurden zwei Strategien gewählt, die als Grundlage für die Kosten-Effektivitäts-Analyse dienen:

- Alle Patienten werden ausschließlich mit CaK behandelt (Strategie 1).
- Einem Patienten wird LK verabreicht. Verliert das Präparat nach den ersten acht Wochen oder in der Langzeitbetrachtung seine ursprüngliche Wirkung, wird der Patient von diesem Zeitpunkt an mit CaK behandelt. In den ersten acht Wochen werden 62 % der Patienten erfolgreich mit LK behandelt, bei der Langzeitbetrachtung folgt die erfolgreiche Behandlung von LK einer Weibull-Verteilung (Strategie 2).

Gegenstand der Kosten-Effektivitäts-Analyse ist daher, Strategie 2 gegen Strategie 1 zu testen.

Dialysepatienten durchlaufen das Modell bis zum Eintritt des Todes, wobei diese in drei Gruppen unterteilt sind. Die Einteilung der Patienten in Gruppen erfolgt nach Lanthanlevel (A: 5,6–6,5 mg/dl, B: 6,6–7,8 mg/dl, C: > 7,9 mg/dl), um etwaige Trends bei den verschiedenen Risikogruppen zu erkennen. Die Ergebnisse der Analyse werden in Kosten pro gewonnenem QALY und Kosten pro

gewonnenem Lebensjahr dargestellt. Die Kosten im Modell sind ausschließlich direkte Kosten für Arzneimittel.

Die Ergebnisse des Lebensdauer-Pathway-Modells sind 14.906 GPD pro gewonnenem Lebensjahr und 25.033 GPD pro gewonnenem QALY. Für die Betrachtungszeiträume von zwei, fünf und zehn Jahren lauten die Resultate 60.771, 26.847 und 18.434 GPD pro gewonnenem Lebensjahr sowie 105.521, 45.389 und 31.015 GPD pro gewonnenem QALY. Bei der Analyse der Patientengruppen nach Lanthanlevel zeigen die Ergebnisse, dass die Gruppe mit einem Lanthanlevel größer als 7,9 mg/dl (Gruppe C) die meisten QALY generiert. Die Kosten pro gewonnenen QALY liegen bei den Gruppen A, B und C bei 123.831, 15.865 und 8.935 GPD, die generierten QALY bei zwölf, 91 und 150.

Der Artikel von Brennan et al. entspricht der von Drummond et al.²⁸ empfohlenen 10-Punkte-Checkliste für die Bewertung von ökonomischen Evaluationen (vgl. Tabelle 38: Tabelle zur Qualitätsbewertung für die ökonomischen Studien). Das Modell wird ausreichend erläutert und weist keine ersichtlichen Mängel auf. Anzumerken ist bei der Studie jedoch, dass nur direkte Kosten für Arzneimittel in die Berechnungen eingeflossen sind und auf Kosten für stationäre Behandlungen und den Besuch von Dialysezentren verzichtet wurde. Die Shire Pharmaceuticals Group wird als Sponsor der Studie angegeben. Dieses Unternehmen ist der Erzeuger des Produkts „Forsenol“, eines Phosphatbinders auf der Basis von LK.

6.6.2.5 Ergebnisse ethischer und sozialer Aspekte

Es wurde ein Artikel von Andreucci et al.⁵ zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten gefunden. Für die Erstellung des vorläufigen Endberichts werden weitere Texte durch Handsuche ergänzt.

Von den eingeschlossenen Volltexten beschäftigt sich einer mit den Rechten von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bezüglich einer Dialysebehandlung. Eine Handsuche lieferte eine Umfrage des europäischen Verbandes der Nierenpatienten⁶⁹, die ethische und soziale Aspekte der Behandlung chronisch Niereninsuffizienter anspricht. Außerdem werden relevante Aspekte im Internet recherchiert und textlich dargestellt. In Tabelle 14: Volltexte, die ethische und soziale Aspekte behandeln) sind alle Texte aufgelistet.

Tabelle 14: Volltexte, die ethische und soziale Aspekte behandeln

Autor(en)	Jahr	Titel
Andreucci et al.	2004	Rights of chronic renal failure patients undergoing chronic dialysis therapy
CEAPIR	2006	Treatment of End Stage Renal Disease from the patients' perspective
Deutsches Ärzteblatt	2007	Transplantationsmedizin im Spagat
GMK	2008	GMK-Arbeitsgruppe Bioethik und Recht Teilbericht „Lebendspende“
Frei und Schober-Halstenberg	2008	Nierenersatztherapie in Deutschland

CEAPIR = European Kidney Patients' Federation. GMK = Gesundheitsministerkonferenz.

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

Andreucci et al.⁵ stellen die Minimalstandards dar, die vorhanden sein müssen, um einen hohen Behandlungsstandard für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu gewährleisten.

So sollte eine Dialyse allen Patienten, die davon profitieren können (Auswahl durch den Facharzt und sein Team), kostenfrei und ohne Zeitverzögerung angeboten werden. Patienten müssen über die Vor- und Nachteile der verschiedenen Dialysearten, die Prognose und die Auswirkungen auf die Lebensqualität informiert werden, damit sie ihre Wahl treffen können. Ihre Präferenzen für eine Behandlungsmethode (Hämo- oder Peritonealdialyse) sollten beachtet sowie ihre Rechte hinsichtlich ihrer Privatsphäre und Autonomie berücksichtigt werden (z. B. Möglichkeit der Ablehnung einer vorgeschlagenen Behandlung, Einholen einer zweiten Meinung, Nennen eines Verwandten oder Freundes, der über den Behandlungsverlauf informiert wird, fortlaufende Information zu Medikation und Laborergebnissen).

Laut einer Umfrage des Europäischen Verbandes der Nierenpatienten (European Kidney Patients' Federation, CEAPIR)⁶⁹, die 2006 unter Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und den nationalen Patientenverbänden in sechs europäischen Ländern (Deutschland, Irland, Lettland, den Niederlanden, Schweden und im UK) durchgeführt wurde, geben in Deutschland (844 Befragte) 72,2 % der Patienten an, von ihrem Arzt zu ihrer Einschätzung der Behandlungsqualität befragt worden zu sein, und 82,3 % der Befragten, dass ihre Meinung in der Folge berücksichtigt wurde. In den übrigen Ländern (insgesamt 2.829 Befragte) liegen der Prozentsatz der Patienten, die zu ihrer Meinung befragt wurden, zwischen 18 und 82 %, und der Prozentsatz derer, deren Meinung berücksichtigt wurde, zwischen 68 und 99 %. Die Mehrzahl der befragten Patienten in Deutschland (> 90 %) gibt an, dass sie von ihrem Arzt oder Krankenhaus Informationen zu ihrer Krankheit und deren Behandlung erhalten haben (Durchschnitt der übrigen europäischen Länder [EuD]: ca. 80 %), und ca. 78 % bewerten ihre Zufriedenheit mit der Qualität der Information als gut bzw. sehr gut (EuD: ca. 74 %). Ein eher geringer Prozentsatz der Patienten gibt an, dass ihre Wahlmöglichkeit der Dialyseart gut bzw. sehr gut ist (Deutschland: 26,8 %; EuD: 57,5 %); ein Großteil der Patienten gibt an, die Wahl zu haben, eine zweite Meinung einzuholen (Deutschland: 90,9 %; EuD: 72,4 %).

Andreucci et al.⁵ fordern, dass für die Mehrzahl der Patienten der Anfahrtsweg zur Dialysestation < 30 min sein sollte. In Deutschland ist diese Forderung laut CEAPIR⁶⁹ erfüllt; 77,8 % der deutschen Hämodialysepatienten geben an, dass ihr Anfahrtsweg < 30 min ist, nur 1,5 % benötigen länger als 60 min. In keinem anderen in der Umfrage eingeschlossenen Land ist das Versorgungsnetz so dicht: Nur durchschnittlich 48,3 % der Patienten haben einen Anfahrtsweg < 30 min, 13,5 % benötigen mehr als eine Stunde, um zu ihrer Dialysestation zu gelangen. Ist die nächstgelegene Dialysestation weit vom Wohnort des Patienten entfernt, müssen ihm die Transportkosten ersetzt werden⁵. In der Umfrage von 2006⁶⁹ geben fast 70 % der Patienten in Deutschland an, dass der Transportkostenersatz gut bzw. sehr gut ist (EuD: 52 %).

Die Dialysestation sollte nicht nur technisch adäquat ausgestattet und auf wiederholte Langzeitbesuche ausgerichtet sein⁵. Alle Dialysestationen sollten in einem nationalen Register erfasst werden und danach streben, die Ziele in den nationalen Richtlinien zu erreichen.

Da eine enge Korrelation zwischen der Konzentration des Dialysats und der Mortalität sowie der Morbidität besteht, fordern Andreucci et al.⁵ außerdem, dass die Angemessenheit der Konzentration regelmäßig (mindestens einmal im Monat) überprüft werden soll. Die Mehrzahl der Patienten (> 90 %) sollte mindestens dreimal die Woche für drei bis vier Stunden dialysiert werden. Längere Dialysezeiten senken sowohl Mortalität als auch Morbidität, reduzieren allerdings wiederum die Verfügbarkeit von Dialyseplätzen.

Andreucci et al.⁵ sprechen des Weiteren adäquate Charakteristika der Dialysegeräte an sowie die allgemeine Versorgung der Dialysepatienten hinsichtlich Blutdruckkontrolle, ausreichender Ernährung, Behandlung von Anämie und Vermeidung einer renalen Osteodystrophie. Auch das Recht auf Training und Unterstützung für die Peritonealdialyse sowie auf vollständige Information und administrative Unterstützung durch die Dialysestation im Hinblick auf eine Nierentransplantation werden behandelt.

Gemäß dem Rat der Europäischen Union²³ (EU) muss die Organvergabe für eine Transplantation transparent, objektiv und gerecht sein und darf nur an Personen auf einer offiziellen Warteliste erfolgen. Deutschland ist Mitglied von Eurotransplant, einem Verbund von mehreren europäischen Ländern (Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich und Slovenien), der die Verteilung von Transplantationsorganen koordiniert²⁹. Die Überlebensrate von Patienten und Transplantaten konnte seit Einführung dieses Verbunds verbessert werden, u. a. durch das Eurotransplant Referenzlabor, das Kompatibilitätstests durchführt. Eurotransplant überprüft auch die Dringlichkeit einer Transplantation für Patienten auf der Warteliste: alle Nieren, die im Bereich von Eurotransplant von Verstobenen gespendet werden, werden registriert und der optimale Empfänger entsprechend einem Punktesystem (u. a. Gewebeerträglichkeit, Wartezeit, Transportzeit) ermittelt²⁷. Ist der ausgewählte Empfänger zum Zeitpunkt des Organangebots operabel, wird das Spenderorgan zum entsprechenden Transplantationszentrum gebracht.

Laut einer amerikanischen Studie haben Patienten ab dem 18. Monat nach einer Nierentransplantation einen Überlebensvorteil im Vergleich zu denen auf der Warteliste (Wolfe et al. 1999, zitiert in Deutsches Ärzteblatt⁷⁹). In Deutschland beträgt die Wartezeit auf ein Transplantat im

Durchschnitt 40 Monate³⁵, und die Anzahl der Neuanmeldungen überschreitet weiterhin die Anzahl der Nierentransplantationen. Der Organmangel wird u. a. darauf zurückgeführt, dass potenzielle Organspender oft nicht erkannt oder nicht gemeldet werden, die Organspende durch organisatorische Mängel unterbleibt oder Angehörige eine Organspende ablehnen³⁹. Bereits 2004 beschloss die Gesundheitsministerkonferenz (GMK), einerseits die Organisation in Krankenhäusern im Hinblick auf Organspenden und andererseits die Aufklärung der Bevölkerung zu verbessern. Die diesjährige GMK³⁹ gibt die Empfehlung ab, den rechtlichen Rahmen für die Einführung eines bundesweiten Lebendspenderegisters durch das Bundesministerium prüfen zu lassen und die Verfahren der Lebendspendekommissionen zu harmonisieren.

Die Einschränkungen und Belastungen, die eine regelmäßige Dialyse sowohl für Patienten als auch Angehörige mit sich bringt, kann unter Umständen zu Depressionen führen, die häufig unerkant bleiben⁵. Der Diagnose und Therapie einer klinischen Depression sollte deshalb bei chronischen Dialysepatienten besonderes Augenmerk gewidmet werden; den Patienten sollte dementsprechend ein unkomplizierter Zugang zu Sozialarbeitern, Psychiatern und Psychologen ermöglicht werden.

In der CEAPIR-Umfrage⁶⁹ wird die Verfügbarkeit von Sozialarbeitern von 31,3 % der deutschen Patienten mit gut bzw. sehr gut bewertet (EuD: 47,1 %), die von Diätassistenten von 65,5 % (EuD: 50,7 %). Beratung steht 60,3 % der Patienten zur Verfügung (EuD: 79,4 %) und wird von 64,9 % als gut bzw. sehr gut bewertet (EuD: 69,3 %).

6.6.2.6 Ergebnisse juristischer Aspekte

Im Rahmen der Zweitselektion konnte kein Text identifiziert werden, der sich mit juristischen Aspekten hinsichtlich Dialyse befasst. Eine Handsuche lieferte zwei Volltexte^{50, 70}, die sich mit rechtlichen Belangen der Dialyse beschäftigen. Darüber hinaus werden relevante Aspekte in Gesetzestexten und Richtlinien recherchiert und textlich dargestellt. In Tabelle 15 (Volltexte, die juristische Aspekte behandeln) sind alle Texte aufgelistet.

Tabelle 15: Volltexte, die juristische Aspekte behandeln

Autor(en)	Jahr	Titel
Köhler	2002	Gegen den industriellen Verdrängungswettbewerb
N. N.	2003	Qualitätssicherungsvereinbarung zu den Blutreinigungsverfahren, www.kbv.de (17.09.2008)
Sozialgesetzbuch V	2004	www.sozialgesetzbuch-bundessozialhilfegesetz.de (17.09.2008)
Deutsches Ärzteblatt	2006	Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Dialyse
Kassenärztliche Bundesvereinigung	2008	Einheitlicher Bewertungsmaßstab, www.kbv.de (17.09.2008)
N. N.	2008	www.aeneas-dialyse.de (10.07.2008)

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

In Deutschland sorgt die Kassenärztliche Bundesvereinigung dafür, die Dialyse als ärztliche Leistung in hoher Qualität und mit einer gesicherten Auslastung aller an der Versorgung beteiligten Praxen und Einrichtungen zu erhalten⁵⁰. Die Qualitätssicherung zu Blutreinigungsverfahren wird im Sozialgesetzbuch V (SGB V) geregelt. Um einen gleichmäßig hohen Betreuungsstandard zu gewährleisten, wurde ein Arzt-Patienten-Schlüssel eingeführt: Für Einrichtungen, die mehr als 30 Patienten betreuen, wird ein zweiter, ab 100 Patienten ein dritter und für je 50 weitere Patienten ein zusätzlicher Arzt benötigt⁶⁸. Ärzte müssen die fachliche Befähigung für die Ausführung und Abrechnung für Leistungen der Dialyse nachweisen können (§ 135 Abs. 2 SGB V). Seit 2006 gilt auch die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgeschriebene Richtlinie zur Sicherung der Qualität von Dialysebehandlungen⁷⁰. Ihr Ziel ist die Implementierung eines kontinuierlichen Qualitätsverbesserungsprozesses, der durch Zusammenwirken von externer Qualitätssicherung und Beratung gekennzeichnet ist. Dazu werden die betroffenen Ärzte verpflichtet, sich an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zu beteiligen. So werden Daten zur Dialyse von der Dialyseeinrichtung dokumentiert und über die Kassenärztliche Vereinigung anonymisiert an einen vom Gemeinsamen Bundesausschuss für das gesamte Bundesgebiet beauftragten Datenanalysten übermittelt. Die Ergebnisse der Datenanalyse werden in Quartals-

berichten, die die Daten der verschiedenen Einrichtungen zusammenfassen und einen Vergleich ermöglichen, sowohl einer Qualitätssicherungskommission als auch den Einrichtungen selbst übermittelt. Bei auffälligen Werten bzw. begründetem Verdacht auf unzureichende Qualität kann die Kommission die betreffende Einrichtung überprüfen. Festgestellte Mängel müssen innerhalb einer angemessenen Frist beseitigt werden, gleichzeitig soll der Einrichtung eine Beratung zur Behebung der Mängel angeboten werden. Bestehen die Probleme weiter, kann die Genehmigung zur Durchführung und Abrechnung der Dialyseleistungen mit sofortiger Wirkung widerrufen werden⁷⁰. Mit der Datenbank AENEAS (Anwenderfreundliche Evaluation in der Nephrologie zu Entzündung, Anämie und sekundärem Hyperparathyreoidismus), in der Behandlungssituation und Krankheitsverlauf von Dialysepatienten erfasst werden, soll eine umfassende, qualitativ hochwertige Datengrundlage zur Beurteilung und Optimierung der Therapie von Dialysepatienten in Deutschland bereitgestellt werden. Die Datenbank soll außerdem longitudinale wissenschaftliche Auswertungen zu Risikofaktoren ermöglichen, die den Krankheitsverlauf von Dialysepatienten positiv oder negativ beeinflussen können¹.

Bundesweit soll eine ortsnahe Dialyseversorgung für alle Patienten sichergestellt werden. Der Auslastungsgrad für eine Institution soll kontinuierlich bei mindestens 90 % liegen, er wird über den Arzt-Patienten-Schlüssel ermittelt. Die Prüfung der Auslastung erfolgt anhand von Versorgungsregionen (Ballungsräume: Umkreis von 10 km; dünn besiedelte Regionen: Umkreis von 30 km).

Die Dialysebehandlung beinhaltet sowohl eine ärztliche Leistung, die bundeseinheitlich auf Grundlage des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes⁴⁸ vergütet wird, als auch Sachkosten, die pauschal pro Behandlungswoche vergütet werden. Je Dialysetag werden für die ärztliche Betreuung bei Hämodialyse 420 Punkte, für die Durchführung einer kontinuierlichen ambulanten oder zyklischen Peritonealdialyse (CAPD oder CCPD) 210 Punkte veranschlagt. Die Sachkostenpauschale beträgt pro Behandlungswoche (jede Kalenderwoche, in der mindestens drei Hämo- bzw. IPD-Dialysetage (IPD = Intermittierende Peritonealdialyse) oder mindestens vier von sieben CAPD oder CCPD durchgeführt wurden) für Patienten zwischen 18 und 59 Jahren ohne behandlungspflichtigen Diabetes mellitus 504 Euro, ab dem vollendeten 59. Lebensjahr 520 Euro; bei Patienten mit manifestem behandlungspflichtigen Diabetes mellitus sind es 530 Euro. Für Patienten, die Hepatitis B oder C und/oder HIV-positiv sind, kann ein Zuschlag von 30 Euro berechnet werden.

6.7 Diskussion

6.7.1 Diskussion der medizinischen Ergebnisse

Neben ihrer entgiftenden Funktion kommt der Niere eine bedeutende Rolle in der Steuerung des Mineralstoffwechsels, insbesondere von Kalzium und Phosphat, zu. Unter Dialysebedingungen erweist sich diese Steuerung als schwierig. Das daraus resultierende Ungleichgewicht im Mineralhaushalt kann zu Ablagerungen in Geweben, zu kardiovaskulären Verkalkungen oder Störungen im Knochenstoffwechsel führen. Daher sind Dialysepatienten auf ein adäquates Phosphat- und Kalzium-Management angewiesen, um so die Konzentrationen zu kontrollieren und gesundheitliche Folgen zu vermeiden. Da ein Senken der Phosphatkonzentration durch phosphatarme Ernährung und Dialyse allein nur begrenzt möglich ist, kommen verschiedene Phosphatbinder zum Einsatz. Phosphatbinder werden oral mit den Mahlzeiten eingenommen und binden über die Nahrung aufgenommenes Phosphat, das dann über den Darm ausgeschieden werden kann. Neben Aluminiumsalzen, die aufgrund ihrer toxischen Wirkung laut K/DOQI-Richtlinien nur noch kurzfristig (einmalig für maximal vier Wochen) bei Patienten mit Serumphosphatwerten > 7,0 mg/dl (2,26 mmol/l) angewendet werden sollen (Neumann⁷²), gibt es kalziumhaltige Phosphatbinder (CaK, CaAt) sowie neuere, nichtabsorbierbare, aluminium- und kalziumfreie Phosphatbinder (Sevelamer, LK). Ohne eine solche Behandlung würde der Phosphatspiegel deutlich ansteigen (Hyperphosphatämie).

Biochemische Parameter

Sowohl kalziumhaltige als auch kalziumfreie Phosphatbinder können biochemische Parameter des Mineralhaushaltes effektiv kontrollieren⁸⁶.

Auch in fast allen im vorliegenden HTA-Bericht bewerteten Studien werden biochemische Parameter neben den Endpunkten Mortalität, Verkalkungsgrad bzw. Knochenstoffwechsel analysiert. Zwischen LK und kalziumhaltigen Phosphatbindern können keine signifikanten Unterschieden hinsichtlich Phos-

phat- und Kalziumwerten festgestellt werden (Ferreira et al.³², D'Haese et al.²⁵). Es besteht allerdings eine Tendenz zu höheren Kalziumwerten und geringeren iPTH-Werten bei Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder^{25, 32}. In mehreren Studien, die Sevelamer mit kalziumhaltigen Phosphatbindern vergleichen, sind Phosphat-⁸³ und iPTH-Werte^{6, 11, 13, 83} bei Behandlung mit Sevelamer signifikant höher und Kalziumwerte signifikant niedriger^{11, 13, 83}.

Dies wird auch von Tonelli et al.⁸⁶ bestätigt: In einer Metaanalyse von zehn Studien zur Effektivität (2.501 Patienten) ist der Wert von Serumphosphat bei Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder um 0,12 mmol/l niedriger und der von Serumkalzium um 0,10 mmol/l höher. Alle RCT zeigen geringere numerische Werte für iPTH bei Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder (durchschnittliche Unterschiede von 0,7 bis 9,5 pmol/l)⁸⁶. Das Serum-Kalziumphosphatprodukt wird in neun RCT (2.271 Patienten) evaluiert; sein Wert ist niedriger bei Verwendung von kalziumhaltigen Phosphatbindern (0,12 mmol²/l²), der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Die Heterogenität zwischen den Studien für alle drei Parameter ist groß.

Als Nachteil kalziumhaltiger Phosphatbinder wird das im Vergleich zu nicht-kalziumhaltigen Phosphatbindern häufigere Auftreten von hyperkalzämischen Episoden genannt. In Tonelli et al.⁸⁶ sowie in allen Studien wird Hyperkalzämie definiert als Kalziumkonzentration > 2,6 bis 2,75 mmol/l. Die mediane Rate an hyperkalzämischen Episoden wird mit 7 % angegeben und reicht von 0 bis 36 %. Das absolute Risiko für Hyperkalzämie ist bei Verwendung von Sevelamer um 21 % geringer. Die mediane Dauer der hyperkalzämischen Episoden oder von deren klinischen Konsequenzen werden in keiner der Studien angegeben. Auch in den im vorliegenden Bericht bewerteten Primärstudien, die nicht von Tonelli et al.⁸⁶ eingeschlossen wurden, treten Episoden von Hyperkalzämie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern häufiger auf als mit nicht-kalziumhaltigen^{6, 13, 19, 25}.

Unter einer Therapie mit Sevelamer kommt es zu einer signifikanten Reduktion des Gesamt- und des LDL-Cholesterins^{11, 13, 20, 32}.

Mortalität

Patienten mit chronischer Dialysepflicht haben gegenüber nierengesunden Personen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, das auf mehrere Ursachen zurückzuführen ist. Zum einen sind viele Grunderkrankungen der chronischen Nierensinsuffizienz wie Diabetes, Hyperlipidämie oder Hypertonie per se mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und daher mit erhöhtem Sterblichkeitsrisiko verbunden, zum anderen führen die bislang verwendeten kalziumhaltigen Phosphatbinder zu einer Kalkablagerung im arteriellen Gefäßsystem, die ihrerseits die Mortalität erhöht. Das Aufkommen kalziumfreier Phosphatbinder, vor allem der neu zugelassenen Substanz Renagel® (Sevelamer), bringt hochgesteckte Erwartungen hinsichtlich Minderung der arteriellen Kalzifizierung und letztlich Senkung der Mortalität in der Pharmakotherapie von Dialysepatienten mit sich.

Die Treat to goal (TTG)-Studie belegt die Minderung der Arterienverkalkung bei Patienten unter Sevelamertherapie im Vergleich zur Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern, wobei erste positive Effekte bereits nach sechsmonatiger Therapie zu erkennen sind und sich nach zweijähriger Therapie eine 50-prozentige Reduktion des Verkalkungsgrades unter Sevelamer zeigt¹⁹.

Suki et al.^{83, 84} finden zwar in seiner über 20 Monate laufenden Vergleichsanalyse keinen Unterschied zwischen Sevelamer und Kalzium in Bezug auf das Mortalitätsrisiko der gesamten Studienpopulation, allerdings beschreiben sie einen deutlichen Überlebensvorteil mittels Sevelamer in der Gruppe der über 65-jährigen Patienten. Die Autoren erklären ihre Ergebnisse dahingehend, dass die arterielle Verkalkung mit steigendem Alter zunimmt und ältere Personen daher mehr von einer protektiven Therapie profitieren als jüngere. In der Subanalyse ergibt sich auch ein besseres Abschneiden von Sevelamer gegenüber Kalzium hinsichtlich kardiovaskulärer Mortalität bei älteren Patienten, wobei die Fallzahl der untersuchten Personen zu gering ist, um statistisch signifikante Unterschiede feststellen zu können. Die Autoren diskutieren selbstkritisch, dass anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden kann, ob das reduzierte Sterblichkeitsrisiko unter Sevelamertherapie im höheren Alter aus der verminderten Ablagerung von Kalzium an der Arterieninnenwand resultiert oder ob vielmehr andere Begleiteffekte einer Therapie mit Sevelamer wie eine Senkung der Lipide dafür verantwortlich sind.

Eine weitere der in den HTA-Bericht zur medizinischen Beurteilung eingeschlossenen Arbeiten, die den Einfluss der Phosphatbinderwahl auf das Mortalitätsrisiko untersucht, ist eine randomisierte Studie von Block et al.¹⁰, die an Patienten mit initialer Dialysepflichtigkeit durchgeführt wird. Die

Autoren zeigen eine geringere Mortalitätsrate bei Patienten unter Sevelamertherapie im Vergleich zu Patienten unter kalziumhaltigen Phosphatbindern. Die Unterschiede erreichen allerdings erst statistische Signifikanz nach multivariater Kontrolle, u. a. für das Ausmaß der bereits bestehenden Verkalkung im Bereich der Koronararterien. Wiederum kann ein Einfluss der lipidsenkenden Wirkung von Sevelamer auf die Verbesserung der Mortalitätsrate nicht ausgeschlossen werden. Die konträren Ergebnisse der beiden Studien über phosphatbinderassoziiertes Mortalitätsrisiko lassen sich am ehesten aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns erklären. Während die Dialysis Clinical Outcome Studie von Suki et al.^{83, 84} an Patienten mit bereits bestehender Dialysepflicht über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 38 Monaten durchgeführt wird, untersucht die Arbeit von Block et al. Patienten, die neu an die Dialyse kommen, und erstreckt sich über einen Zeitraum von 44 Monaten. Im gesamten Studienkollektiv der Studie von Block et al.¹⁰ ist das Vorliegen einer schweren kardiovaskulären Verkalkung zu Studienbeginn mit einem bis zum Vierfachen erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden, während Patienten ohne Hinweis auf eine bereits bestehende Verkalkung eine bessere Langzeitprognose unabhängig von der Wahl des Phosphatbinders haben. Ob Maßnahmen zur Verhinderung von arteriellen Kalkablagerungen von Anbeginn der Dialyse letztlich die Überlebensraten verbessern, sollte in weiteren Langzeitbeobachtungen geklärt werden.

Verkalkung

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit haben ein deutlich höheres Risiko, an arterieller Verkalkung zu erkranken, als nierengesunde Personen gleichen Alters¹⁴. Da bei Dialysepatienten zudem die Rate an kardiovaskulären Ereignissen erhöht ist, liegt die Vermutung einer Verbindung zwischen kardiovaskulärer Kalkablagerung und kardiovaskulärer Morbidität nahe. Unwahrscheinlich ist, dass das auffallend häufige Auftreten von schwerer kardiovaskulärer Verkalkung bei Dialysepatienten allein auf traditionelle Risikofaktoren wie Diabetes, Bluthochdruck und Hyperlipidämie zurückzuführen ist. Vielmehr scheint eine multifaktorielle Mitbeteiligung anderer Faktoren wahrscheinlich, wie Störungen des Mineralstoffwechsels, resultierend aus Therapie mit Vitamin D und Phosphatbindern. Aus diesem Grund untersuchen die Autorengruppen um Block, Braun, Asmus und Raggi¹⁰ in ihren randomisierten Arbeiten einen potenziellen Einfluss der Wahl des Phosphatbinders auf den Verlauf des kardiovaskulären Verkalkungsgrades im Rahmen der Dialysetherapie. Für die Beurteilung des Ausmaßes des vaskulären und valvulären Verkalkungsgrades kommt in allen Untersuchungen die Methode der EBT zum Einsatz, die für besagte Fragestellung als sensitiver denn echokardiographische Untersuchungsformen eingestuft wird⁶⁷.

Block et al.¹¹ zeigen, dass neu an die Dialyse kommende Patienten mit bereits bestehender vaskulärer Kalkablagerung unabhängig von der Wahl des Phosphatbinders bereits nach sechs Monaten Beobachtungszeitraum eine deutliche Progredienz des Verkalkungsausmaßes zeigen. Dieser Trend bestätigt sich auch nach zwölf bzw. 18 Monaten Dialysedauer. Personen ohne bereits bestehende Verkalkung zeigen auch nach 18 Monaten keinen Hinweis auf relevante Kalkablagerungen.

Bei Patienten mit anfangs klinisch relevanter Verkalkung zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, wobei sich insgesamt eine deutlich schnellere und stärkere Zunahme des Verkalkungsgrades der Koronararterien bei Patienten unter konventioneller Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern im Vergleich zu Patienten unter Sevelamertherapie zeigt. Lediglich in einer kleinen Subgruppe des Studienkollektivs zeigt sich in der Sevelamergruppe ein besseres Abschneiden bzgl. einer Stabilisierung des Verkalkungsgrades als in der Kalziumgruppe, wobei die Autoren keine Erklärung für dieses Ergebnis liefern können. Weder die Menge des exogen zugefügten Kalziums noch das Auftreten von hyperkalzämischen Episoden kann mit dem Ausmaß der Zunahme der Verkalkung in Zusammenhang gebracht werden.

Die Arbeiten von Chertow et al.^{19, 20} von 2002 und 2003 sowie die Publikation von Raggi et al.⁷⁷ beziehen sich auf dasselbe Patientenkollektiv.

Analog zu den Ergebnissen von Block und Spiegel¹¹ zeigt die Untersuchung von Raggi et al., dass Patienten ohne Hinweis auf vaskuläre und valvuläre Verkalkung zu Studienbeginn keine Progredienz der Verkalkung aufweisen. Im Gegensatz zu Block und Spiegel¹¹ ergibt die Multivariatanalyse, dass neben dem Schweregrad einer Verkalkung zu Studienbeginn der Einsatz von kalziumhaltigen Phosphatbindern unabhängige Risikofaktoren für eine Progression der vaskulären und valvulären Verkalkung sind. Des Weiteren zeigen mehr Patienten in der Sevelamergruppe als in der Kalziumgruppe eine Stabilisierung oder Verbesserung ihres gesamten Verkalkungsgrades der Gefäße

und des Herzklappenapparates. Ein großer Pluspunkt der Untersuchung ist die lange mittlere Beobachtungsdauer von 52 Wochen sowie die hohe externe Validität, indem Daten von Patienten sowohl aus den USA als auch aus Europa kombiniert analysiert werden.

Die Arbeiten von Braun et al.¹³ sind die ersten Untersuchungen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Sevelamer im Vergleich zu CaK ausschließlich bei europäischen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vergleichen. Europa unterscheidet sich von den USA nicht nur bzgl. Hämodialysepraxis und gängigem Kalziumpräparat (Karbonat in Europa, Azetat in den USA), sondern auch in Bezug auf wesentliche Patientencharakteristika wie Ursache des Nierenversagens, Mortalität, Ethnizität, Essgewohnheiten und Ernährungszustand. Dialysepflichtige Patienten aus Österreich und Deutschland unter Therapie mit Sevelamer oder CaK werden über zwei Jahre hinsichtlich ihres kardiovaskulären Verkalkungszustandes (Koronararterien und Hauptschlagader) beobachtet. Die Ergebnisse sind getrennt nach den beiden Behandlungsjahren unter der Erstautorenschaft von Braun im ersten und unter der Erstautorenschaft von Asmus im zweiten Behandlungsjahr publiziert. In beiden Arbeiten zeigt die Patientengruppe mit kalziumhaltigen Phosphatbindern eine stärkere Zunahme des Verkalkungsgrades der Herzkranzgefäße und der Hauptschlagader. Analog zu den Ergebnissen von Raggi et al.⁷⁷ ergibt die Multivariatanalyse, dass neben dem Schweregrad einer Verkalkung zu Studienbeginn der Einsatz von kalziumhaltigen Phosphatbindern der stärkste Prädiktor für eine Progression der Verkalkung im Bereich der Herzkranzgefäße und der Aorta ist. Die Autoren haben keine Erklärung für den besseren Erfolg von Sevelamer im Vergleich zu Kalzium hinsichtlich kardiovaskulärer Verkalkung und betonen, dass weder die Blutkonzentrationen von Kalzium und Lipiden noch die Dosis des kalziumhaltigen Phosphatbinders mit dem Ausmaß der Verkalkung korrelieren. Der potenziell vorteilhafte Einfluss einer Vitam-D- oder Statintherapie wird ausgeschlossen. Allerdings zeigt sich in der Patientengruppe unter Kalziumtherapie ein Zusammenhang zwischen Supprimierung des intakten PTH und Zunahme des Verkalkungsgrades. Die Autoren diskutieren, dass eine Verminderung der Blutkonzentration des Parathyreoidhormones unterhalb der Zielwerte die skeletale Aufnahme von Kalzium vermindert und daher zu einer Ablagerung von Kalzium im Gewebe führen dürfte.

Knochenstoffwechsel

Drei Publikationen beschäftigen sich mit dem Einfluss von Phosphatbindern auf den Knochenstoffwechsel: Ferreira et al.³² vergleichen Sevelamer; D'Haese et al.²⁵ und Freemont et al.³⁴, die beide dieselbe Patientenpopulation analysieren, vergleichen LK mit CaK. Die Patientenanzahl und die Anzahl der Studienabbrecher ist in den Studien vergleichbar; Ferreira et al.³² untersuchen Patienten, die bereits seit durchschnittlich 3,5 Jahren auf Dialyse sind; D'Haese et al.²⁵ und Freemont et al.³⁴ untersuchen Patienten, die erst kürzlich dialysepflichtig wurden.

Die von D'Haese et al.²⁵ verwendete nominale Klassifizierung in verschiedene Erkrankungsstadien führt zu einem Informationsverlust, da die gemischte renale Osteodystrophie (mROD) ein breites Spektrum an Knochenstoffwechsel-Parameterwerten umfasst. Freemont et al.³⁴ analysieren daher die Daten hinsichtlich dieser Parameter.

In der Patientengruppe, die mit LK behandelt wurde, kommt es bei einem größeren Prozentsatz der Patienten zu einer Normalisierung des Knochenturnover [71 % (n = 5/7) und 80 % (n = 4/5)] als in der CaK-Gruppe [42 % (n = 3/7) und 50 % (n = 3/6)]²⁵. Bezüglich der Knochenstoffwechsel-Parameter können keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen nachgewiesen werden³⁴.

Ferreira et al.³² verwenden eine z. T. andere Einteilung der Knochenerkrankungen; nach einem Jahr Behandlung mit Sevelamer bzw. CaK können von den Patienten, die ursprünglich mit milder bis moderater hyperparathyroider Knochenerkrankung oder MUO diagnostiziert wurden, in der Sevelamergruppe zwei, in der CaK-Gruppe sechs Patienten in die Kategorie adynamische Knochenerkrankung heruntergestuft werden. So wie mit LK kommt es auch mit Sevelamer zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen des Knochenturnover oder der Mineralisierungsrate im Vergleich zu CaK. Nur die Knochenbildung ist in der Sevelamergruppe signifikant erhöht, was mit einer Verbesserung der trabekulären Architektur einhergeht³².

In der Studie von Asmus et al.⁶ wird zusätzlich zum kardiovaskulären Verkalkungszustand bei 72 Patienten der Knochendichteverlust unter Therapie mit Sevelamer im Vergleich zu kalziumhaltigen

Phosphatbindern verglichen. Mittels EBT werden Bestimmungen der trabekulären und kortikalen Knochendichte im Bereich der Brustwirbelsäule durchgeführt. Patienten unter Kalziumtherapie zeigen einen größeren trabekulären Knochendichteverlust als Patienten unter Sevelamertherapie. Hingegen ergibt sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf das Ausmaß des kortikalen Knochendichteverlustes. In ihrer Diskussion verweisen die Autoren auf die limitierte Aussagekraft ihrer Ergebnisse bzgl. der phosphatbinderinduzierten Veränderung der Knochendichte, die sich aufgrund der geringen Fallzahl und der verwendeten Methodik ergibt: Zum einen ist die EBT nicht der Goldstandard zur Beurteilung von Knochenarchitektur und Knochenstärke, und zum anderen wird die Knochendichtebestimmung an keiner weiteren Lokalisation als der Brustwirbelsäule durchgeführt.

Sicherheit

Hinsichtlich der Sicherheit ist die Rate an UAE für alle Phosphatbinder vergleichbar und unterscheidet sich nicht von der von Dialysepatienten im Allgemeinen. In einer Studie wird von einer signifikant höheren Rate an gastrointestinalen Beschwerden berichtet¹³, die von den Autoren damit erklärt wird, dass durch den Umstieg von kalziumhaltigen Phosphatbindern auf Sevelamer der protektive Effekt von Kalzium auf den Magen-Darm-Trakt verloren geht. Toxische Wirkungen auf den Knochen, wie sie für aluminiumhaltige Phosphatbinder berichtet werden, können für LK nicht nachgewiesen werden^{25, 80, 81}. Die Lanthan-Plasmawerte sind unabhängig von der Dosis und erreichen nach ca. zwölf Wochen ein Plateau. Die mediane Lanthankonzentration im Knochen wird in der Studie von D'Haese et al. nach einem Jahr mit 1,8 µg/g angegeben. Auch Spasovski et al.⁸⁰ kommen zu dem Ergebnis, dass Lanthan in geringfügigem Ausmaß im Knochen abgelagert wird und die Ablagerung unabhängig von der Dosis stattfindet. Dies wird auf patientenspezifische Unterschiede bei der gastrointestinalen Absorption zurückgeführt⁸⁰.

6.7.2 Diskussion der ökonomischen Ergebnisse

Die für die ökonomische Bewertung herangezogenen Texte können in zwei Gruppen unterteilt werden. Einerseits wird das Kosten-Nutzen-Verhältnis von LK (im Vergleich zu CaK) untersucht¹⁵. Die übrigen Studien befassen sich mit Budgetauswirkungen^{63, 64} bzw. der Kosten-Effektivität von Sevelamer^{44, 62} (im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern).

Die Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse zu LK¹⁵, einem in Deutschland 2006 erstmals zugelassenen Phosphatbinder, kommt (außer im zweijährigen Betrachtungszeitraum) durchwegs zu, wie es die Autoren bezeichnen, kosteneffektiven Resultaten. Als Grenze für Kosten-Effektivität werden 30.000 GPD angegeben. Da die Autoren nur direkte Kosten für Arzneimittel in ihren Berechnungen berücksichtigen und auf die größten Kostenfaktoren verzichten (Besuch von Dialysezentren und stationäre Behandlungen), sind die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig. Außerdem geben die Autoren die Shire Pharmaceuticals Group, den Hersteller von Fosrenol, als Sponsor der Studie an. Eine Befangenheit der Autoren, auch im Bezug auf die Einbeziehung von Kosten, ist daher nicht auszuschließen.

Um den Gesamtbudgeteinfluss von Sevelamer zu berechnen, werden in zwei Studien (Manns et al. von 2004⁶³ und 2006⁶⁴) Patienten in Kanada und in den USA ausgewählt, die nach den K/DOQI-Richtlinien für eine Behandlung mit Sevelamer infrage kommen. Die Vorgehensweise der Autoren ist sehr gut nachvollziehbar, und die Einbeziehung der Kosten (es werden ausschließlich Arzneimittelkosten für Sevelamer betrachtet) wird transparent dargestellt. Eine weitere Studie aus Kanada (White et al. von 2007)⁹⁰ kommt bei der zu behandelnden Patientenanzahl in Kanada zu einem sehr ähnlichen Ergebnis (53 %) wie die Studien von Manns et al. von 2004 und 2006 (51 %). Die Abschätzung der Gesamtbudgetauswirkungen von Sevelamer bei der Umsetzung der K/DOQI-Richtlinien in Kanada und den USA scheint daher realistisch.

Die Kosten-Nutzwert-Analyse von Manns et al. von 2007⁶² und die Kosten-Effektivitäts-Analyse von Huybrechts et al.⁴⁴ für Sevelamer liefern sehr unterschiedliche Ergebnisse. Obwohl unterschiedliche Outputs verglichen werden (QALY, gewonnene Lebensjahre und verhinderte kardiovaskuläre Zwischenfälle), ist ein Unterschied von bis zu 150.000 USD pro Ergebnis eine enorme Abweichung der Kosteneffektivität. Kurz gefasst, bezeichnen Manns et al. Sevelamer als nicht kosteneffektiv, wobei Huybrechts et al.⁴⁴ von hoher Kosten-Effektivität sprechen. Von den Autoren werden keine Angaben zur monetären Bewertung der Effektivität gemacht. Der in der Fachliteratur angegebene

Wert für Kosten-Effektivität liegt bei 50.000 USD oder 30.000 GPD. Die Gründe für diese radikalen Unterschiede der Ergebnisse liegen einerseits in der unterstellten klinischen Effektivität von Sevelamer und andererseits bei den mit einbezogenen Kosten.

Um die klinische Effektivität von Sevelamer zu modellieren, geben die Autoren die Treat-to-goal (TTG)-Studie und die Metaanalyse von Burke et al.¹⁷ als Quellen an. Die TTG-Studie, eine von der Genzyme Corporation (Renagel®) gesponserte Arbeit, betrachtet die Wirksamkeit von Sevelamer im einjährigen Betrachtungszeitraum. Huybrechts et al.⁴⁴ verwenden diese Daten und unterstellen die Effektivität des ersten Jahres für den gesamten Betrachtungszeitraum der Simulation. Manns et al.⁶⁴ von 2006 identifizieren bei ihrer Literatursuche zum Thema Effektivität von Sevelamer den Artikel von Huybrechts et al.⁴⁴ und bemängeln dieses Vorgehen. Die von der Genzyme Corporation durchgeführte Metaanalyse von Burke et al.¹⁷ wurde bei der Literatursuche zur Effektivität von Sevelamer von Manns et al.⁶³ von 2004 als befangene Studie eingestuft, da Burke et al.¹⁷ randomisierte und Beobachtungsstudien in ihrer Analyse betrachten.

Beim Abschnitt „Kosten“ geben Huybrechts et al.⁴⁴ an, die direkten Kosten aus der Sicht eines Geldgebers für das gesamte Gesundheitssystem in das Modell einzubeziehen. Bei genauer Betrachtung fällt jedoch auf, dass die Kosten für Dialyse nicht berücksichtigt werden und daher der größte Kostenfaktor nicht in die Analyse einfließt. In der Sensitivitätsanalyse geben Huybrechts et al.⁴⁴ an, alle Ausgaben zu berücksichtigen. Eine genaue Angabe der Kosten wird jedoch nicht geliefert, daher können die Ergebnisse auch nicht nachvollzogen werden.

Die Unterschiede in den Ergebnissen von Manns et al. von 2007⁶² und von Huybrechts et al.⁴⁴ sind bei genauer Analyse der Studien erläuterbar. Da der Artikel von Huybrechts et al.⁴⁴ von der Genzyme Corporation, dem Hersteller von Renagel®, finanzielle Unterstützung erhalten hat, die Studie auf Erkenntnissen von Genzyme gesponserten Studien aufbaut und die größte Kostengruppe außer Acht gelassen wird, sollten die Ergebnisse von Huybrechts et al.⁴⁴ sehr kritisch hinterfragt werden.

6.7.3 Diskussion der ethischen, sozialen und juristischen Aspekte

Die Versorgung von Dialysepatienten in Deutschland ist laut einer Patientenumfrage des europäischen Verbandes der Nierenpatienten⁶⁹ gut. Ein Großteil der Befragten (n = 844) gibt an, ausreichend zur Krankheit und deren Behandlung informiert und vom Arzt zur Einschätzung der Behandlungsqualität befragt worden zu sein sowie die Wahl gehabt zu haben, eine zweite Meinung einzuholen. Auch das Versorgungsnetz mit Dialysestationen ist in keinem anderen in der Umfrage eingeschlossenen Land so dicht wie in Deutschland. Fast 80 % der Patienten geben an, dass ihr Anfahrtsweg zur Dialyse weniger als 30 Minuten beträgt⁶⁹, was auch der Forderung von Andreucci et al.⁵ für einen angemessenen Anfahrtsweg entspricht. Die Qualitätssicherung der Dialyseversorgung wird durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung⁵⁰ und das SGB V geregelt. Seit 2006 gilt auch die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgeschriebene Richtlinie zur Sicherung der Qualität von Dialysebehandlungen⁷⁰, in denen betroffene Ärzte auch verpflichtet werden, sich an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen zu beteiligen. Die Versorgung von niereninsuffizienten Patienten mit Transplantaten, die immer noch die effektivste Therapie darstellt, ist hingegen in Deutschland verbesserungswürdig. Die Wartezeit auf ein Organ beträgt im Durchschnitt 40 Monate und die Anzahl an Neuanmeldungen überschreitet weiterhin die Anzahl der Nierentransplantationen³⁵. Der Organmangel wird neben organisatorischen Mängeln auf die Zurückhaltung der Angehörigen zurückgeführt³⁹. Dies könnte durch Organisationsverbesserungen in Krankenhäusern, bessere Aufklärung der Bevölkerung sowie die Einführung eines bundesweiten Lebendspenderregisters und Harmonisierung der Verfahren der Lebendspendekommissionen positiv verändert werden³⁹.

6.8 Schlussfolgerung/Empfehlung

Zusammenfassend ist zu erkennen, dass auf Basis der aktuellen Datenlage aus ökonomischer Sicht keine eindeutige Überlegenheit und aus medizinischer Sicht nur in einzelnen Subgruppen eine Überlegenheit von Sevelamer gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern besteht. Bezüglich des medizinischen Endpunktes Effektivität im Hinblick auf Knochenstoffwechsel ergibt sich keinerlei Unterschied von Sevelamer, bezüglich Effektivität im Hinblick auf Mortalität zeigt sich eine altersab-

hängige Überlegenheit von Sevelamer. Hinsichtlich der Effektivität der Prävention kardiovaskulärer Verkalkung gibt es Hinweise, dass Patienten unter Sevelamertherapie eine geringere Zunahme des Verkalkungsgrades aufweisen als Patienten unter Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern. Hier scheinen jedoch das bereits vor der Behandlung bestehende Ausmaß der Verkalkung sowie die Wahl des Phosphatbinders unabhängige Einflussfaktoren für den klinischen Verlauf zu sein. Ob Maßnahmen zur Verhinderung von Kalkablagerungen letztlich die Überlebensraten von Dialysepatienten verbessern, muss in weiteren Langzeitbeobachtungen geklärt werden.

Der Sicherheitsaspekt von Sevelamer im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern wird bislang nur in wenigen Untersuchungen thematisiert. Es muss betont werden, dass die Aussagekraft des vorliegenden HTA-Berichtes erheblich eingeschränkt ist aufgrund der limitierten Anzahl an vorhandenen Publikationen, der geringen Fallzahl der untersuchten Patienten sowie der Tatsache, dass sich der Großteil der Arbeiten auf dieselben Patientenkollektive bezieht.

Sowohl Lebensqualität als auch Überlebensrate von dialysepflichtigen Patienten hängen von einer Vielzahl unterschiedlicher Einflussfaktoren ab, wie beispielsweise von Alter und Komorbidität des Patienten, zur Niereninsuffizienz führender Grunderkrankung und dialysebegleitendem medikamentösen und psychotherapeutischen Management. Der Einfluss der Wahl eines Phosphatbinders auf Krankheitsverlauf und Prognose von Dialysepatienten ist allenfalls ein Teilaspekt eines multifaktoriellen Gesamtbildes.

Anhand der bislang publizierten Arbeiten scheint eine Präferenz für eine Therapie mit Sevelamer anstelle einer konventionellen Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern in gewissen Subgruppen von Dialysepatienten gerechtfertigt. Prospektive, nicht industriell gesponserte Langzeitstudien mit adäquaten Fallzahlen und vergleichbaren Studiendesigns sind gefragt, um verbindliche Aussagen bzgl. der medizinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Sevelamer treffen zu können.

7 Literaturverzeichnis

1. AENEAS. Anwenderfreundliche Evaluation in der nephrologie zu Entzündungen, Anämie und SHPT.
2. Agaston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte MJr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15(4): 827-832.
3. Al-Baaj F, Speake M, Hutchison AJ. Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005; 20(4): 775-782.
4. Almirall J, Daly JA, Valenzuela MP, Mujica MP. The safety of phosphate binders. *Expert Opinion on Drug Safety* 2006; 5(5): 675-686.
5. Andreucci VE, Kerr DNS, Kopple JD, Andreucci VE, Kerr DNS, Kopple JD. Rights of chronic renal failure patients undergoing chronic dialysis therapy. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004; 19(1): 30-38.
6. Asmus HG, Braun J, Krause R, Brunkhorst R, Holzer H, Schulz W, Neumayer HH, Raggi P, Bommer J. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005; 20(8): 1653-1661.
7. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, marchais SJ, London GM. Arterial Calcifications, Arteial Stiffness, and Cardiovascular Risk in end-Stage Renal Disease. Hypertension. *Journal of the American Heart Association* 2001; 38: 938-942.
8. Blacher J, Guerin AP, Pannier P, marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99(18): 2434-2439.
9. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004; 15: 2208-2218.
10. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney International* 2007; 71(5): 438-441.
11. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, Raggi P. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney International* 2005; 68(4): 1815-1824.
12. Brancaccio D, Zoccali C. The continuous challenge of cardiovascular and bone and bone disease in uremic patients: clinical consequences of hyperphosphatemia and advanced therapeutic approaches. *Journal of Nephrology* 2006; 19(1): 12-20.
13. Braun J, Asmus HG, Holzer H, Brunkhorst R, Krause R, Schulz W, Neumayer HH, Raggi P, Bommer J. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate--phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clinical Nephrology* 2004; 62(2): 104-115.
14. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 1996; 27(3): 394-401.
15. Brennan A, Akehurst R, Davis S, Sakai H, Abbott V. The cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease. *Value in Health* 2007; 10(1): 32-41.

16. Bundesverband Niere e.V. Prävention: Sind Sie chronisch nierenkrank?
www.bundesverband-niere.de (10.07.2008).
17. Burke SK, Dillon MA, Hemken DE, Rezabek MS, Balwit JM. Meta-analysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Advances in Renal Replacement Therapy* 2003; 10(2): 133-145.
18. Canavese C, Mereu C, Nordio M, Sabbioni E, Aime S. Blast from the past: the aluminum's ghost on the lanthanum salts. *Current Medical Chemistry* 2005; 12(14): 1631-1636.
19. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney International* 2002; 62(1): 245-252.
20. Chertow GM, Raggi P, McCarthy JT, Schulman G, Silberzweig J, Kuhlik A, Goodman WG, Boulay A, Burke SK, Toto RD. The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *American Journal of Nephrology* 2003; 23(5): 307-314.
21. Coladonato JA. Control of hyperphosphatemia among patients with ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16 Suppl 2: S107-S114.
22. Coresh J, Selvin E, Stevens LA. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *Journal of the American Medical Association* 2007; 298(17): 2038-2047.
23. Council of Europe. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, on Transplantation of Organs and Tissues of Human Origin.
www.conventions.coe.int (27.01.2009).
24. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney International* 2005; 68(4): 1793-1800.
25. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, Swanepoel C, Pejanovic S, Djukanovic L, Balducci A, Coen G, Sulowicz W, Ferreira A, Torres A, Curic S, Popovic M, Dimkovic N, De Broe ME. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney international. Supplement* 2003; (85): S73-S78.
26. De Broe ME, D'Haese P, Müller GA, De Broe ME, D'Haese P, Müller GA. Lanthancarboxonat - Ein neuer phosphatbinder. Lanthanum carbonate - A new phosphate binder. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2007; 144-150.
27. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Nierentransplantation.
www.nieren-transplantation.com (27.01.2009).
28. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL: *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 3 ed. 2005.
29. Eurotransplant. Key internationale role.
www.eurotransplant.nl (27.01.2009).
30. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004; 19: 1281-1287.
31. Fadem SZ, Moe SM, Fadem SZ, Moe SM. Management of Chronic Kidney Disease Mineral-Bone Disorder. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2007; 44-53.
32. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, Gil C, Galvao J, Oliveira C, Baldaia J, Rodrigues I, Santos C, Ribeiro S, Hoenger RM, Duggal A, Malluche HH. Effects of Sevelamer Hydrochloride and Calcium Carbonate on Renal Osteodystrophy in Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008.
33. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American Journal of Kidney Diseases* 1998; 32(5): S112-S119.

34. Freemont AJ, Hoyland JA, Denton J. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. *Clinical Nephrology* 2005; 64(6): 428-437.
35. Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. 2008; ISBN 3-9809993-3-7: 1-57. QuaSi-Niere GmbH.
36. Friedman EA. An introduction to phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. *Kidney international. Supplement* 2005; (96): S2-S6.
37. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of Elevated Serum PO₄, Ca x PO₄ Product, and Parathyroid Hormone with Cardiac Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 2001; 12: 2131-2138.
38. Garside R, Pitt M, Anderson R, Mealing S, D'Souza R, Stein K. The cost-utility of cinacalcet in addition to standard care compared to standard care alone for secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease: a UK perspective. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007; 22(5): 1428-1436.
39. GMK-Arbeitsgruppe Bioethik und Recht. Gesundheitsministerkonferenz. Teilbericht „Lebenspende“. [www.gmkonline.de_\(10.09.2008\)](http://www.gmkonline.de_(10.09.2008)).
40. Goldsmith DR, Scott LJ, Cvetkovic RS, Plosker GL. Sevelamer hydrochloride: a review of its use for hyperphosphataemia in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Drugs* 2008; 68(1): 85-104.
41. Hutchison AJ. Improving phosphate-binder therapy as a way forward. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004; 19 Suppl 1: i19-i24.
42. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleggem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, Backs W, Jamar R, Vosskuhler A. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron. Clinical Practice* 2005; 100(1): c8-19.
43. Hutchison AJBME, Krause R, Kwan JTC, Siami GA. Long-Term Efficacy and Safety Profile of Lanthanum Carbonate: Results for up to 6 Years of Treatment. *Nephron Clinical Practice* 2008; 110: c15-c23.
44. Huybrechts KF, Caro JJ, Wilson DA, O'Brien JA. Health and economic consequences of sevelamer use for hyperphosphatemia in patients on hemodialysis. *Value in Health* 2005; 8(5): 549-561.
45. Ishida M, Yao N, Yachiku S, Anzai T, Kobayashi T, Ishida H. Management of calcium, phosphorus and bone metabolism in dialysis patients using sevelamer hydrochloride and vitamin D therapy. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2005; 9 Suppl 1: S16-S21.
46. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, McAllister CJ, Budoff MJSIB, Kopple JD. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney International* 2006; 70: 771-780.
47. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche HU. Overview of Large Database Analysis in Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2003; 3(9): 1052-1056.
48. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab. [www.kbv.de_\(17.09.2009\)](http://www.kbv.de_(17.09.2009)).
49. Katopodis KP, Andrikos E, Pappas M, Siamopoulos KC. Effectiveness of aluminum hydroxide timing administration in relation to meals in controlling hyperphosphatemia in dialysis patients. *The International Journal of Artificial Organs* 2005; 28(8): 803-807.

50. Köhler A. Dialysevereinbarung. Gegen den industriellen Verdrängungswettbewerb. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 99(13): A 828-A 830.
51. Kuhlmann MK, Hoechst S, Landthaler I. Patient empowerment in the management of hyperphosphatemia. *The International Journal of Artificial Organs* 2007; 30(11): 1008-1013.
52. Lacour B, Lucas A, Auchère D, Ruellan N, de Serre Patey NM, Drüeke TB. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney International* 2005; 67(3): 1062-1069.
53. Lattrell BC, Abendroth D. Gesundheitsökonomische Aspekte von Nierentransplantation: Sind Ciclosporin-Generika kosteneffektiv? *Transplantationsmedizin* 2007; 19: 83-92.
54. Lee SH, Huang JW, Hung KY, Leu LJ, Kan YT, Yang CS, Chung WD, Huang CL, Chen PY, Chen JS, Chen WY. Trace Metals' abnormalities in hemodialysis patients: relationship with medications. *Artificial Organs* 2000; 24(11): 841-844.
55. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto YLA, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2005; 67: 2089-2100.
56. Loghman-Adham M. Safety of new phosphate binders for chronic renal failure. *Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience* 2003; 26(15): 1093-1115.
57. Loghman-Adham M. Safety of new phosphate binders for chronic renal failure. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience* 2003; 26(15): 1093-1115.
58. London GM, Guérin APV, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, Métivier F. Mineral Metabolism and Arterial Functions in End-Stage Renal Disease: Potential Role of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18: 613-620.
59. London GM, Marchias SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Vernejoul MC. Association of Bone Activity, Calcium Load, Aortic Stiffness, and Calcifications in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008;1.
60. Malluche HH. Aluminium and bone disease in chronic renal failure. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2002; 17 Suppl 2: 21-24.
61. Malluche HH, Monier-Faugère M-C, Malluche HH, Monier-Faugère MC. Hyperphosphatämie: Pharmakologische beeinflussung gestern, heute und morgen. *Hyperphosphatemia: Pharmacologic intervention yesterday, today and tomorrow. Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2001; S7-S17.
62. Manns B, Klarenbach S, Lee H, Culleton B, Shrive F, Tonelli M. Economic evaluation of sevelamer in patients with end-stage renal disease. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007; 22(10): 2867-2878.
63. Manns B, Stevens L, Miskulin D, Owen WF, Winkelmayer WC, Tonelli M. A systematic review of sevelamer in ESRD and an analysis of its potential economic impact in Canada and the United States (Brief record). *Kidney International* 2004; 66(3): 1239-1247.
64. Manns B, Tonelli M, Shrive F, Wiebe N, Klarenbach S, Lee H, Culleton B. Sevelamer in patients with end-stage renal disease: a systematic review and economic evaluation (Structured abstract). *Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* 2006; 47.
65. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clinical Trials* 1995; 16(1): 62-73.

66. Molony DA, Murthy B. Accumulation of metals and minerals from phosphate binders. *Blood Purification* 2005; 23 Suppl 1: 2-11.
67. Moskowitz C, Jacobs LE, Eisenberg S, Moskowitz HD, Kotler MN. Discrete subaortic valvular stenosis: the clinical utility and limitations of transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 1993; 10(5): 485-487.
68. N. N. Qualitätssicherungsvereinbarung zu den Blutreinigungsverfahren. www.kbv.de (17.09.2008).
69. N. N. Pilot European survey on the treatment of end stage renal disease from the patient's perspective. *European Kidney Patient's Federation (CEAPIR)* 2006; 1-58.
70. N. N. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Dialyse. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103(28-29): A 1989-A 1993.
71. N. N. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. www.kidney.org (10.07.2008).
72. Neumann B, Neumann B. Wegweiser für die therapie der hyperphosphatämie: Die K/DOQI-guidelines. How to manage hyperphosphataemia: The K/DOQI-guidelines. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2004; 669-678.
73. Oka Y, Miyazaki M, Takatsu S, Kunitomto KI, Uni F, Maruyama M, Matsuda H. Sevelamer Hydrochloride Exacerbates Metabolic Acidosis in Hemodialysis Patients, Depending on the Dosage. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2007; 11(2): 107-113.
74. Pierratos A, Ouwendyk m, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AMLV, Uldall R. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998; 9: 859-868.
75. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, Rosansky SJ, McCary LC, Liu W, Turner SA, Bushinsky DA. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003; 14(3): 575-583.
76. Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, Meyer MS, Simon M, Garza RO, Pelham RW, Cleveland MV, Muenz LR, He DY, Nolan CR. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study). *Kidney International* 2004; 65(5): 1914-1926.
77. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *The Journal of Heart Valve Disease* 2004; 13(1): 134-141.
78. Reinecke H, Brandenburg V, Dominiak P, Flöge J, Galle J, Geiger H, Grabensee B, de Haan F, Heun K, Ivens K, Krian A, Kroll J, Kutkuhn B, Mann J, Philipp T, Risler T, Strauer BE, Thiel W, Breithardt G. Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Niereninsuffizienz. *Clinical Research of Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 2006; 1: 8-30.
79. Siegmund-Schultze N. Organspende. *Transplantationsmedizin im Spagat. Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(44): A 2992-A 2996.
80. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, Masin-Spasovska J, Freemont T, Webster I, Gill M, Jones C, De Broe ME, D'Haese PC. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006; 21(8): 2217-2224.
81. Sprague SM. EA comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binders: calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Current Medical Research & Opinion* 2007; 23(12): 3167-3175.
82. Statistisches Bundesamt Deutschland. *Statistisches Jahrbuch* 2007. www.destatis.de (09.06.2008).

83. Suki WN. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the Kidney Foundation* 2008; 18(1): 91-98.
84. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, Ling BN, Chasan-Taber S, Dillon MA, Blair AT, Burke SK. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney International* 2007; 72(9): 1130-1137.
85. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA Jr, Thadhani R. Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005; 16(4): 1115-1125.
86. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, Lee H, Klarenbach S, Shrive F, Manns B. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007; 22(10): 2856-2866.
87. Uribarri J. Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. *Seminars in Dialysis* 2007; 20(4): 295-301.
88. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Asmus HG, Kräner W, Kühn K-W, Küttemeyer H, Mann JFE, Ruf G, Ritz E. Randomized Controlled Trial on the Efficacy and Safety of Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes on Hemodialysis (4D Study): Demographic and Baseline Characteristics. *Kidney & Blood Pressure Research* 2004; 27(4): 259-266.
89. White A, Odedina F, Xiao H, Campbell E, Segal R, White A, Odedina F, Xiao H, Campbell E, Segal R. The economic burden of end-stage renal disease with hyperphosphatemia: A study of Florida Medicaid. *Disease Management and Health Outcomes* 2006; 99-106.
90. White CA, Jaffey J, Magner P. Cost of applying the K/DOQI guidelines for bone metabolism and disease to a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney International* 2007; 71(4): 312-317.
91. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, Held PJ, Port FK. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341(23): 1725-1730.

7 Anhang

7.1 Schlagworte

Zur Bildung der Schlagwortgruppen siehe Punkt 6.5 (Methodik).

7.2 Datenbanken

Die Suchstrategie ist in folgenden Datenbanken abgefragt:

CC00	CCMed
CDSR93	Cochrane Library - CDSR
DAHTA	DAHTA-Datenbank
AR96	Deutsches Aerzteblatt
GA03	gms
KR03	Karger-Verlagsdatenbank
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank
KP05	Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank
CDAR94	NHS-CRD-DARE
INAHTA	NHS-CRD-HTA
SM78	SOMED
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank PrePrint
SP97	Springer-Verlagsdatenbank
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank
CCTR93	Cochrane Library - Central
ME00	MEDLINE
MK77	MEDIKAT
ED93	ETHMED
CV72	CAB Abstracts
CB85	AMED
NHSEED	NHS-EED
AZ72	GLOBAL Health
BA00	BIOSIS Previews
EM00	EMBASE
EA08	EMBASE Alert
II98	ISTPB + ISTP
DD83	Derwent Drug File
AH87 ABDA	Aktuelle Infos
AD00	ADIS Newsletter
GM03	gms meetings
AQS01	DIQ Projekte
DH64	Derwent Drug Backfile
AD00	ABDA - Arzneimittel
IN00	Social SciSearch
IS00	SciSearch

7.3 Suchstrategie

Die Datenbankabfrage erfolgte am 07.02.2008 den 36 ausgewählten Datenbanken. In Tabelle 16 (Suchstrategie in den Datenbanken) findet sich die Suchstrategie.

Tabelle 16: Suchstrategie in den Datenbanken

C=	1	40006808	INAHTA; DAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME00; EM00; CB85; BA00; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; I198; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS00; CC00; IN00; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01; TVPP; AH87; AD00; AN83; KP05; GM03; AQS01; DH64; DD83
S=	2	5653	PHOSPHATE BIND?
	3	250	PHOSPHORUS BIND?
	4	119	CALCIUM PHOSPHATE BIND?
	5	50	ALUMINUM PHOSPHATE BIND?
	6	47	ALUMINIUM PHOSPHATE BIND?
	7	0	MAGNESIUM PHOSPHATE BIND?
	8	279	CALCIUM CONTAINING # BIND?
	9	365	CALCIUM BASED # BIND?
	10	121	NON-CALCIUM # BIND?
	11	94	ALUMIN#UM CONTAINING # BIND?
	12	89	ALUMIN#UM BASED # BIND?
	13	52	NON-ALUMIN#UM # BIND?
	14	83	PHOSPHATBIND?
	15	5972	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14
	16	1898	SEVELAMER
	17	697	SEVELAMER HYDROCHLORIDE
	18	15119	LANTHANUM
	19	808	LANTHANUM CARBONATE
	20	9298	ALUMIN#UM HYDROXIDE
	21	1266	MAGNESIUM CARBONATE
	22	1238	CALCIUM ACETATE
	23	20870	CALCIUM CARBONATE
	24	1238	FERRIC CITRATE
	25	4239	FERRIC CHLORIDE
	26	33011	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 24 OR 25
	27	32	HYPERPHOSPHAT##MIE AND THERAPIE#
	28	2662	HYPERPHOSPHAT#EMIA AND THERAP###
	29	2681	27 OR 28
	30	1661	15 AND 26
	31	816	29 AND 26
	32	7743	15 OR 29
	33	1900	32 AND 26

Fortsetzung: Suchstrategie

34	1900	31 OR 30
35	219	NIERENINSUFFIZIENZ, CHRONISCHE
36	217	CHRONISCHE NIERENINSUFFIZIENZ
37	25	CHRONISCHES NIERENVERSAGEN
38	19795	NIERENVERSAGEN, CHRONISCHES
39	19994	CHRONIC KIDNEY DISEASE
40	20020	KIDNEY DISEASE, CHRONIC
41	7684	CHRONIC KIDNEY FAILURE
42	43546	KIDNEY FAILURE, CHRONIC
43	101	CHRONIC KIDNEY INSUFFICIENC#
44	6091	CHRONIC RENAL INSUFFICIENC#
45	101	KIDNEY INSUFFICIENC#, CHRONIC
46	6432	RENAL INSUFFICIENC#, CHRONIC
47	33267	CHRONIC RENAL FAILURE
48	33361	RENAL FAILURE, CHRONIC
49	35256	END-STAGE RENAL DISEASE
50	17853	ESRD
51	134250	DIALYS##
52	99003	H#EMODIALYSIS
53	1311	HÄMODIALYSE OR HAEMODIALYSE
54	238290	35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53
55	2946	15 AND 54
56	1506	check duplicates: unique in s=55
57	2721	26 AND 54
58	1622	check duplicates: unique in s=57
59	1895	29 AND 54
60	1152	check duplicates: unique in s=59
61	38854	15 OR 26 OR 29
62	5092	61 AND 54
63	2871	check duplicates: unique in s=62
64	2326	63 AND PY>=2000
65	2128	64 AND LA=(GERM OR ENGL)
66	3997	32 AND 54
67	2131	check duplicates: unique in s=66
68	1853	67 AND PY>=2000
69	1695	68 AND LA=(GERM OR ENGL)
70	21333	15 OR 16 OR 18

Fortsetzung: Suchstrategie

71	3715	70 AND 54
72	3420	71 AND PY>=2000
73	3247	72 AND LA=(GERM OR ENGL)
74	1571	check duplicates: unique in s=73
75	1571	74
76	0	75 AND HEALTH TECHNOLOGY
77	0	75 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT
78	0	75 AND ASSESSMENT, TECHNOLOGY
79	0	75 AND ASSESSMENTS, TECHNOLOGY
80	0	75 AND TECHNOLOGY ASSESSMENT
81	0	75 AND TECHNOLOGY ASSESSMENTS
82	0	75 AND TECHNOLOGY ASSESSMENTS, BIOMEDICAL
83	0	74 AND TECHNOLOGY ASSESSMENTS, BIOMEDICAL
84	1	75 AND HTA
85	0	75 AND BIOMEDIZINISCHE TECHNOLOGIE
86	0	75 AND TECHNOLOGIE, MEDIZINISCHE
87	0	75 AND BEWERTUNG MEDIZINISCHER VERFAHREN
88	0	75 AND BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
89	0	75 AND BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENTS
90	1	75 AND TECHNOLOGY, MEDICAL
91	2	76 OR 77 OR 78 OR 79 OR 80 OR 81 OR 82 OR 83 OR 84 OR 85 OR 86 OR 87 OR 88 OR 89 OR 90
92	33	75 AND (REVIEW NOT JOURNAL ARTICLE/DT)
93	1	75 AND (REVIEW LITERATURE OR REVIEW LITERATURES)
94	2	75 AND (REVIEW, PEER OR REVIEWS, PEER)
95	25	75 AND REVIEW, SYSTEMATIC
96	0	75 AND (ÜBERSICHTSLITERATUR OR UEBERSICHTSLITERATUR)
97	1	75 AND (ÜBERSICHTSARBEIT OR UEBERSICHTSARBEIT)
98	55	92 OR 93 OR 94 OR 95 OR 96 OR 97
99	21	75 AND (META ANALYSIS OR META ANALYSES META-ANALYSIS OR META-ANALYSES OR METAANALYSIS OR METAANALYSES)
100	0	75 AND (METAANALYSE OR METAANALYSEN)
101	21	99 OR 100
102	63	98 OR 101
103	135	75 AND (RANDOMISED CONTROLLED TRIAL# OR RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL#)
104	10	75 AND RANDOMI%ED CLINICAL TRIAL#
105	21	75 AND RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE#

Fortsetzung: Suchstrategie

106 0 75 AND RANDOMISIERTE KLINISCHE STUDIE#
107 19 75 AND RCT
108 160 103 OR 104 OR 104 OR 106 OR 107
109 24 75 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL#
110 0 75 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL#, RANDOMI%ED
111 1 75 AND CONTROLLED CLINICAL STUD###
112 1 75 AND KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIE#
113 1 75 AND KLINISCHE STUDIE#, KONTROLLIERTE
114 0 75 AND KLINISCHE VERSUCHE, RANDOMISIERTE
115 2 75 AND CCT
116 27 109 OR 110 OR 111 OR 112 OR 113 OR 114 OR 115
117 170 108 OR 116
118 426 75 AND (TRIAL OR TRIALS)
119 878 75 AND (STUDY OR STUDIES)
120 136 75 AND REPORT
121 274 75 AND CLINICAL TRIAL
122 1 75 AND VALIDATION STUDIES
123 4 75 AND EVALUATION STUDIES
124 0 75 AND (RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
125 37 75 AND MULTICENTER STUDY
126 38 75 AND MULTICENTER STUD###
127 0 75 AND TECHNICAL REPORT
128 591 75 AND STUDIE?
129 2 75 AND VERSUCH?
130 245 75 AND REPORT?
131 0 75 AND RESEARCH ARTICLE?
132 0 75 AND TECHNICAL REPORT?
133 1166 118 OR 119 OR 120 OR 121 OR 122 OR 123 OR 124 OR 125 OR 126 OR 127 OR 128 OR 129 OR 130 OR 131 OR 132
134 88 75 AND ECONOMIC?
135 49 75 AND (ECONOMICS AND MANAGEMENT)
136 2 75 AND SOCIOECONOMICS
137 2 75 AND SOCIOECONOMIC?
138 2 75 AND MODELS, ECONOMIC
139 3 75 AND ECONOMIC ASPECT#
140 1 75 AND HEALTH ECONOMICS
141 112 75 AND COST#
142 9 75 AND EFFICIENCY

Fortsetzung: Suchstrategie

143 55 75 AND EFFECTIVENESS?
144 266 75 AND EFFICACY?
145 7 75 AND COST ANALYS%S
146 11 75 AND ECONOMIC EVALUATION?
147 2 75 AND HEALTH CARE FINANCING?
148 34 75 AND PHARMACOECONOMICS
149 34 75 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
150 22 75 AND (ÖKONOMIE OR OEKONOMIE)
151 14 75 AND KOSTEN?
152 0 75 AND EFFIZIENZ
153 0 75 AND (GESUNDHEITSÖKONOMIE OR GESUNDHEITSOEKONOMIE)
154 0 75 AND (PHARMAÖKONOMIE OR PHARMAOEKONOMIE)
155 4 75 AND MARKOV MODEL
156 0 75 AND (MARKOV PROCESS OR MARKOV PROCESSES)
157 0 75 AND COHORT SIMULATION
158 0 75 AND DISCRETE#EVENT SIMULATION
159 2 75 AND MODELLE, ÖKONOMISCHE
160 19 75 AND COST EFFECTIVENESS ANALYS%S
161 20 75 AND COST BENEFIT ANALYS%S
162 9 75 AND KOSTEN-NUTZEN-ANALYSE
163 382 134 OR 135 OR 136 OR 137 OR 138 OR 139 OR 140 OR 141 OR 142 OR 143 OR 144 OR 145 OR 146 OR 147 OR 148 OR 149 OR 150 OR 151 OR 155 OR 159 OR 160 OR 161 OR 162
164 0 75 AND ETHIC# , MEDICAL
165 0 75 AND ETHIC# , CLINICAL
166 0 75 AND ETHICAL , ANALYS%S
167 0 75 AND ASPECTS , ETHICAL
168 0 75 AND ETHIK , MEDIZINISCHE
169 0 75 AND MORAL?
170 0 75 AND ETHISCHE?
171 0 75 AND ETHIK
172 0 75 AND KLINISCHE ETHIK
173 0 75 AND ETHISCHE VERHALTENSREGEL#
174 0 75 AND ETHISCHE ANALYSE#
175 0 75 AND BIOETHI?
176 0 75 AND BIOETHISCHE FRAGESTELLUNG##
177 0 164 - 176
178 0 75 AND EQUITY?
179 29 75 AND ACCESS?

Fortsetzung: Suchstrategie

180 0 75 AND HUMAN RIGHT#
181 0 75 AND CIVIL RIGHT#
182 0 75 AND ZUGANG?
183 0 75 AND SOZIAL?
184 0 75 AND GERECHTIGKEIT?
185 0 75 AND PATIENTENRECHT?
186 1 75 AND PATIENT# RIGHT#
187 0 75 AND LEGAL RIGHT#
188 0 75 AND LEGAL ASPECT#
189 0 75 AND VERBRAUCHERSCHUTZRECHT#
190 0 75 AND VERBRAUCHERSCHUTZ?
191 0 75 AND CONSUMER RIGHT#
192 0 75 AND CONSUMER PROTECTION
193 1 75 AND CONSUMER?
194 0 75 AND LEGAL?
195 0 75 AND (LAWFUL OR JURIDICAL)
196 0 75 AND JURISDICTION
197 1 75 AND RECHTSPRECHUNG
198 0 75 AND RECHTSASPEKT#
199 0 75 AND JUSTICE, SOCIAL
200 0 75 AND SOCIAL JUSTICE
201 0 75 AND RECHTE
202 31 178 - 201
203 1571 75
204 2 91
205 63 102
206 170 117
207 1166 133
208 382 163
209 0 177
210 31 202
211 1191 204 OR 205 OR 206 OR 207
212 398 208 OR 209 OR 210
213 1251 211 OR 212

7.4 Tabellen zu den medizinischen Ergebnissen

7.4.1 Systematische Übersichtsarbeiten

Tabelle 17: Tonelli et al. 2007

Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients	
Ziel/Fragestellung	Untersuchung der aktuell verfügbaren Daten zur klinischen Effektivität von Sevelamer im Vergleich zu kalziumhaltigen P-Bindern
Design	Systematische Übersichtsarbeit
Literaturdatenbanken	MEDLINE, EMBASE, alle EBM Reviews, National Health Service Economic Evaluation Database, TOXNET, BIOSIS Previews, Handsuche
Suchzeitraum	1966 bis 2007
Methodik (soweit angegeben)	Selektion der Volltexte von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Methodik folgt den Richtlinien des QUORUM-Statement (Moher et al. 1999, zitiert in Tonelli et al.) und denen des kanadischen Koordinationsbüros für HTA von 2003
Eingeschlossene Primärstudien	Zehn Studien (1999 bis 2006)
Einschlusskriterien (soweit angegeben)	Studien zum Vergleich Sevelamer mit kalziumhaltigen P-Bindern Erwachsene mit CKD, Dialysepatienten oder transplantierte Patienten RCT
Ausschlusskriterien	K. A.
Mögliche Interessenkonflikte der Autoren	Keine
Schlussfolgerungen	Es gibt keine Beweise dafür, dass Sevelamer klinisch relevante Ergebnisse in Patienten mit ESRD verbessert. Eine Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz von Sevelamer bei Dialysepatienten wird durch die vorliegenden Daten nicht unterstützt.
Bemerkungen	Methodisch qualitativ hochwertige systematische Übersichtsarbeit. Das Fehlen großer RCT mit ausreichender Qualität und transparenter Dokumentation wird bemängelt.

CKD = Chronic kidney disease, dt.: chronische Nierenerkrankung. ESRD = End-stage renal disease, dt.: terminale Niereninsuffizienz. HTA = Health Technology Assessment. K. A. = Keine Angaben. P-Binder = Phosphatbinder. QUORUM = Quality of Reporting of Meta-analyses, dt.: Berichtsqualität von Metaanalysen. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Quelle: Tonelli et al. 2007, GÖG-eigene Darstellung

7.4.2 Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Mortalität

Tabelle 18: Suki et al. 2008

Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial	
Fragestellung	Vergleich der Auswirkungen von Sevelamer und kalziumhaltigen Phosphatbindern auf die Mortalität und Hospitalisierungsrate von dialysepflichtigen Patienten.
Studiendesign	Randomisierte, nicht-verblindete Multicenterstudie
Land	75 Dialysezentren in den USA
Sponsoren	Genzyme Corporation
Studiendauer/Follow-up	Randomisierung: März 2001 bis Januar 2002 Zensierungsdatum: 31. Dezember 2004 Durchschnittliche Follow-up-Dauer: SH-Gruppe: 20,5 Monate (SA = 13,8); Ca-Gruppe: 20,2 Monate (SA = 13,3) Anmerkung: Studienabbrecher wurden über weitere 90 Tage beobachtet.
Studienablauf	Stratifizierung nach Diabetes – Randomisierung zu SH oder Ca-haltigen Phosphatbindern (Ca-Karbonat: 27 % oder Ca-Azetat: 73 %) – maximale Beobachtungsperiode von 45 Monaten – Bestimmung der primären und sekundären Endpunkte
Power	80 % Power, um eine 22-prozentige Reduktion der Mortalitätsrate zu entdecken
Überprüfung der Compliance	N. A.

Fortsetzung Tabelle 18: Suki et al. 2008

Behandlung	SH-Gruppe: 6,9 g mittlere Tagesdosis (am Studienende) Ca-Gruppe: Ca-Azetat (73 % der Patienten): 5,3 g mittlere Tagesdosis (am Studienende) Ca-Karbonat (27 % der Patienten): 4,9 g mittlere Tagesdosis (am Studienende)
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	SH-Gruppe: 1.053 (55 % Männer) Ca-Gruppe: 1.050 (50 % Männer) Durchschnittl. Alter: SH-Gruppe: 59,9 J. (SA: 14,3), Ca-Gruppe: 60,1 J. (SA: 15,2)
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Alter \geq 18 J., Dialysedauer > 3 Monate, Patienten waren phosphatbindertherapiebedürftig und hatten Medicare als primären Sozialversicherungstyp
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Dysphagien, Schluckstörungen, schwere gastrointestinale Motilitätsstörungen, Darmverschluss
Endpunkte	Primärer Endpunkt: Gesamtmortalitätsrate Sekundärer Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalitätsrate, Tod wegen Infektion, Tod aus anderen Gründen Anzahl der stationären Aufnahmen während des Beobachtungszeitraums: durchschnittl. Dauer der stationären Aufenthalte
Ergebnisse	Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität: kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen SH-Gruppe: 15,0 pro 100 Patientenjahre, Ca-Gruppe: 16,1 pro 100 Patientenjahre (relatives Risiko: 0,93, KI: 0,79–1,10; p = 0,40) Sekundärer Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität: kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen SH-Gruppe: 8,0 pro 100 Patientenjahre, Ca-Gruppe: 8,6 pro 100 Patientenjahre, (relatives Risiko: 0,93, KI: 0,74–1,17; p = 0,53) Tod wegen Infektion: kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen SH-Gruppe: 2,6 pro 100 Patientenjahre, Ca-Gruppe: 2,4 pro 100 Patientenjahre (p = 0,68) Tod aus anderen Gründen: kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen SH-Gruppe: 4,4 pro 100 Patientenjahre, Ca-Gruppe: 5,1 pro 100 Patientenjahre (p = 0,33) Hospitalisierung Anzahl der stationären Aufnahmen: SH-Gruppe: 1,0 stationäre Aufnahmen pro Patientenjahr, Ca-Gruppe: 1,3 stationäre Aufnahmen pro Patientenjahr (p = 0,06) Dauer des stationären Aufenthaltes: SH-Gruppe: 6,6 Tage (SA: 27,9), Ca-Gruppe: 21,8 Tage (SA: 36,0) (p = 0,09) Es zeigte sich eine signifikante Wechselwirkung zwischen den Parametern Alter und Behandlungseffekt: Subanalyse der Gesamtmortalität bei Patienten \geq 65 J.: SH-Gruppe: 18,2 pro 100 Patientenjahre, Ca-Gruppe: 23,4 pro 100 Patientenjahre (relatives Risiko: 0,77, KI: 0,61–0,96; p = 0,02) Subanalyse der Anzahl der stationären Aufenthalte bei Patienten \geq 65 J.: SH-Gruppe: 1,3 stationäre Aufnahmen pro Patientenjahr, Ca-Gruppe: 1,6 stationäre Aufnahmen pro Patientenjahr (p = 0,03)

Ca = Kalzium. J. = Jahr. K. A. = Keine Angaben. KI = Konfidenzintervall. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SA = Standardabweichung. SH = Sevelamer-Hydrochlorid. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Quelle: Suki et al. 2008, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 19: Block et al. 2007

Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients	
Fragestellung	Vergleich der Auswirkung von Sevelamer und kalziumhaltigen Phosphatbindern auf die Mortalität in Relation zur Verkalkung der Koronararterien bei Patienten mit initialer Dialysepflichtigkeit
Studiendesign	Randomisiert, nicht-verblindet
Land	USA
Sponsor(en)	Genzyme Corporation
Studiendauer/Follow-up	Randomisierung: September 2000 bis Dezember 2002 Zensierungsdatum: 31. Dezember 2004 Medianes Follow-up: 44 Monate
Studienablauf	Folgestudie von Braun J, Asmus HG et al., 2004 Stratifizierung nach Diabetes – Randomisierung zu SH oder Ca-haltigen Phosphatbindern – 18 Monate Behandlung – Bestimmung des Verkalkungsgrades (Kalzium-Score) der Koronararterien mittels EBCT am Beginn und am Studienende, Ermittlung der Gesamtmortalitätsrate am Studienende
Power	K. A.
Überprüfung der Compliance	K. A.
Behandlung	Detaillierte Angaben siehe Braun J, Asmus HG et al., 2004
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	129 Patienten randomisiert, Ausschluss von zwei Patienten wegen ungeeigneter Bildgebung, endgültige Studienpopulation: 127 Patienten (SH-Gruppe: 60, Ca-Gruppe: 67) Männer: SH-Gruppe: 58 %, Ca-Gruppe: 65 % Durchschnittl. Alter: SH-Gruppe: 56 J. (SA: 14,8), Ca-Gruppe: 58 J. (SA: 14,8)
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Initiale Dialysepflichtigkeit
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	K. A.
Endpunkte	Primärer Endpunkt: Änderung des Verkalkungsgrades der Koronararterien, Gesamtmortalitätsrate
Untersuchung	EBCT mittels C-150-Scanner (GE-Imatron, San Francisco, Kalifornien, USA) Quantifizierung des Verkalkungsgrades (Kalzium-Score) nach Agatston
Ergebnisse	Gesamtmortalitätsrate: SH-Gruppe: 11 Todesfälle Ca-Gruppe: 23 Todesfälle Beide Behandlungsgruppen: Verkalkungsgrad am Studienbeginn ist ein signifikanter Prädiktor für die Gesamtmortalität Patienten ohne Hinweis auf Verkalkung haben eine geringere Mortalitätsrate (3,3/100 Patientenjahre, KI: 0,4–6,1) als Patienten mit einem Verkalkungsgrad von 1–400 (7,0/100 Patientenjahre, KI: 2,7–11,4) und Patienten mit einem Verkalkungsgrad von > 400 (14,7/100 Patientenjahre, KI: 8,1–21,4) (p = 0,002). Es findet sich eine Korrelation zwischen Verkalkungsgrad > 400 und Mortalität nach Kontrolle der Parameter Alter, Ethnizität, Geschlecht und Diabetes (relatives Risiko = 4,5, p = 0,016, KI: 1,33–15,14). Es zeigt sich eine statistisch grenzwertig signifikant höhere Mortalitätsrate in der Ca-Gruppe (10,6/100 Patientenjahre, KI: 6,3–14,9) als in der SH-Gruppe (5,3/100 Patientenjahre, KI: 2,2–8,5, p = 0,05). Nach Kontrolle der Parameter Alter, Ethnizität, Geschlecht, Diabetes, Albumin, atherosklerotische Erkrankung in der Vorgeschichte, C-reaktives Protein und Verkalkungsgrad am Studienbeginn zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Mortalitätsrate in der Ca-Gruppe (p = 0,02, relatives Risiko = 3,1, KI: 1,23–7,6).

Ca = Kalzium. EBCT = Electron beam computed tomography; dt. Elektronenstrahl-Computertomografie. K. A. = Keine Angaben. KI = Konfidenzintervall. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SA = Standardabweichung. SH = Sevelamer-Hydrochlorid. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Quelle: Block et al. 2007, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 20: Bewertung der Studienqualität von Studien zur Effektivität hinsichtlich Mortalität

Checkliste	Suki et al. 2007 und 2008	Block et al. 2007
Studiendesign klar und ausführlich beschrieben	Ja	Ja
Klare Beschreibung des Therapieverfahrens	Ja	Ja
Angaben zur Patientenselektion	Ja	Nein
Nachvollziehbare Interpretation der Daten	Ja	Ja
Angaben zur statistischen Auswertung	Ja	Ja
Klare Darstellung Patientenfluss/ Ein- und Ausschlusskriterien/ Patientencharakteristika	Ja	Nein
Diskussion designtypischer Biasformen	Ja	Ja
Generalisierbarkeit	Eingeschränkt	Eingeschränkt

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

7.4.3 Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Knochenerkrankungen

Tabelle 21: Ferreira et al. 2008

Effects of Sevelamer Hydrochloride and Calcium Carbonate on Renal Osteodystrophy in Hemodialysis Patients	
Fragestellung	Vergleich der Auswirkungen von Sevelamer-Hydrochlorid und Kalziumkarbonat auf die Knochenhistologie
Studiendesign	Randomisiert, nicht-verblindet
Land	Portugal, 16 Zentren
Sponsor(en)	Genzyme
Studiendauer/Follow-up	1 Jahr Behandlungszeit 54 Wochen
Studienablauf	Screening – Biopsie – Stratifizierung hinsichtlich Knochen turnover – Randomisierung zu P-Binder – 54 Wochen Behandlung (2 Wochen nach Randomisierung und danach alle vier Wochen Messung von: Serumphosphat, Ca, iPTH, UAE) – zweite Knochenbiopsie
Power	97 % Power, bei 32 Patienten ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) festzustellen
Überprüfung der Compliance	Zählen der Tabletten
Behandlung	3-mal täglich mit einer Mahlzeit SH (Renagel 800 mg; Genzyme) CaK (Salusif 500 oder 1.000 mg; Lab de Produtos Químicos e Farmaceuticos Lda.) Baseline: Substituierung des verwendeten P-Binders auf Gramm-per-Gramm- Basis. 2 Wochen nach Randomisierung und danach alle vier Wochen: wenn nötig Titration der Dosis, um Serumphosphat von 3,1 bis 5,0 mg/dl (1,00 bis 1,60 mmol/l) zu erzielen.
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	91 Patienten randomisiert (SH 44; CaK 47; 24 Studienabbrecher) Männer: 22 SH, 18 CaK; Frauen: 11 SH, 17 CaK Alter: \bar{x} 55,5 SH; 53,9 CaK)
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	≥ 18 Jahre Hämodialyse 3 x /Woche ≥ 3 Monate Stabile Serumphosphatwerte $\leq 8,1$ mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l) für ≥ 1 Monat vor dem Screening Behandlung mit P-Binder
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Behandlung mit Bindern auf Aluminiumbasis im vorangegangenen Jahr (≥ 3 aufeinanderfolgende Monate) Medikamente, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen (z. B. Corticosteroide, Bisphosphonate, Kalzitinin ...) Allergie auf Tetracyclin Alkohol- oder Drogenmissbrauch Jeglicher signifikante klinische Zustand

Fortsetzung Tabelle 21: Ferreira et al. 2008

Endpunkte	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Mineralisierungsverzögerung in Lamellenknochen und Osteoiddicke Veränderung des Knochenturnover, gemessen als Acf; Anzahl der Osteoblasten/Knochenumfang; Anzahl der Osteoklasten/Knochenumfang; Knochenbildungsrate/Knochenoberfläche. Sekundärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Prozentsatz der Patienten, die Osteomalazie entwickeln (Mineralisierungsverzögerung > 100 Tage; Osteoiddicke > 20 µm) Prozentsatz der Patienten, die prädominante HPKE entwickeln (Acf > 0,72/Jahr; löchriges Osteoid und Fibrosis; Osteoblasten > 200/100 mm; Osteoklasten > 53/100 mm) Prozentsatz der Patienten, die AKE entwickeln (Acf < 0,49/Jahr; Osteoiddicke < 20 µm). Abschätzung der Veränderung der trabekulären Mikroarchitektur (Spongiosavolumen; trabekuläre Dicke; trabekuläre Separation) 		
Knochenbiopsie	Baseline Studienende Doppelmarkierung mit Tetracyclhydrochlorid Knochenproben vom vorderen Beckenkamm (Crista iliaca) Mit Ethanol fixiert und in Methylmethacrylate eingebettet; Schnitte von 3 und 7 µm angefertigt, gefärbt. Durchführung in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Knochen und Mineralforschung.		
Ergebnisse	SH (Studienbeginn/-ende; median)	CaK (Studienbeginn/-ende; median)	p-Wert (Unterschied in der Veränderung von Studienbeginn zu Studienende zwischen den Gruppen)
Mineralisierungsverzögerung (Tage)	28,2/36,1	26,1/40,8	0,54
Osteoiddicke (µm)	9,3/10,5	9,6/10,7	0,71
Acf (/Jahr)	0,36/0,43	0,39/0,45	0,76
Knochenbildungsrate/ Knochenoberfläche (mm ³ /cm ² pro Jahr)	1,6/2,3	2,1/2,5	0,82
Anzahl Osteoblasten/Kno- chenumfang (/100 mm)	136,0/148,2	87,2/180,8	0,99
Anzahl Osteoklasten/Kno- chenumfang (/100 mm)	31,6/39,6	21,4/34,4	0,72
Spongiosa-/ Gewebevolumen (%)	18,4/19,8	21,7/24,0	0,10
Trabekuläre Dicke (µm)	105,7/106,7	119,1/114,7	0,96
Trabekuläre Separation (µm)	486,2/466,5	418,4/385,0	0,46
Biochemische Parameter	SH (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; Ø): 5,8/5,4 Ca (mg/dl; Ø): 9,6/9,1 iPTH (pg/ml; median): 167/275	CaK (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; Ø): 5,7/5,3 Ca (mg/dl; Ø): 9,8/9,3 iPTH (pg/ml; median): 113/227	

Acf = Aktivierungsfrequenz. AKE = Adynamische Knochenerkrankung. Ca = Calcium. CaK = Kalziumkarbonat. HPKE = Hyperparathyroide Knochenerkrankung. iPTH = Intaktes Parathyreoidhormon. K. A. = Keine Angaben. P-Binder = Phosphatbinder. SH = Sevelamer-Hydrochlorid. UAE = Unerwünschtes Arzneimittelereignis.

Quelle: Ferreira et al. 2008, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 22: Freemont et al. 2005

The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease	
Fragestellung	Vergleich der Auswirkungen von LK und CaK auf die Knochenhistologie und -morphologie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz
Studiendesign	Randomisierte, nicht-verblindete Multicenter-, Parallelgruppenstudie
Land	UK
Sponsor(en)	Shire Pharmaceuticals, UK
Zentren	18 Studienzentren in 12 Ländern
Studiendauer/Follow-up	1 Jahr Behandlungszeit 53 Wochen
Studienablauf	Screening – Biopsie – Randomisierung zu P-Binder – 52 Wochen Behandlung (8 Wochen Titrationsphase, danach 44 Wochen Behandlung mit der optimalen Dosis; alle 12 Wochen Messung von: Serumphosphat, Ca, iPTH, Calcitriol. UAE werden bei jedem Kontrolltermin aufgenommen) – zweite Knochenbiopsie
Power	K. A.
Überprüfung der Compliance	K. A.
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	98 Patienten randomisiert (30 Studienabbrecher) 59 Männer (31 LK; 28 CaK); 39 Frauen (18 LK; 21 CaK) Alter: \bar{x} 55 (55,9 LK; 54,0 CaK) Nierenfunktion: durchschnittliche glomeruläre Filtrationsrate $5,57 \pm 4,27$ ml/min zu Studienbeginn. Studienende: $2,77 \pm 2,82$ ml/min (LK); $3,21 \pm 3,87$ ml/min (CaK)
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Gescreent werden Patienten, die innerhalb von 12 Wochen der Rekrutierungsphase mit der Dialyse begannen bzw. bei denen der Beginn der Dialyse vor der Randomisierung geplant war
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	<ul style="list-style-type: none"> • Knochenbiopsie an der Crista iliaca innerhalb der letzten 5 Jahre • Nierentransplantation innerhalb des letzten Monats • Schwangerschaft, Stillen • Weigerung, effektive Kontrazeption anzuwenden • Schwere Hypokalzämie • Behandlung mit Bisphosphonaten, Sucralfaten, Corticosteroiden, Cyclosporin
Endpunkte	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mineralisierungsverzögerung: durchschnittliches Zeitintervall zwischen Ablagerung und Mineralisierung von Matrix über die gesamte Lebenszeit der Knochennaht (seam) • Prozentsatz der Osteoidoberfläche: Anteil trabekulärer Knochenoberflächen, die von nichtmineralisierter Knochenmatrix bedeckt sind • Prozentsatz des Osteoidvolumens: Anteil an mikroskopisch sichtbarem trabekulären Knochen, der nichtmineralisiert ist, dargestellt als Anteil des gesamten Volumens an trabekulärem Knochen • Prozentsatz der Osteoblastoberfläche: der mikroskopisch sichtbare durchschnittliche Osteoblastoberflächenwert, dargestellt als Anteil an der Osteoidoberfläche • Knochenbildungsrate/-oberfläche: ein Maß für die Osteoblastaktivität (durchschnittlicher Abstand zwischen den Tetrazyklin-Markierungen in der Knochenmatrix und dem durchschnittlichen mineralisierenden Oberflächenwert) • Prozentsatz der Osteoklastenoberfläche: der mikroskopisch sichtbare durchschnittliche Osteoklastoberflächenwert, dargestellt als Anteil an der gesamten trabekulären Oberfläche • Durchschnittliche Erosionstiefe: Maß für die Größe von mikroskopischen Grübchen (pits) in der Knochenmatrix <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteoiddicke: zur Diagnose von Osteomalazie • Acf als Maß der gesamten Knochenzellenaktivität • Lanthankonzentration im Knochen
Behandlung	LK (bis zu 3.750 mg/Tag) CaK (bis zu 9.000 mg/Tag)
	Für 8 Wochen Titration der Dosis, um die individuell optimale Dosis zu finden.

Fortsetzung Tabelle 22: Freemont et al. 2005

Knochenbiopsie	Baseline Studienende Doppelmarkierung mit Tetrazyklinhydrochlorid Knochenproben vom Beckenkamm (Crista iliaca), mindestens 1 cm lang und 5 mm Durchmesser Mit Ethanol fixiert und in Methylmethacrylate eingebettet; Schnitte von 7 µm angefertigt, gefärbt. Prozessiert in Übereinstimmung mit den Richtlinien der amerikanischen Gesellschaft für Knochen und Mineralforschung. Genauigkeitstest		
Ergebnisse	LK (Studienbeginn/-ende; median)	CaK (Studienbeginn/-ende; median)	95% Konfidenzintervall (der Veränderung von Studienbeginn zu -ende; wenn 0 eingeschlossen ist p > 0,05)
Mineralisierungsverzögerung (Tage)	67,00/35,88	102,35/56,84	-31,75, 91,58
% Osteoidoberfläche/Knochenoberfläche	17,04/13,54	16,14/12,47	-6,81, 3,92
% Osteoidvolumen/Knochenvolumen	2,06/2,03	2,43/1,96	-0,69, 1,35
% Osteoblastoberfläche/Knochenoberfläche	15,34/14,87	15,85/10,32	-4,44, 11,90
Knochenbildungsrate/Knochenoberfläche (µm ³ /µm ² pro Jahr)	6,14/11,14	7,30/5,70	-10,77, 9,44
% Osteoklastoberfläche/Knochenoberfläche	0,98/0,76	0,79/0,63	-0,62, 0,54
Errosionstiefe (µm)	9,17/7,45	9,06/7,91	-2,34, 2,15
Biochemische Parameter	LK (Studienbeginn/-ende): Serumphosphat (mmol/l): 1,72/1,79 Ca (mmol/l): 2,24/2,33 Ca x P Produkt (mmol ² /l ²): 3,80/4,19 Calcitriol (pmol/l): 67,7/68,8 Serum PTH (median): 24,2/23,7	CaK (Studienbeginn/-ende): Serumphosphat (mmol/l): 1,87/1,65 Ca (mmol/l): 2,29/2,39 Ca x P Produkt (mmol ² /l ²): 4,23/3,95 Calcitriol (pmol/l): 52,8/60,7 Serum PTH (median): 20,2/14,7	

Acf = Aktivierungsfrequenz. Ca = Calcium. CaK = Kalziumkarbonat. iPTH = Intaktes Parathyreoidhormon. K. A. = Keine Angaben. LK = Lanthankarbonat. P = Phosphat. P-Binder = Phosphatbinder. PTH = Parathyroidhormon. UAE = Unerwünschtes Arzneimittelereignis. UK = United Kingdom; dt.: Vereinigtes Königreich.

Quelle: Freemont et al. 2005, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 23: D'Haese et al. 2003

A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol™) and calcium carbonate on renal one disease in dialysis patients	
Fragestellung	Vergleich der Auswirkungen von LK und CaK auf die Entwicklung von renalen Osteodystrophien in Dialysepatienten Überprüfung der Lanthanakkumulation in Knochen; Evaluierung der Langzeitsicherheit und Tolerabilität von Lanthan nach einem Jahr
Studiendesign	Randomisierte, nicht-verblindete Multicenter-Studie
Land	Belgien, Italien, Mazedonien, Portugal, Serbien, Spanien, Südafrika, Tschechien, UK, Jugoslawien
Sponsor(en)	K. A.
Zentren	18 Studienzentren in elf Ländern
Studiendauer/Follow-up	1 Jahr Behandlungszeit 52 Wochen

Fortsetzung Tabelle 23: D'Haese et al. 2003

Studienablauf	Screening – Biopsie – Randomisierung zu P-Binder – 52 Wochen Behandlung (Titrationsphase, danach Behandlung mit der optimalen Dosis oder weiter Titration wenn nötig; AE und Vitalfunktionen werden bei jedem Kontrolltermin aufgenommen; zusätzlich Messung von Phosphat, Calcium, knochenspezifischer und gesamter alkaliner Phosphatase, iPTH, Vitamin D) – zweite Knochenbiopsie (nach einem Jahr oder zum Zeitpunkt des Studienabbruchs, wenn > 6 Monate in der Studie). Follow-up: 28 Tage nach Studienende (AE, Untersuchung)	
Power	K. A.	
Überprüfung der Compliance	K. A.	
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	98 Patienten randomisiert (30 Studienabbrecher) 59 Männer, 39 Frauen Alter: Ø 55	
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Gescreent werden Patienten (> 18 Jahre), die innerhalb von zwölf Wochen der Rekrutierungsphase mit der Dialyse begannen bzw. bei denen der Beginn der Dialyse vor der Randomisierung geplant war.	
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	<ul style="list-style-type: none"> • Signifikante Hypokalzämie • Andere Krankheiten 	
Endpunkte	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Adynamische Knochenerkrankung (Knochenbildungsrate (BFR) < 5 % und Osteoklastenoberfläche (OcS) < 20 % des alters- und geschlechterkorrigierten Durchschnitts • Hyperparathyreoidismus: BFR > 2 x und OcS > 100 x des alters- und geschlechterkorrigierten Durchschnitts • Normal: BFR und OcS innerhalb 2 Standardabweichungen des alters- und geschlechterkorrigierten Durchschnitts • Osteomalazie: Mineralisationsverzögerung > 100 Tage und Osteoidvolumne > 5x des alters- und geschlechterkorrigierten Durchschnitts • Gemischte renale Osteodystrophie: alle Knochenbiopsien, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllen 	
Behandlung	LK (bis zu 3.750 mg/Tag)	CaK (bis zu 9.000 mg/Tag)
	Titration der Dosis um die individuell optimale Dosis zu finden, ggf. neuerliche Titration während der Behandlung	
Knochenbiopsie	Baseline Studienende Doppelmarkierung mit Tetracyclin Knochenproben vom Beckenkamm (Crista iliaca), ± 1 cm lang und 57 mm Durchmesser. Probe in zwei Teile geteilt: vorwiegend kortikaler Knochen: Messung des Lanthangehalts; Rest: mit Ethanol fixiert und in Methylmethacrylat eingebettet; Schnitte von 7 µm angefertigt, gefärbt.	
Ergebnisse	LK (Studienbeginn/-ende) (n/N)	CaK (Studienbeginn/-ende) (n/N)
	AKE, OM / 71 % (5/7) Normalisierung BTU HTh/80 % (4/5) Normalisierung BTU	AKE, OM/42 % (3/7) Normalisierung BTU HTh/50 % (3/6) Normalisierung BTU
	Normaler oder erhöhter BTU/4 % (1/26) AKE	Normaler oder erhöhter BTU/26 % (6/23) AKE
	mROD/7,5 % (2/6) HTh	OM, mROD/17 % (5/10) HTh
	LK (Studienbeginn/-ende)	CaK (Studienbeginn/-ende)
HTh	15 %/9 %	20 %/23 %
mROD	58 %/67 %	57 %/44 %
Norm	6 %/15 %	0 %/3 %
AKE	18 %/9 %	20 %/30 %
OM	3 %/0 %	3 %/3 %
Biochemische Parameter	Hyperkalzämie (Serumkalzium >2,65 mmol/l oder > 10,6 mg/dl) in 6 % der Patienten mit LK und 49 % der Patienten mit CaK	

AKE = Adynamische Knochenerkrankung. BFR = Bone formation rate, dt.: Knochenbildungsrate. BTU = Bone turnover, dt.: Knochen turnover. CaK = Kalziumkarbonat. HTh = Hyperparathyreoidismus. LK = Lanthankarbonat. MLT = Mineralisationsverzögerung. mROD = Mixed renal osteodystrophy, dt.: gemischte renale Osteodystrophie. Norm = Normal. OcS = Osteoklastenoberfläche. OM = Osteomalazie. P-Binder = Phosphatbinder.

Quelle: D'Haese et al. 2003, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 24: Bewertung der Studienqualität von Studien zur Effektivität hinsichtlich Knochenstoffwechsel

Checkliste	Ferreira et al. 2008	Freemont et al. 2005	D'Haese et al. 2003
Studiendesign klar und ausführlich beschrieben	Ja	Ja	Ja
Klare Beschreibung des Therapieverfahrens	Ja	Teilweise	Teilweise
Angaben zur Patientenselektion	Ja	Ja	Teilweise
Nachvollziehbare Interpretation der Daten	Ja	Ja	Ja
Angaben zur statistischen Auswertung	Ja	Teilweise	Nein
Klare Darstellung Patientenfluss/ Ein- und Ausschlusskriterien/ Patientencharakteristika	Ja	Teilweise	Teilweise
Diskussion designtypischer Biasformen	Nein	Nein	Nein
Generalisierbarkeit	Teilweise	Teilweise	Teilweise

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

7.4.4 Primärstudien zur Effektivität hinsichtlich Gefäßverkalkungen

Tabelle 25: Chertow et al. 2002

Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients	
Fragestellung	Vergleich der Auswirkungen von Sevelamer und CaK auf die Kalzifizierung der koronaren Arterien und der Aorta
Studiendesign	Randomisiert, nicht-verblindet
Land	USA (n = 7), Deutschland (n = 7), Österreich (n = 1); 15 Zentren
Sponsor(en)	Genzyme
Studiendauer/Follow-up	1 Jahr Behandlungszeit 52 Wochen
Studienablauf	Screening – Auswaschungsphase (2 Wochen) – Randomisierung zu P-Binder – Stratifizierung hinsichtlich Zentrum und Diabetes – 52 Wochen Behandlung EBT zu Studienbeginn, nach 26 und nach 52 Wochen. Messung von: <ul style="list-style-type: none"> • Serumphosphat, Serumkalzium während Dosis-Titrationsphase wöchentlich, danach monatlich. • iPTH: bei Screening, Studienbeginn, nach zwölf Wochen, danach monatlich. • Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyzerid: zu Studienbeginn, nach zwölf, 24, und 52 Wochen.
Power	90 % Power bei 200 Patienten einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) festzustellen.
Überprüfung der Compliance	Zählen der Tabletten
Behandlung	SH (Renagel® 800 mg; GelTex Pharmaceuticals, USA) In den USA: CaA (PhosLo® 667 mg; Braintree Pharmaceuticals, USA) In Europa: CaK (Sertuerner® 500 mg; Sertuerner Arzneimittel GmbH, Deutschland)
	Auswaschungsphase für zwei Wochen; danach für zwölf Wochen Titration der P-Binder-Dosis um Serumphosphat – von 3,0 bis 5,0 mg/dl und Serumkalzium-Konzentrationen von 8,5 bis 10,5 mg/dl zu erzielen. Richtwert für iPTH: 150 bis 300 pg/ml. Danach wenn nötig Titration alle vier Wochen.
	∅ Dosierung: SH: 6,5 ± 2,9 g pro Tag CaK/A: 4,3 ± 1,9 g pro Tag CaA: 4,6 g ; CaK: 3,9 g

Fortsetzung Tabelle 25: Chertow et al. 2002

Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	200 Patienten randomisiert (SH 99; CaK/A 101) Männer: 64 % SH, 66 % CaK/A; Frauen: 36 % SH, 34 % CaK/A Alter: \bar{x} 57 SH; 56 CaK/A Compliance: 86 % SH-Gruppe; 80 % CaK/A-Gruppe ($p = 0,03$) Dialyse Vintage (median): SH: 3,6; CaK/A: 2,9 Jahre		
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	≥ 19 Jahre mit bereits bestehender Dialysepflichtigkeit		
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Schwere gastrointestinale Erkrankung (inkl. Dysphagia, aktive unbehandelte Gastroparesis, schwere Bewegungseinschränkung, schwerer chirurgischer Eingriff, merklich irreguläre Darmfunktion) Alkohol- oder Drogenmissbrauch bzw. -abhängigkeit Aktive Malignität HIV-Infektion Vaskulitis Schlecht kontrollierte Diabetes oder Hypertonie		
Endpunkte	Primärer Endpunkt: • Agatston-Score Kalziumablagerung in der Arterienwand Sekundärer Endpunkt: • Ausmaß an Atherosklerose		
EBT	Studienbeginn, nach 26 und nach 52 Wochen. C-150-Scanner (GE-Imatron, USA): 100-msec-Scanningperiode, einfache Schichtdicke: 3 mm 36–40 Schnitte pro Patient pro Atemanhaltephase. Alle kalzifizierten Bereiche mit minimaler Dichte von 130 HU innerhalb der koronaren Arterien, Aorta, Mitralklappe, Aortenklappe werden evaluiert. Kalzifizierte Plaque ist definiert als mindestens drei aneinander angrenzende Pixels mit einer Dichte von ≥ 130 HU (entspricht einem Bereich von $1,03 \text{ mm}^2$). Berechnung der traditionellen Kalzium-Punktzahl nach Agatston et al. (1990) und einer interpolierten Volumen-Punktzahl. Mediane Variabilität zwischen Scans: 8 bis 10 % für Agatston-Score, 6 bis 8 % für Volumen-Score. Alle EBT-Scans werden von einem Prüfarzt begutachtet. Ein zweiter Prüfarzt evaluiert eine Zufallsprobe von 10 % aller Scans. Übereinstimmung von 100 % hinsichtlich Vorhandensein von Kalzifizierungen; > 90 % der Gesamtpunktzahl (Scores) sind innerhalb 15 % für beide Prüfarzte.		
Kalzifizierungsgruppen	Modifiziert nach Rumberger et al. (1999): Keine (Calciumscore = 0) Mild bis moderate (Calciumscore: 1 bis 400) Schwer (Calciumscore: 401 bis 1.000) Sehr schwer (Calciumscore: > 1.000)		
Ergebnisse	SH	Ca	p-Wert
Studienbeginn	n = 92	n = 94	
Herzkranzgefäße EBT-Score median	683	600	0,51
Hauptschlagader EBT-Score median	746	367	0,39
Nach 26 Wochen			
Herzkranzgefäße mediane relative Veränderung (%)	0	14	0,01
Hauptschlagader mediane relative Veränderung (%)	1	24	0,01
Studienende Nach 52 Wochen			
Herzkranzgefäße mediane relative Veränderung (%)	6	25	0,02

Fortsetzung Tabelle 25: Chertow et al. 2002

Hauptschlagader mediane relative Veränderung (%)	5	28	0,02
Biochemische Parameter	SH (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; Ø): 7,6/5,1 Calcium (mg/dl; Ø): 9,4/9,5 iPTH (pg/ml; median): 232/224	CaK (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; Ø): 7,4/5,1 Calcium (mg/dl; Ø): 9,3/9,7 iPTH (pg/ml; median): 200/138	

A = Azetat. CaA = Kalziumazetat. CaK = Kalziumkarbonat. EBT = Electron beam tomography, dt.: Elektronenstrahltomografie. HU = Hounsfield unit. iPTH = Intaktes Parathyreoidhormon. HDL = High density lipoprotein, dt.: Lipoprotein hoher Dichte. LDL = low density lipoprotein, dt.: Lipoprotein niedrigere Dichte. SH = Sevelamer-Hydrochlorid. USA = United States of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika

Quelle: Chertow et al. 2002, GÖG-eigene Quelle

Tabelle 26: Chertow et al. 2003

The effects of Sevelamer and Calcium Acetate on Proxies of Atherosclerotic and Arteriosclerotic Vascular disease in Hemodialysis Patients	
Fragestellung	Vergleich der Auswirkungen von Sevelamer und Kalziumazetat auf die Kalzifizierung der koronaren Arterien und der Aorta
Studiendesign	Randomisiert, nicht-verblindet
Land	USA, 7 Zentren
Sponsor(en)	K. A.
Studiendauer/Follow-up	1 Jahr Behandlungszeit: 52 Wochen
Studienablauf	Screening – Auswaschungsphase (2 Wochen) – Randomisierung zu P-Binder – Stratifizierung hinsichtlich Zentrum und Diabetes – 52 Wochen Behandlung EBT zu Studienbeginn, nach 26 und nach 52 Wochen. Messung von: <ul style="list-style-type: none"> • Serumphosphat, Serumkalzium während Dosis-Titrationsphase wöchentlich, danach monatlich. • iPTH: bei Screening, Studienbeginn, nach 12 Wochen, danach monatlich. • Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyzerid, LDL-Partikelgröße, Apolipoprotein A und B: zu Studienbeginn, nach 12, 24 und 52 Wochen. • Homocystein, hochsensitives C-reaktives Protein: zu Studienbeginn, nach 52 Wochen
Power	90 % Power bei 108 Patienten einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) im Ca-P-Produkt ($10\text{mg}^2/\text{d}^2$) festzustellen
Überprüfung der Compliance	Zählen der Tabletten
Behandlung	SH (Renagel [®] 800 mg; GelTex Pharmaceuticals, USA) CaA (PhosLo [®] 667 mg; Braintree Pharmaceuticals, USA) Auswaschungsphase für 2 Wochen; danach für 12 Wochen Titration der P-Binder-Dosis um Serumphosphat – von 3,0 bis 5,0 mg/dl und Serumkalzium-Konzentrationen von 8,5 bis 10,5 mg/dl zu erzielen. Richtwert für iPTH: 150 bis 300 pg/ml. Danach wenn nötig Titration alle 4 Wochen. Ø Dosierung: SH: $6,7 \pm 3,4$ g pro Tag CaA: $4,6 \pm 2,1$ g pro Tag
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	108 Patienten randomisiert (SH 54; CaA 54) Männer: 78 % (n = 59) SH, 84 % (n = 70) CaA; Frauen: 22 % (n = 41) SH, 34 % (n = 30) CaA Alter: Ø 58 SH; 54 CaA Mediane Zeit auf Dialyse: 28 Monate SH; 33 Monate CaA Compliance: 78 % SH-Gruppe; 73 % CaA-Gruppe Verwendung von Statinen zu Studienbeginn/-ende: 10 %/22 % SH-Gruppe; 18 %/46 % CaA-Gruppe
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	≥ 19 Jahre mit bereits bestehender Dialysepflichtigkeit

Fortsetzung Tabelle 26: Chertow et al. 2003

Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Schwere gastrointestinale Erkrankung (inkl. Dysphagia, aktive unbehandelte Gastroparesis, schwere Bewegungseinschränkung, schwerer chirurgischer Eingriff, merklich irreguläre Darmfunktion) Alkohol- oder Drogenmissbrauch bzw. -abhängigkeit Aktive Malignität HIV-Infektion Vaskulitis Schlecht kontrollierte Diabetes oder Hypertonie		
Endpunkte	Primärer Endpunkt: • Agatston-Score Kalziumablagerung in der Arterienwand		
EBT	Studienbeginn, nach 26 und nach 52 Wochen. C-150-Scanner (GE-Imatron, USA): 100-msec-Scanningperiode, einfache Schichtdicke: 3 mm 36–40 Schnitte pro Patient pro Atemanhaltephase. Alle kalzifizierten Bereiche mit minimaler Dichte von 130 Hounsfield units (HU) innerhalb der koronaren Arterien, Aorta, Mitralklappe, Aortenklappe werden evaluiert. Kalzifizierte Plaque ist definiert als mindestens drei aneinander angrenzende Pixels mit einer Dichte von ≥ 130 HU (entspricht einem Bereich von $1,03 \text{ mm}^2$). Berechnung der traditionellen Kalzium-Punktzahl nach Agatston et al. (1990) und einer interpolierten Volumen-Punktzahl. Mediane Variabilität zwischen Scans: 8 bis 10 % für Agatston-Score, 6 bis 8 % für Volumen-Score. Alle EBT-Scans werden von einem Prüfarzt begutachtet. Ein zweiter Prüfarzt evaluiert eine Zufallsprobe von 10 % aller Scans. Übereinstimmung von 100 % hinsichtlich Vorhandensein von Kalzifizierungen; > 90 % der Gesamtpunktezahl (scores) sind innerhalb 15 % für beide Prüfarzte.		
Ergebnisse	SH	CaA	p-Wert
Studienbeginn			
Herzkranzgefäße Agatston-Score, median	570/	506/	0,57
Hauptschlagader Agatston-Score, median	349	190	0,23
Studienende			
Herzkranzgefäße \emptyset Veränderung	64 \pm 471	182 \pm 350	
Herzkranzgefäße mediane Veränderung	+4	+20	
p-Wert für Veränderung	0,18	0,002	
Hauptschlagader \emptyset Veränderung	-127 \pm 942	181 \pm 855	
Hauptschlagader mediane Veränderung	+30	+73	
p-Wert für Veränderung	0,20	< 0,0001	
Biochemische Parameter	SH (Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; \emptyset): 7,6/4,9 Calcium (mg/dl; \emptyset): 9,4/9,5 iPTH (pg/ml; median): 232/180	CaK(Studienbeginn/-ende): Phosphat (mg/dl; \emptyset): 7,7/5,0 Calcium (mg/dl; \emptyset): 9,4/9,6 iPTH (pg/ml; median): 215/161	

CaA = Kalziumazetat. EBT = Electron beam tomography, dt.: Elektronenstrahltomografie. iPTH = Intaktes Parathyreoidhormon. HDL = High density lipoprotein, dt.: Lipoprotein hoher Dichte. HU = Hounsfield unit. K. A. = Keine Angaben. LDL = Low density lipoprotein, dt.: Lipoprotein niedrigere Dichte. SH = Sevelamer-Hydrochlorid.

Quelle: Chertow et al. 2003, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 27: Block et al. 2005

Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis	
Fragestellung	Vergleich der Auswirkungen von Sevelamer und kalziumhaltigen Phosphatbindern auf die Verkalkung der Koronararterien bei Patienten mit initialer Dialysepflichtigkeit
Studiendesign	Randomisiert, nicht-verblindet
Land	5 Dialysezentren in den USA
Sponsor(en)	Genzyme Corporation
Studiendauer/Follow-up	Randomisierung: September 2000 bis Dezember 2002 Studiendauer: 18 Monate Follow-up: nach 6, 12 und 18 Monaten
Studienablauf	Stratifizierung nach Diabetes – Randomisierung zu SH oder Ca-haltigen P-Bindern – 18 Monate – Bestimmung des Verkalkungsgrades (Kalzium-Score) der Koronararterien mittels EBCT am Beginn, nach 6, 12 und 18 Monaten, Bestimmung der Serumkonzentration von Ca, P, Ca x P, iPTH, PTH, Lipidwerten (nicht nüchtern), CRP, hs-CRP im Rahmen der klinischen Routinekontrollen
Power	80 % Power, um bei 50 Patienten in jedem Behandlungsarm nach 12 Monaten einen Unterschied von 500 im absoluten Verkalkungsgrad der Koronararterien zwischen beiden Gruppen festzustellen (mit Signifikanz von $p \leq 0,05$).
Überprüfung der Compliance	Nicht durchgeführt
Behandlung	Keine Vorgaben bzgl. Dosis des Phosphatbinders Ca-Gruppe: Keine Vorgaben bzgl. Präparat: 38 CaK, 3 CaA, 14 beides alternierend. Die Kalziumkonzentration des Dialysates wird während der gesamten Studie auf 2,5 mEq/l gehalten
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	129 Patienten (SH-Gruppe: 73, Ca-Gruppe: 75) Männer: SH-Gruppe: 59 %, Ca-Gruppe: 67 % Durchschnittl. Alter: SH-Gruppe: 57 J. (SA: 15), Ca-Gruppe: 59 J. (SA: 15)
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	≥ 18 J. Initiale Dialysepflichtigkeit
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Bereits bestehende Dialysepflichtigkeit, Nierentransplantation, koronare Bypassoperation, Gewicht > 300 Pfund, Vorhofflimmern, Vorhofflattern
Endpunkte	Primärer Endpunkt: Verkalkungsgrad der Koronararterien. Ein Ca-Score von 30 wird als Richtwert für eine klinisch relevante Verkalkung definiert. Sekundärer Endpunkt: Änderung der Serumkonzentration von Ca, P, Ca x P, iPTH, PTH, Lipidwerten (nicht nüchtern), CRP, hsCRP
Untersuchung	EBCT mittels C-150-Scanner (GE-Imatron, San Francisco, Kalifornien, USA) am Beginn der Studie bei 129 Patienten (SH-Gruppe: 62, Ca-Gruppe: 67) Mind. eine EBCT-Verlaufsuntersuchung bei 109 Patienten (SH-Gruppe: 54, Ca-Gruppe: 55)
Ergebnisse	Primärer Endpunkt: Kein Hinweis auf Koronararterienverkalkung am Studienbeginn findet sich bei 37 % der Patienten der SH-Gruppe und bei 31 % der Patienten der Ca-Gruppe ($p = 0,55$). Patienten ohne Verkalkung am Studienbeginn zeigen auch am Studienende keine relevante Verkalkung. In beiden Gruppen findet sich eine Zunahme des Verkalkungsgrades über die Zeit, mit signifikant größerem Ausmaß in der Ca-Gruppe (nach 18 Monaten 11-fach höherer Anstieg des Verkalkungsgrades in der Ca-Gruppe (Zunahme um 127 Punkte) im Vergleich zur SH-Gruppe (Zunahme um 11 Punkte); $p = 0,01$). Bei Patienten mit relevanter Verkalkung am Studienbeginn findet sich in der Ca-Gruppe schnellere und stärkere Progression der Verkalkung als in der SH-Gruppe ($p = 0,0564$ nach 12 Monaten; $p = 0,0572$ nach 18 Monaten). Stabilisierung oder Abnahme des Verkalkungsgrades findet sich häufiger in der SH-Gruppe als in der Ca-Gruppe ($p = 0,003$ nach 12 Monaten, $p = 0,01$ nach 18 Monaten).

Fortsetzung Tabelle 27: Block at al. 2005

Ergebnisse	<p>Sekundärer Endpunkt:</p> <p>In der SH-Gruppe finden sich geringere Konzentrationen von Ca ($p < 0,0001$), Gesamtcholesterin ($p = 0,003$) und LDL-Cholesterin ($p = 0,0003$) und höhere Konzentrationen von iPTH ($p = 0,05$) und PTH ($p = 0,03$) als in der Ca-Gruppe. Moderate (Ca > 10,2 mg/dl) und schwere (Ca > 11,0 mg/dl) hyperkalzämische Episoden finden sich häufiger in der Ca-Gruppe (54 % und 24 %) als in der SH-Gruppe (22 % und 5 %), ($p < 0,0001$ und $p < 0,02$).</p> <p>Mind. ein Messwert von Ca > 10,2 mg/dl ist assoziiert mit durchschnittl. PTH-Konzentrationen von 366 pg/mL in der SH-Gruppe und 255 pg/dl in der Ca-Gruppe ($p = 0,05$).</p> <p>Messungen von iPTH < 150 pg/mL finden sich häufiger in der Ca-Gruppe (29 %) als in der SH-Gruppe (18 %), ($p < 0,0001$).</p> <p>Messungen von iPTH < 100 pg/mL finden sich häufiger in der Ca-Gruppe (20 %) als in der SH-Gruppe (7 %), ($p < 0,0001$).</p> <p>Hs-CRP zeigt in beiden Behandlungsgruppen eine Zunahme (SH-Gruppe: $p = 0,05$, Ca-Gruppe: $p = 0,06$).</p> <p>Es findet sich eine Korrelation zwischen der Zunahme des Verkalkungsgrades und den Parametern Alter ($r = 0,38$, $p = >0,0001$), PTH am Studienbeginn ($r = 0,24$, $p = 0,01$), durchschnittl. LDL-Cholesterin ($r = 0,26$, $p = 0,007$), durchschnittl. Gesamtcholesterin ($r = 0,20$, $p = 0,03$) und Verkalkungsgrad am Studienbeginn ($r = 0,53$, $p < 0,0001$).</p>
-------------------	--

Ca = Kalzium. CaA = Kalziumazetat. CaK = Kalziumkarbonat. CRP = C-reaktives Protein. iPTH = Intaktes Parathyreoidhormon. HDL = High density lipoprotein, dt.: Lipoprotein hoher Dichte. hsCRP = High sensitivity C-reaktives Protein. LDL = Low density lipoprotein, dt.: Lipoprotein niedrigere Dichte. P = Phosphat. SH = Sevelamer-Hydrochlorid.

Quelle: Block at al. 2005, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 28: Raggi at al. 2004

Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients	
Fragestellung	Untersuchung, ob Sevelamer im Vergleich zu kalziumhaltigen P-Bindern die Progression einer Herzklappenverkalkung bei dialysepflichtigen Patienten vermindern kann
Studiendesign	Randomisierte, nicht-verblindete Multicenterstudie
Land	75 Dialysezenter in den USA ($n = 7$), Deutschland ($n = 7$) und Österreich ($n = 1$)
Sponsoren	Genzyme, Inc
Studiendauer/Follow-up	52 Wochen (71 % der Teilnehmer beendeten die Studie)
Studienablauf	Initiale 2-wöchige Washout Periode ohne P-Bindertherapie: Patienten mit Phosphat > 5,5 mg/dl werden eingeschlossen – Stratifizierung nach Diabetes – Randomisierung zu SH oder Ca-haltigen P-Bindern (USA: CaA, Europa: CaK) – 52 Wochen Behandlung (12 Wochen Titrationsphase) – Bestimmung des Verkalkungsgrades der Koronararterien, Hauptschlagader, Aorten- und Mitralklappe mittels EBCT am Beginn, nach 26 und 52 Wochen
Power	K. A.
Überprüfung der Compliance	Abzählen der Tabletten
Behandlung	SH-Gruppe: 800 mg Tabletten Ca-Gruppe: USA (CaA): 667mg Taletten, Europa (CaK): 500 mg Tabletten Während der ersten 12 Wochen wird die Dosis des Phosphatbinders alle drei Wochen, danach alle vier Wochen titriert, bis Zielkonzentrationen von Kalzium von 8,5–10,5 mg/dl und Phosphat von 3–5 mg/dl erreicht sind.
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	186 Patienten (92 SH-Gruppe, 94 Ca-Gruppe), 35 % Frauen, 20 % Schwarze, 33 % Diabetiker Durchschnittl. Alter: 56,5 J. (SA: 14,9) Keine signifikanten demografischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Alter ≥ 19 J.

Fortsetzung Tabelle 28: Raggi et al. 2004

Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Schwere gastrointestinale Erkrankung, Alkohol- oder Drogenabusus, rezente Neoplasie, HIV-Infektion, Gefäßentzündung, mangelhaft eingestellte Zucker- oder Bluthochdruckerkrankung
Endpunkte	Primärer Endpunkt: Verkalkung im Bereich der Herzklappen (Aortenklappe und Mitralklappe jeweils separat gemessen) Sekundärer Endpunkt: Gesamte vaskuläre Verkalkung und Verkalkung des Herzklappenapparates (Hauptschlagader, Herzkrankgefäße, Aorten- und Mitralklappe insgesamt gemessen)
Untersuchungen	EBCT mittels C-150-Scanner (GE-Imatron, San Francisco, Kalifornien, USA) am Beginn der Studie (bei 93 % der Patienten), nach 26 und 52 Wochen (bei 71 % der Patienten). Verwendung des Agatston-Ca-Scores, beschrieben von Agatston et al. (Agatston et al., J. Am Coll Cardiol 1990, 15: 827832) zur Quantifizierung des Ausmaßes der Verkalkung
Ergebnisse	Korrelation des Verkalkungsgrades von Mitralklappe und Aortenklappe zu Studienbeginn ($r = 0,33$, $p < 0,0001$). Korrelation des Verkalkungsgrades der Koronararterien und der Hauptschlagader zu Studienbeginn ($r = 0,64$, $p < 0,0001$). Primärer Endpunkt: Verkalkung im Bereich des Herzklappenapparates Patienten ohne Hinweis auf Verkalkung am Studienbeginn zeigten keinen Hinweis auf Progredienz der Verkalkung. Ca-Gruppe: signifikante Zunahme der Verkalkung im Bereich der Aortenklappe ($p = 0,04$) Sekundärer Endpunkt: Gesamte vaskuläre Verkalkung und Verkalkung der Herzklappen Geringere Zunahme der Verkalkung in der SH-Gruppe als in der Kalziumgruppe ($p = 0,04$). Unterschied bleibt bestehen nach Kontrolle der Parameter Verkalkungsgrad zu Studienbeginn, mittleres Kalziumphosphatprodukt, geografische Herkunft des Patienten (Europa versus USA), Methodik der Kalziumpräparation (Karbonat versus Azetat), Cholesterinwerte und Statintherapie (adjustiertes Ergebnis für Veränderung des Kalzium-Scores: SH-Gruppe: -905 , Ca-Gruppe: $+190$) Mehr Patienten in der SH-Gruppe als in der Ca-Gruppe zeigen eine Stabilisierung (45 % versus 28 %, $p = 0,047$) oder Besserung (26 % versus 10 %, $p = 0,02$) ihres Verkalkungsgrades.

Ca = Kalzium. CaA = Calciumazetat. CaK = Calciumkarbonat. EBCT = Electron beam computed tomography, dt.: Elektronenstrahl-Computertomografie. K. A. = Keine Angaben. P-Binder = Phosphatbinder. SA = Standardabweichung. SH = Sevelamer-Hydrochlorid. USA = United States of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika.

Quelle: Raggi et al. 2004, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 29: Braun et al. 2004

Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and kalzium carbonate--phosphorus metabolism and cardiovascular calcification	
Fragestellung	Langzeitvergleich der Auswirkung von Sevelamer und kalziumhaltigen Phosphatbindern auf den Phosphathaushalt und die kardiovaskuläre Verkalkung bei dialysepflichtigen Patienten
Studiendesign	Randomisierte, nicht-verblindete Multicenterstudie
Land	7 Dialysezentren in Deutschland
Sponsor(en)	K. A.
Studiendauer/Follow-up	Studiendauer: 1 Jahr Follow-up: EBCT nach 26 und 52 Wochen). Bestimmung der sekundären Endpunkte nach 24 und 52 Wochen.

Fortsetzung Tabelle 29: Braun et al. 2004

Studienablauf	Stratifizierung nach Diabetes – Randomisierung zu SH oder Ca-Karbonat – 12 Monate Behandlung (12 Wochen Titrationsphase) – Bestimmung des Verkalkungsgrades (Ca-Score) mittels EBCTC am Beginn, nach 26 und 52 Wochen, Messung der sekundären Endpunkte (Lipidwerten, Knochenstoffwechsel, Nierenfunktion, Elektrolyte, Leberfunktion, Eisenstatus, Blutbild und Gerinnungsstatus) am Studienbeginn, nach 24 und 52 Wochen
Power	K. A.
Überprüfung der Compliance	Abzählen der Tabletten
Behandlung	SH-Gruppe: 5,9 g (SA: 2,4) mittlere Tagesdosis Ca-Gruppe: 3,9 g (SA: 1,7) mittlere Tagesdosis
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	114 Patienten (SH-Gruppe: 55, Ca-Gruppe: 57); 2 Studienabbrecher Frauen: SH-Gruppe: 36 %, Ca-Gruppe: 39 % Durchschnittl. Alter: SH-Gruppe: 55 J. (SA: 13), Ca-Gruppe: 58 J. (SA: 15)
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Alter > 19 J. mit bereits bestehender Dialysepflichtigkeit
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Schwere gastrointestinale Erkrankung, Alkohol- oder Drogenabusus, rezente Neoplasie, HIV-Infektion, Gefäßentzündung, mangelhaft eingestellte Zucker- oder Bluthochdruckerkrankung
Endpunkte	Primärer Endpunkt: Änderung des Verkalkungsgrades der Koronararterien. Sekundärer Endpunkt: Änderung der Konzentrationen von Ca, P, Ca x P, iPTH, PTH, Lipidwerte (nicht nüchtern), CRP, hsCRP
Untersuchung	EBCT mittels C-150-Scanner (GE-Imatron, San Francisco, CA, USA) am Beginn der Studie bei 108 Patienten
Ergebnisse	Primärer Endpunkt: 26 Wochen Follow-up: Signifikant stärkere Zunahme des Verkalkungsgrad der Herzkrankgefäße ($p < 0,01$) und Aorta ($p = 0,05$) in der Ca-Gruppe als in der SH-Gruppe. 52 Wochen Follow-up: Signifikant stärkere Zunahme des Verkalkungsgrad der Herzkrankgefäße ($p = 0,02$) und Aorta ($p < 0,01$) in der Ca-Gruppe als in der SH-Gruppe. Die erforderliche Dosishöhe ist höher bei Patienten der SH-Gruppe als bei Patienten der Ca-Gruppe. Das Auftreten von Dyspepsien ist häufiger bei Patienten der SH-Gruppe als Patienten der Ca-Gruppe. Sekundärer Endpunkt: Veränderungen der Serumkonzentration (Studienbeginn – Studienende) Phosphat: SH-Gruppe: $-0,58$ mmol/l (SA: 0,68), Ca-Gruppe: $-0,52$ mmol/l (SA: 0,50), $p = 0,62$ Ca-Phosphat-Produkt: SH-Gruppe: $-1,4$ mmol/l (SA: 1,7), Ca-Gruppe: $-0,9$ mmol/l (SA: 1,2), $p = 0,12$ Ca: SH-Gruppe: $0,01$ mmol/l (SA: 0,10), Ca-Gruppe: $0,15$ mmol/l (SA: 0,16), $p < 0,01$ Moderate (Ca > 2,6 mmol/l) und schwere (Ca > 2,8 mmol/l) hyperkalzämische Episoden finden sich häufiger in der Ca-Gruppe (46 % und 19 %) als in der SH-Gruppe (16 % und 0 %), ($p < 0,01$ und $p < 0,01$). Messungen von iPTH < 150 pg/ml finden sich in 50 % der Ca-Gruppe iPTH: Messungen von iPTH < 100 pg/ml finden sich häufiger in der Ca-Gruppe (20 %) als in der SH-Gruppe (7 %), ($p < 0,0001$). Mediane Veränderung der iPTH-Konzentration: SH-Gruppe: +24, Ca-Gruppe: 84 ($p = 0,02$) Gesamt- und LDL-Cholesterin: Signifikante Reduktion in der SH-Gruppe ($p < 0,01$), nicht in der Ca-Gruppe

Ca = Kalzium. CRP = C-reaktives Protein. EBCT = Electron beam computed tomography, dt.: Elektronenstrahl-Computertomografie. HDL = High density lipoprotein, dt.: Lipoprotein hoher Dichte. iPTH = Intakes Parathyreoidhormon. hsCRP = High sensitivity C-reaktives Protein. K. A. = Keine Angaben. LDL = Low density lipoprotein, dt.: Lipoprotein niedriger Dichte. SA = Standardabweichung. SH = Sevelamer-Hydrochlorid. USA = United States of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika.

Quelle: Braun et al. 2004, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 30: Asmus et al. 2005

Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density	
Fragestellung	Zweijahresvergleich der Auswirkung von Sevelamer und Kalziumkarbonat auf die kardiovaskuläre Verkalkung und die Knochendichte bei dialysepflichtigen Patienten
Studiendesign	Randomisierte, nicht-verblindete, Multicenterstudie
Land	Sechs Dialysezentren in Deutschland (n = 5) und Österreich (n = 1)
Sponsor(en)	Genzyme Inc.
Studiendauer/Follow-up	Studiendauer: 2 Jahre Follow-up: EBST nach 6 und 12 Monaten im ersten Jahr, mind. einmal im zweiten Jahr Messung der sekundären Endpunkte monatlich im ersten, alle 3 Monate im zweiten Jahr
Studienablauf	Stratifizierung nach Diabetes – Randomisierung zu SH oder Ca-Karbonat – erstes Studienjahr: 12 Monate Behandlung (nach anfängl. Titrationsphase) – Bestimmung des Verkalkungsgrades (Ca-Score) der Koronararterien, Hauptschlagader (im Brustbereich), Aortenklappe und Mitralklappe und Bestimmung der Knochendichte im Brustwirbelsäulenbereich mittels EBCT am Beginn (bei 114 Patienten), nach 6 und 12 Monaten (bei 108 Patienten), Messung der sekundären Endpunkte (Serumkonzentration von Kalzium, Phosphat und iPTH) monatlich Zweites Studienjahr (72 Patienten): Behandlung nach klinischen Standardbedingungen: Bestimmung des Verkalkungsgrades mindestens einmal (52 Patienten), Messung der sekundären Endpunkte (Konzentrationen von Ca, Phosphat und iPTH) alle 3 Monate
Power	K. A.
Überprüfung der Compliance	Abzählen der Tabletten im ersten Jahr K. A. im zweiten Jahr
Behandlung	Titration der Dosis des Phosphatbinders, bis die Zielkonzentrationen von Phosphat 1-1,6 mmol/l und Kalzium > 2,6 mmol/l erreicht sind
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	114 Patienten randomisiert Finale Studienpopulation (gesamte Studiendauer): 72 Patienten (31 SH, 41 Ca) Frauen: 19 % SH, 39 % Ca Durchschnittl. Alter: SH 54 J. (SA: 14), Ca 60 J. (SA: 14)
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Alter > 19 J. mit bereits bestehender Dialysepflichtigkeit
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Schwere gastrointestinale Erkrankung, Alkohol- oder Drogenabusus, rezente Neoplasie, HIV-Infektion, Gefäßentzündung, mangelhaft eingestellte Zucker- oder Bluthochdruck-erkrankung
Endpunkte	Primärer Endpunkt: Änderung des Verkalkungsgrades im Bereich der Koronararterien, Hauptschlagader (im Brustbereich), Aorten- und Mitralklappe. Änderung der trabekulären und kortikalen Knochendichte im Brustwirbelsäulenbereich Sekundärer Endpunkt: Änderung der Serumkonzentration von Kalzium, Phosphat, Ca x P, iPTH
Behandlung	Mittlere Tagesdosis im ersten Behandlungsjahr: SH-Gruppe: 6,9 g (SA: 2,6), Ca-Gruppe: 4,3 g (SA: 1,7)
Untersuchung	EBCT mittels C-150-Scanner (GE-Imatron, San Francisco, Kalifornien, USA) am Beginn der Studie bei 108 Patienten Messung des vaskulären Verkalkungsgrad im Bereich der Koronararterien, Hauptschlagader (im Brustbereich), Aortenklappe, Mitralklappe unter Verwendung des Agatston-Score. Messung der Knochendichte im Bereich des kaudalsten (intakten) Brustwirbelkörpers (trabekulären Knochendichte: Zentrum des Wirbelkörpers; kortikale Knochendichte: Endplatte des Wirbelkörpers)

Fortsetzung Tabelle 30: Asmus et al. 2005

Ergebnisse	<p>Primärer Endpunkt Kardiovaskuläre Verkalkung: Nach einem Behandlungsjahr zeigt sich in der Ca-Gruppe ein Trend zu einer stärkeren Zunahme des Verkalkungsgrades im Bereich der Koronararterien als in der SH-Gruppe (Ca-Gruppe: 219 (SA: 732), SH-Gruppe: 14 (SA: 633), (p = 0,078) und im Bereich der Hauptschlagader (Ca-Gruppe: 602 (SA: 3126), SH-Gruppe: -702 (SA: 1614), (p = 0,006). Nach 2 Behandlungsjahren zeigt sich in der Ca-Gruppe eine hochsignifikante mittlere Zunahme des medianen vaskulären Verkalkungsgrades im Vergleich zu einer nicht-signifikanten medianen Zunahme in der SH-Gruppe: Im Bereich der Koronararterien: Ca-Gruppe: + 484; (p = 0,0001), SH-Gruppe: + 37; (p = 0,3118), (p = 0,0178 zwischen den Behandlungsgruppen) Im Bereich der Hauptschlagader: Ca-Gruppe: + 610, (p = 0,0003), SH-Gruppe: + 0 (p = 0,5966), (p = 0,0039 zwischen den Behandlungsgruppen).</p> <p>Subanalyse der medianen prozentuellen Veränderungen des Verkalkungsgrades bei Patienten mit einem Verkalkungsgrad < 30 zu Studienbeginn: Koronararterien: SH-Gruppe: 20 % (p = 0,1089), Ca-Gruppe: 83 % (p < 0,00010); (p = 0,0310 zwischen den Behandlungsgruppen). Hauptschlagader: SH-Gruppe: - 75 (p = 0,3755), Ca-Gruppe: 66 % (p < 0,0001); (p = 0,0125 zwischen den Behandlungsgruppen).</p> <p>Vertebrale Knochendichtemessung: Nach 2 Behandlungsjahren zeigt sich in der Ca-Gruppe ein signifikanter trabekulärer und tendenzieller kortikaler Knochendichteverlust und in der SH-Gruppe ein signifikanter trabekulärer Knochendichtezuwachs bei stabiler kortikaler Knochendichte. Mehr Patienten in der Ca-Gruppe als in der SH-Gruppe zeigen eine > 10 prozentige Abnahme der trabekulären Knochendichte (38 % versus 4 %, p = 0,0066) und der kortikalen Knochendichte (24 % versus 17 %, p = 0,7354). Es zeigt sich keine Korrelation zwischen den Veränderungen des arteriellen Verkalkungsgrades und der Knochendichte.</p>
------------	---

Ca = Kalzium. EBCT = Electron beam computed tomography, dt.: Elektronenstrahl-Computertomografie. iPTH = Intakes Parathyreoidhormon. K. A. = Keine Angaben. SA = Standardabweichung. SH = Sevelamer-Hydrochlorid.

Quelle: Asmus et al. 2005, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 31: Bewertung der Studienqualität von Studien zur Effektivität hinsichtlich Gefäßverkalkungen

Checkliste	Chertow et al. 2002	Chertow et al. 2003	Raggi et al. 2004	Asmus et al. 2005
Studiendesign klar und ausführlich beschrieben	Ja	Teilweise	Ja	Ja
Klare Beschreibung des Therapieverfahrens	Ja	Ja	Ja	Ja
Angaben zur Patientenselektion	Ja	Teilweise	Ja	Ja
Nachvollziehbare Interpretation der Daten	Ja	Ja	Ja	Ja
Angaben zur statistischen Auswertung	Ja	Ja	Ja	Ja
Klare Darstellung Patientenfluss/ Ein- und Ausschlusskriterien/ Patientencharakteristika	Teilweise	Teilweise	Ja	Ja
Diskussion designtypischer Biasformen	Ja	Ja	Ja	Ja
Generalisierbarkeit	Teilweise	Teilweise	Ja	Teilweise

Fortsetzung Tabelle 31: Bewertung der Studienqualität von Studien zur Effektivität hinsichtlich Gefäßverkalkungen

Checkliste	Block et al. 2005	Braun et al. 2004		
Studiendesign klar und ausführlich beschrieben	Ja	Ja		
Klare Beschreibung des Therapieverfahrens	Ja	Ja		
Angaben zur Patientenselektion	Ja	Ja		
Interpretation der Daten	Ja	Ja		
Angaben zur statistischen Auswertung	Ja	Ja		
Klare Darstellung Patientenfluss/ Ein- und Ausschlusskriterien/ Patientencharakteristika	Ja	Ja		
Diskussion designtypischer Biasformen	Ja	Ja		
Generalisierbarkeit	Teilweise	Teilweise		

7.5 Tabellen zu den ökonomischen Ergebnissen

Tabelle 32: Manns et al. 2004

A systematic review of sevelamer in ESRD and an analysis of its potential economic impact in Canada and the United States	
Ziel	Analyse des ökonomischen Einflusses von Sevelamer in den USA und in Kanada mittels systematischer Literatursuche und darauf basierender Budget-Auswirkungs-Analyse
Land/Region	Kanada und USA
Intervention	Behandlung von Dialysepatienten mit Sevelamer
Inkrementelle Kosten	Es werden die inkrementellen Kosten für Sevelamer in den USA und Kanada berechnet
Studiendesign	Querschnittanalyse (Cross-Sectional-Analysis)
Ergebnisparameter	Kosten pro Patient und Gesamtkosten für Sevelamer in den USA und Kanada
Umfasster Zeitraum	Kosten pro Jahr, basierend auf Kosten von 2001 und Patientendaten von 2002
Population	K/DOQI erfüllende Dialysepatienten
Perspektive	Öffentliches kanadisches Gesundheitssystem
Datenquelle(n)	2001 Drug Topic RedBook, K/DOQI Guidelines, Calgary Health Region, United States dialysis cohort
Auftraggeber/Sponsor	Die Autoren waren unterstützt durch CIHR New Investigator Award, Kidney Foundation of Canada Fellowship, Clinical Investigator Programm, University of British Columbia, Alberta Heritage Foundation und Dialysis Clinic Inc.
Eingeschlossene Kosten	Arzneimittelkosten für Sevelamer
Diskontrate	Keine Diskontierung, Betrachtungszeitraum ein Jahr
Sensitivitätsanalyse	Eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Dosis von Sevelamer wurde durchgeführt.

Fortsetzung Tabelle 32: Manns et al. 2004

Ergebnisse	Kanada	USA
Patientenanzahl in Kohorte	499	2.000
Infrage kommende Patienten für Sevelamer	256 (51 %)	1.280 (64 %)
Kosten für Sevelamer pro Patient*	3.644 USD	3.644 USD
Gesamtkosten für Sevelamer pro Land	26.000.000 USD	781.000.000 USD
Diskussion (Autoren)	Um die zusätzlichen Kosten für Sevelamer auszugleichen, müsste die Behandlung mit dem Präparat die Anzahl der in Kanada stationär aufgenommenen Patienten um 45 % reduzieren. In den USA müsste die Reduktion wesentlich größer sein.	

K/DOQI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, dt.: Initiative für Ergebnisqualität in Nierenerkrankungen. USA = United States of America dt.: Vereinigte Staaten von Amerika. USD = Amerikanischer Dollar.

* Die Kosten pro Patient wurden für die USA berechnet und für Kanada adaptiert.

Quelle: Manns et al. 2004, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 33: Manns et al. 2006

Sevelamer in patients with end-stage renal disease: a systematic review and economic evaluation	
Ziel	Eine ökonomische Bewertung von Sevelamer in den USA und Kanada mittels systematischer Literatursuche und darauf basierender Budget-Auswirkungs-Analyse (I) und Kosten-Nutzwert-Analyse (II, siehe Manns et al. 2007)
Land/Region	Kanada
Intervention	Behandlung von Dialysepatienten mit Sevelamer (I), Behandlung von Sevelamer oder Kalziumkarbonat (II)
Inkrementelle Kosten	Es werden die inkrementellen Kosten der verschiedenen Behandlungsszenarien für ein Jahr (I) bzw. am Ende jedes Zyklus berechnet (II)
Studiendesign	Querschnittsanalyse (Cross-Sectional-Analysis) (I), Modellrechnung für eine Kosten-Nutzen-Analyse, ein Spezialfall der Kosten-Effektivitäts-Analyse (Markov-Modell) (II)
Ergebnisparameter	Kosten pro Patient und Gesamtkosten für Sevelamer sowie Budgetauswirkung (I), Kosten und Nutzwerte der jeweiligen Behandlung. Kosten pro QALY für Sevelamer versus Kalziumkarbonat (II)
Umfasster Zeitraum	Kosten pro Jahr (I), Lebensdauer-Modell (II)
Population	Dialysepatienten >18 Jahre
Perspektive	Öffentliches kanadisches Gesundheitssystem
Datenquelle(n)	2001 Drug Topic RedBook, K/DOQI Guidelines, Calgary Health Region, Dialysis Clinical Outcomes Revisited, Canadian Organ Replacement Registry
Auftraggeber/Sponsor	Keine Angabe
Inkludierte Kosten	Arzneimittelkosten für Sevelamer, potenzielle stationäre Einsparungen und inkrementelle Kosten für zusätzlich gerettete Leben (I), direkte Kosten für Arzneimittel, stationäre Behandlung und assoziierte Gesundheitskosten (Dialyse, Transplantation, dauerhafte Therapie für Dialyse und Transplantation)
Diskontrate	Keine Diskontierung, da Betrachtungszeitraum < 1 Jahr (I), Kosten und Nutzen wurden mit einer Rate von 0 %, 3 % und 5 % diskontiert (II)
Sensitivitätsanalyse	Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Dosis von Sevelamer (I) und von Wirksamkeit, Kosten und Nutzwerten wurden durchgeführt (II)

Fortsetzung Tabelle 33: Manns et al. 2006

Ergebnisse* **	Strategie	Inkrementelle Arzneimittelkosten	Potenzielle stationäre Einsparungen	Inkrementelle Kosten für zusätzlich gerettete Leben	Gesamter Budgeteinfluss
	Alle Dialysepatienten (17.116)	70.620.616	13.501.825	87.570.450	144.689.241
	Alle Dialysepatienten >65 Jahre (8.741)	36.065.366	25.757.617	112.415.903	122.723.652
	Patienten geeignet für Sevelamer (K/DOQI) (8.730)	36.016.514	6.885.931	44.660.930	73.791.513
Diskussion (Autoren)	Es kann keine klinische Überlegenheit von Sevelamer im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern festgestellt werden. Die Kosten pro QALY übersteigen den Wert, den ein Entscheidungsträger bezahlen würde. Auch bei der Annahme von klinischer Überlegenheit von Sevelamer bleiben die Ergebnisse unbefriedigend.				

K/DOQI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, dt.: Initiative für Ergebnisqualität in Nierenerkrankungen. QALY = Quality adjusted life year, dt.: qualitätsbereinigtes Lebensjahr.

* Ergebnisse der Kosten-Nutzwert-Analyse (II) siehe Manns et al. 2007.

** Kosten in kanadischen Dollar.

Quelle: Manns et al. 2006, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 34: Manns et al. 2007

Economic evaluation of sevelamer in patients with end-stage renal disease	
Ziel	Das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Sevelamer im Vergleich zu CaK zu zeigen
Land/Region	Kanada (mit Adaption für USA)
Intervention	Verabreichung von Sevelamer oder CaK. Um verschiedene Szenarien zu prüfen, wurden vier Modelle getestet: Modell 1: Konstantes Mortalitätsrisiko für Sevelamer Modell 2: Todes- und Hospitalisierungsrisiko für Sevelamer und Kalziumkarbonat äquivalent Modell 3: Änderung des Mortalitätsrisikos für Sevelamer nach jeweils zwei Jahren Modell 4: Unterschiedliches Mortalitätsrisiko für Sevelamer-Patienten < 65 Jahre oder > 65 Jahre
Inkrementelle Kosten	Es werden die inkrementellen Kosten der verschiedenen Behandlungsszenarien am Ende jedes Zyklus berechnet.
Studiendesign	Modellrechnung für eine Kosten-Nutzwert-Analyse, ein Spezialfall der Kosten-Effektivitäts-Analyse (Markov-Modell)
Ergebnisparameter	Kosten und Nutzwerte der jeweiligen Behandlung. Kosten pro QALY für Sevelamer versus CaK
Umfasster Zeitraum	Lebensdauer-Modell
Population	Dialysepatienten >18 Jahre
Perspektive	Öffentliches kanadisches bzw. US-amerikanisches Gesundheitssystem
Datenquelle(n)	DCOR, CORR
Auftraggeber/Sponsor	CADTH
Eingeschlossene Kosten	Direkte Kosten für Arzneimittel, stationäre Behandlung und assoziierte Gesundheitskosten (Dialyse, Transplantation, dauerhafte Therapie für Dialyse und Transplantation)
Diskontrate	Kosten und Nutzen wurden mit einer Rate von 0 %, 3 % und 5 % diskontiert
Sensitivitätsanalyse	Eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Wirksamkeit, Kosten und Nutzwerten wurde durchgeführt.

Fortsetzung Tabelle 34: Manns et al. 2007

Ergebnisse*		Strategie	Kosten	Marginalkosten	Effektivität (QALY)	Marginal Effektivität (QALY)	Inkrem. Kosten pro QALY
	Modell 1	CaK Sev.	374.000 407.000	33.000	4,33 4,54	0,21	157.500
	Modell 2	CaK Sev.	374.000 391.000	17.000	4,33 4,33	0,00	Sev. dominiert
	Modell 3	CaK Sev.	374.000 437.000	64.000	4,33 4,83	0,50	127.000
	Modell 4	CaK Sev.	374.000 401.000	27.000	4,33 4,43	0,097	278.100
Diskussion (Autoren)	Auch bei Annahme eines klinischen Vorteils von Sevelamer, übersteigen die Kosten pro QALY die Kosten-Effektivitäts-Grenze. Auch als hohe Kosten für Dialyse und Nierentransplantation außer Acht gelassen wurden, blieben die Ergebnisse unbefriedigend. Für die Altersgruppe der über 65-Jährigen sollten weitere Studien durchgeführt werden, da die Kosten pro QALY sehr hoch und die klinische Effektivität ungewiss ist.						

CADTH = Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CORR = Canadian Organ Replacement Registry. DCOR = Dialysis Clinical Outcomes Revisited. CaK = Kalziumkarbonat. QALY = Quality adjusted life year, dt.: qualitätsbereinigtes Lebensjahr. Sev. = Sevelamer. USA = United State of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika.

* Kosten in kanadischen Dollar.

Quelle: Manns et al. 2007, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 35: Huybrechts et al. 2005

Health and economic consequences of sevelamer use for hyperphosphatemia in patients on hemodialysis	
Ziel	Das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Sevelamer im Vergleich zu Kalziumkarbonat und -azetat zu zeigen
Land/Region	USA
Intervention	Es werden drei Szenarios betrachtet: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Sevelamer • Behandlung mit Kalziumkarbonat • Behandlung mit Kalziumazetat Die verglichenen Strategien lauten Sevelamer versus Kalziumkarbonat und Sevelamer versus Kalziumazetat
Inkrementelle Kosten	Es werden die inkrementellen Kosten der verschiedenen Behandlungsszenarien am Ende jedes Zyklus berechnet.
Studiendesign	Modellrechnung für eine Kosten-Effektivitäts-Analyse (diskrete Event-Simulation)
Ergebnisparameter	Kosten und Nutzwerte der jeweiligen Behandlung. Kosten pro gewonnenem Lebensjahr und verhindertem kardiovaskulären Zwischenfall für Sevelamer versus Kalziumkarbonat und Kalziumazetat (Sensitivitätsanalyse)
Umfasster Zeitraum	Simulationszeitraum pro Patient maximal 13 Jahre
Population	Dialysepatienten zwischen 40 bis 67 Jahren
Perspektive	Ein Geldgeber für das gesamte US-amerikanische Gesundheitssystem
Datenquelle(n)	TTG
Auftraggeber/Sponsor	Genzyme Corporation (Renagel)
Eingeschlossene Kosten	Direkte Kosten für Arzneimittel, stationäre Behandlung und nachfolgende Behandlungen (stationäre Rehabilitation und Hauskrankenpflege). Keine Dialyse.
Diskontrate	Kosten und Nutzen wurden mit einer Rate von 3 % diskontiert

Fortsetzung Tabelle 35: Huybrechts et al. 2005

Sensitivitätsanalyse	Eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Wirksamkeit, Kosten und Nutzwerten wurde durchgeführt.	
Ergebnisse	Kalziumazetat versus Sevelamer	
	Inkrementelle Kosten pro gewonnenem Lebensjahr (USD)	2.219
	Inkrementelle Kosten pro verhindertem kardiovaskulären Zwischenfall (USD)	4.448
	Kalzium Karbonat versus Sevelamer	
	Inkrementelle Kosten pro gewonnenem Lebensjahr (USD)	1.107
	Inkrementelle Kosten pro verhindertem kardiovaskulären Zwischenfall (USD)	2.262
	Als Schwachstelle des Modells wird von den Autoren angegeben, dass die Wirksamkeitsdaten zu Sevelamer nur für ein Jahr vorliegen. Die Zahlen für die Folgejahre wurden daraus abgeleitet. Klinische Evidenz ist nicht gegeben.	
Diskussion (Autoren)	Sevelamer stellt eine erstrebenswerte Lösung bei der Behandlung von Hyperphosphatämie dar und liefert gute Ergebnisse für das eingesetzte Geld im einjährigen Betrachtungszeitraum.	

TTG = Treat-to-goal. USD = Amerikanischer Dollar.

Quelle: Huybrechts et al. 2005, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 36: Brennan et al. 2007

The cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease	
Ziel	Das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Lanthankarbonat im Vergleich zu Kalziumkarbonat zu zeigen
Land/Region	Großbritannien
Intervention	Es werden zwei Strategien definiert: Strategie 1: Patienten werden ausschließlich mit Kalziumkarbonat behandelt Strategie 2: Patienten werden mit Lanthankarbonat behandelt. Verliert die bisherige, erfolgreiche Behandlung mit Lanthankarbonat an Wirkung, erfolgt die weitere Behandlung mit Kalziumkarbonat
Inkrementelle Kosten	Es werden die inkrementellen Kosten der verschiedenen Behandlungsszenarien am Ende jedes Zyklus berechnet.
Studiendesign	Modellrechnung für eine Kosten-Effektivitäts-Analyse (Pathway-Modell)
Ergebnisparameter	Kosten und Nutzwerte der jeweiligen Behandlung. Kosten pro QALY und Kosten pro gewonnenem Lebensjahr Strategie 1 versus Strategie 2
Umfasster Zeitraum	Lebensdauer Modell mit Präsentation der Ergebnisse für 2, 5 und zehn Jahre, sowie die Gesamtlebenszeit
Population	Dialysepatienten ohne weitere Angabe von Charakteristika. Außerdem wurden drei Untergruppen gebildet, die anhand unterschiedlicher Phosphatlevels unterteilt werden.
Perspektive	Öffentliches britisches Gesundheitssystem
Datenquelle(n)	NHS, Phase-III-Studie (Hutchison et al.), Harvard Catalog of Preference Scores
Auftraggeber/Sponsor	Shire Pharmaceuticals Group (Fosrenol)
Inkludierte Kosten	Direkte Kosten für Arzneimittel
Diskontrate	Kosten und Nutzen wurden mit einer Rate von 3,5 % diskontiert
Sensitivitätsanalyse	Eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich Wirksamkeit, Kosten und Nutzwerten wurde durchgeführt.

Fortsetzung Tabelle 36: Brennan et al. 2007

Ergebnisse	Kosten pro QALY (in GBP)	Strategie 2 (Lanthankarbonat; wenn nicht wirksam, dann Kalziumkarbonat) versus Strategie 1 (Kalziumkarbonat)	
		Lebenszeit	25.033
		2 Jahre	105.521
		5 Jahre	45.389
	Kosten pro gewonnenem Lebensjahr (in GBP)	10 Jahre	31.015
		Lebenszeit	14.906
		2 Jahre	60.771
		5 Jahre	26.847
10 Jahre	18.434		
	Diskussion (Autoren)		
	Für die Lebensdaueranalyse ist Lanthankarbonat im Vergleich mit Kalziumkarbonat kosteneffektiv. Die Analyse der drei Altersgruppen zeigt, dass Lanthankarbonat bei Patienten mit erhöhtem Phosphatlevel mehr QALY generiert.		

GBP = Britisches Pfund. QALY = Quality adjusted life year, dt.: qualitätsbereinigtes Lebensjahr.

Quelle: Brennan et al. 2007, GÖG-eigene Darstellung

Tabelle 37: Tabelle zur Qualitätsbewertung für die ökonomischen Studien

10-Punkte-Checkliste (Drummond et al. ²⁸)	Manns et al. 2004	Manns et al. 2006	Manns et al. 2007	Huybrechts et al. 2005	Brennan et al. 2007
1	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
2	Tw., n. z.	Ja	Ja	Ja	Ja
3	Ja	Ja	Ja	Tw.*	Ja
4	Ja	Ja	Ja	Tw.	Ja
5	Ja	Ja	Ja	Tw.	Tw.
6	Ja	Ja	Ja	Tw.	Ja
7	N. z.	Ja	Ja	Ja	Ja
8	N. z.	Ja	Ja	Ja	Ja
9	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
10	Tw.	Ja	Tw.	Tw.	Tw.

Tw. = Teilweise. n. z. = Nicht zutreffend.

* Die Wirksamkeit wurde begründet, die Begründung basiert jedoch auf fragwürdigen Quellen.

Quelle: GÖG-eigene Darstellung

8 Ausgeschlossene Literatur

Tabelle38: In der Zweitselektion ausgeschlossene Literatur, nach Ausschlussgrund sortiert

Autoren	Ausschlussgrund
Finn et al. 2005, Lacour et al. 2007	A3 Duplikate
Delmez et al. 2007, Finn et al. 2006, Finn et al. 2003, Finn et al. 2005, Finn et al. 2004, Hutchison et al. 2003, Hutchison et al. 2006, Joy et al. 2003, Koiwa et al. 2005, Koiwa et al. 2005, Kurihara et al. 2005, Liu et al. 2006, Meida Filho et al. 2000	A4a Endpunkte ausschließlich biochem. Parameter, kein Vergleich
Babarykin et al. 2004, Fourtounas et al. 2006	A5 Andere Interventionsform
Budoff et al. 2008, Collins et al. 2000, Hutchison et al. 2004, Huybrechts et al. 2005, Klarenbach 2007, Kroeker et al. 2003, Lacour et al. 2005, London 2003, Lorenzo et al. 2006, Mahdavi et al. 2003, Mai et al. 2002, Manley et al. 2005, Manley et al. 2003, Mansour et al. 2008, Minguela et al. 2004, Moe et al. 2005, Nissenson 2004, Pieper et al. 2006, Pieper et al. 2004, Raggi 2002, Spiegel et al. 2007, Sprague et al. 2001, Williams 2006, Yumita 2005	A6 Andere Fragestellung/Studien unter Kindern und/oder Jugendlichen
McIntyre et al. 2002, Othmane et al. 2007, Pennick et al. 2006, Sturtevant et al. 2004	A9 Fallzahl ≤ 30
Block et al. 2003, Bommer et al. 2002, Brennan et al. 2007, Burke et al. 2003, Cangialose et al. 2003, Freemont et al. 2004, Hutchison et al. 2005, Locatelli et al. 2005, Maddalena et al. 2006, N. N 2000, N. N. 2002, N. N. 2003, N. N. 2005, N. N. 2006, N. N. 2006, N. N. 2007, N. N. 2007, Parreira et al. 2006, Piecha et al. 2002, Porter 2006, Qunibi et al. 2005, Torres et al. 2003	A10 Abstracts ohne Publikation, Kongresspräsentationen, Poster, Kommentare, Letters etc.
Tsuruta et al. 2005	A12 Nicht-passendes Studiendesign
Plone et al. 2002	A13 Studien mit nichthumanmedizinischem Themenschwerpunkt

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.