

# Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse

## Effectiveness and cost-efficiency of phosphate binders in hemodialysis

### 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.

Barbara Fröschl<sup>1</sup>  
Sophie Brunner-Ziegler<sup>1</sup>  
Cora Hiebinger<sup>1</sup>  
Alice Wimmer<sup>1</sup>  
Johannes Zsifkovits<sup>1</sup>

1. Gesundheit Österreich GmbH,  
Geschäftsbereich ÖBIG,  
Wien, Österreich

## 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.

**Keywords:** mortality, cardiovascular risk, bone metabolism, calcium-based phosphate binder, sevelamer-hydrochloride, end stage renal disease.

## 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 Parathyreoidhormon 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.

**Schlüsselwörter:** Mortalität, kardiovaskuläres Risiko, Knochenstoffwechsel, kalziumhaltige Phosphatbinder, Sevelamer-Hydrochlorid, terminale Niereninsuffizienz.

## Executive Summary

### 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.

### 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. Calcimimetics 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 calcimimetics 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.

### 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?

### 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. 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 deducted 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 acetate 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 acetate 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 re-

ceiving 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.

## 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, hypertension 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.

## 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.

## Kurzfassung

### 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.

### 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 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 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 Hyperparathyroidismus 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 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. 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 Kalziummimetikum, für die Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus zugelassen. Kalziummimetika 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 Kalziummimetika 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-Hydro-

chlorid (Renage<sup>®</sup>) ist ein kalzium- und aluminiumfreier Phosphatbinder, der seit 2000 auf dem deutschen Markt ist, LK (Fosrenol<sup>®</sup>) ist ein metallhaltiger Phosphatbinder und wurde 2006 in der Europäischen Union (EU) zugelassen.

### 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. 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.

### 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 gastro-intestinalen 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.

## 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.

## 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.

**Korrespondenzadresse:**

Barbara Fröschl  
Gesundheit Österreich GmbH, Geschäftsbereich ÖBIG,  
Stubenring 6, Wien, Tel.: +43-1-51561 150  
froeschl@goeg.at

**Bitte zitieren als**

Fröschl B, Brunner-Ziegler S, Hiebinger C, Wimmer A, Zsifkovits J. Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse. *GMS Health Technol Assess.* 2009;5:Doc08.

**Artikel online frei zugänglich unter**

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2009-5/hta000070.shtml>

**Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:**

[http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta236\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta236_bericht_de.pdf)

**Copyright**

©2009 Fröschl et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.