

HTA-Bericht

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

Antioxidative vitamines for prevention of cardiovascular disease for patients after renal transplantation and patients with chronic renal failure

Petra Schnell-Inderst^{1*}, Beate Kossmann², Michael Fischereeder³, Volker Krauss⁴, Jürgen Wasem¹

¹Alfried Krupp von Bohlen und Halbach, Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen, Campus Essen, Deutschland

²CAREM GmbH, Sauerlach, Deutschland

³Med. Poliklinik Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland

⁴Kardiologie, Med. Poliklinik Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland

GMS Health Technol Assess 2006;2:Doc14

vorläufiges PDF

Der vollständige HTA-Bericht steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:
http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta135_bericht_de.pdf

Abstract

Introduction

The mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure is much higher than in the general population. In particular, patients with chronic renal failure with replacement therapies (dialysis patients and patients with renal transplantation) show both increased traditional risk factors and risk factors due to the dysfunction of the renal system. In combination with necessary medication for renal insufficiency oxidative stress is elevated. Progression of atherosclerosis is promoted due to increased oxidation of lipids and endothelium damage. This link between lipid oxidation and arterogenesis provides the rationale for the supposed beneficial effect of supplementation with antioxidative vitamins (vitamin A, C and E). Such an effect could not be demonstrated for patients with a history of cardiovascular disease and without kidney diseases. However, in high risk patients with chronic renal failure and renal replacement therapies this could be different.

*Korrespondenzadresse: Dr. rer. medic. Petra Schnell-Inderst, Lehrstuhl für Medizinmanagement, Universität Duisburg-Essen, Fachbereich Wirtschaftswissenschaften, Schützenbahn 70, 45117 Essen, Tel. 089-21031939, eMail: inderst@lrz.uni-muenchen.de

Objectives

The objective of this systematic literature review was to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of supplementation with antioxidative vitamins A, C or E to reduce cardiovascular events in patients with chronic kidney diseases, dialysis-requiring patients and patients after a renal transplantation with or without cardiovascular diseases.

Methods

A systematic literature review was conducted with documented search and selection of the literature, using a priori defined inclusion and exclusion criteria as well as a documented extraction and assessment of the literature according to the methods of evidence-based medicine.

Results

21 publications met the inclusion criteria for the evaluation of clinical effectiveness. No study could be identified for the economic evaluation. Two studies (four publications) analysed the effect of oral supplementation on the secondary prevention of clinical cardiovascular endpoints. Studies analysing the effect on patients without a history of cardiovascular disease could not be identified. 17 studies analysed the effect of oral supplementation or infusion with antioxidative vitamins or the supplementation with dialysis membranes coated with vitamin E on intermediate outcomes like oxidative stress or vessel parameters.

The two randomized clinical trials analysing the effect of orally supplemented vitamin E on clinical endpoints in patients with mild-to-moderate renal insufficiency and for haemodialysis patients respectively reported different results. After 4.5 years supplementation with a daily dose of 400 IU vitamin E renal insufficiency patients showed neither a beneficial nor a harmful effect on a combined event rate of myocardial infarction, stroke or death by cardiovascular causes. The second study reported a 50% risk reduction (RR=0.46, 95%-KI: 0.27-0.78, p=0.014) on the combined event rate of fatal myocardial infarction, nonfatal myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease or unstable angina pectoris in the study arm with vitamin E-Supplementation of 800 IU daily.

In 16 of 17 studies with intermediate endpoints the supplementation with vitamins was associated with a change of one or several of the examined endpoints in the expected direction. This means that the concentrations of the markers for oxidative stress decreased in the Vitamin E-group, the progression of aortic calcification (only one study) was reduced, the intima media thickness decreased and the lipid profile improved. No studies regarding costs or cost-effectiveness were identified.

Discussion

A possible explanation for the different results in the two studies with clinical endpoints may be due to the different study populations with different risk profiles, to different dosage during the intervention or to variation by chance. Due to the absence of clinically meaningful endpoints, the relevance of studies analysing the effect of antioxidative vitamins on intermediate endpoints like oxidative stress markers is basically limited to show single intermediate steps of the postulated biological effect mechanisms by which a potentially preventive effect could possibly be mediated. The mainly unsatisfactory planning and reporting quality of the 17 identified studies and a possible "publication bias" are further limitations.

Conclusion

The available evidence is not sufficient to support or to reject an effect of antioxidative vitamins on secondary prevention for cardiovascular disease for patients with chronic renal insufficiency or renal replacement therapy. There is a lack of randomized, placebo-controlled studies with a sufficient number of cases and clinical endpoints of cardiovascular disease, on the effect of antioxidative vitamins either orally applied or given by vitamin E-modified dialysers.

No data are available about supplementation with antioxidative vitamins for primary prevention of cardiovascular disease. Therefore the current evidence does not allow to draw conclusions concerning this subject either. As opposed to patients with a history of cardiovascular disease without kidney diseases where there is enough evidence to exclude a beneficial effect on secondary prevention of

cardiovascular disease for patients with chronic renal insufficiency and renal replacement therapy this question remains unanswered. Conclusions about costs and cost-effectiveness also cannot be drawn.

Zusammenfassung

Einleitung

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

Fragestellung

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

Methodik

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

Ergebnisse

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

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

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

Zur Wirtschaftlichkeit liegen keine Ergebnisse aus Studien vor.

Diskussion

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

Schlussfolgerung

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

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

Zur Wirtschaftlichkeit können keine Aussagen gemacht werden.

Schlüsselwörter: Antioxidanzien, kardiovaskuläre Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Nierentransplantation, Prävention, Therapie

Executive Summary

1. Introduction

The mortality from cardiovascular disease (CVD) in renal allograft recipients is two to five times higher than in the general population. For haemodialysis patients this rate is even higher: The CVD-mortality is increased by five to 20 times. Apart from the classical risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, hyper- and dyslipidemia, these patients have elevated markers of oxidative stress like patients with end-stage renal diseases without renal replacement therapy.

In renal allograft recipients, oxidative stress is caused by the immunosuppressive therapy, for haemodialysis patients the dialysis itself produces reactive oxygen species (ROS), which lead to an imbalance of the antioxidative system.

Furthermore in all groups of patients renal insufficiency causes an overloading with urinary metabolites which together with a decreased number of erythrocytes results in an excess of ROS. Oxidative stress is causally involved in the pathogenesis of cardiovascular disease by damaging macromolecules such as lipids, proteins and the DNA. Antioxidative vitamins (vitamin A, C and E), which must be supplied with the food, reduce the production of reactive species and membrane lipid peroxidation in renal insufficiency patients and the general population as well. In the last years, a large number of studies including randomized controlled trials were conducted regarding a potential primary or secondary prevention effect in the general population. However, no metaanalysis of these studies yielded a beneficial or adverse effect of antioxidative vitamin supplementation on cardiovascular disease. Due to the high levels of oxidative stress in patients with chronic renal insufficiency, in patients with renal replacement therapy or with renal transplantation, this could be different. Therefore the purpose of this report is to analyse the effectiveness of antioxidative vitamins for the prevention of cardiovascular disease in these patients.

2. Objectives

To evaluate clinical effectiveness the following questions will be analysed:

1. Can the supplementation with antioxidative vitamins A, C or E in patients without a history of cardiovascular disease and who are renal transplant recipients or suffer from chronic renal insufficiency or from diabetic nephropathy, reduce the risk of cardiovascular morbidity and mortality (effectiveness in primary prevention)?
2. Can the supplementation with antioxidative vitamins A, C or E in patients with a history of cardiovascular disease and who are renal transplant recipients or suffer from chronic renal insufficiency or from diabetic nephropathy, reduce the risk of cardiovascular morbidity and mortality (effectiveness in secondary prevention)?
3. How large is the risk reduction and the proportion of prevented events, provided there is evidence for a beneficial effect of antioxidative vitamins in primary or secondary prevention?
4. At what dosage and in which kind of application antioxidative vitamins either alone or in combination were effective in primary or secondary prevention, provided there is evidence for a beneficial effect?
5. The level of oxidative stress is elevated in patients after renal transplantation, in patients with renal insufficiency or diabetic nephropathy and is regarded as a factor which increases cardiovascular risk. Can supplementation with antioxidative vitamins A, C or E reduce oxidative stress measured by biomarkers in these subgroups of patients?

The purpose of the economic evaluation is to systematically review economic aspects and the evidence for cost-effectiveness of supplementation with antioxidative vitamins for reduction of cardiovascular events. In particular, the following questions are examined:

1. What are the costs of a supplementation with antioxidative vitamins per patient?
2. What are the incremental net costs for an intervention with antioxidative vitamins (costs of the intervention minus savings by avoided cardiovascular events) per event-free survival gained compared to no intervention? An event is defined as a cardiovascular event that is meaningful to patients or a combination of several cardiovascular events.

3. Clinical evaluation

3.1 Methods

3.1.1 Inclusion criteria for the evaluation of clinical effectiveness

All primary studies meeting the following criteria concerning study population, interventions and reference interventions, outcomes and study types were included:

Study population: Patients after renal transplantation, haemodialysis patients, not dialysis-requiring patients with chronic renal failure, patients with diabetic nephropathy. Both patients with and without history of cardiovascular disease shall be included.

Interventions and reference interventions: Vitamin A, C, E alone or combined with defined dosage and vitamin E-coated dialysers for haemodialysis patients. Either placebos or a dialyser without vitamin E-coating, whose biocompatibility is similar to the vitamin E-coated dialyser will be accepted as reference technologies.

Outcomes: clinical endpoints of cardiovascular disease with a minimum follow-up of six months, intermediate outcomes such as oxidative stress or preliminary stages of cardiovascular disease without any restriction to the length of the follow-up period.

Study types: randomized controlled clinical trials, not-randomized controlled intervention studies with parallel control groups, prospective observational studies with parallel control groups.

3.1.2 Literature search

The literature search was performed in the electronic data bases of the DIMDI. The electronic searches covered the period from 1995 to 4th of April 2005.

The search for HTA reports, systematic reviews and health-economic evaluations was conducted without a temporal limitation in the data bases of the Cochrane library CDSR, NHS CRD DARE, the internationally Agency for Health Technology Assessment NHS CRD HTA, the National Health Service

in Great Britain NHS EED, the HTA database of the German Agency for Health Technology Assessment at the German Institute of Medical Documentation and Information and the IHTA data base.

3.1.3 Selection, assessment and extraction of the literature

The inclusion and exclusion criteria defined above were used to pre-select articles screening titles and abstracts primarily thematically, and to order a full text version of articles that might meet the inclusion criteria. Whether they were included was decided independently by two co-workers. All selection steps are documented in form of reference lists at the DIMDI. The reasons for exclusion of articles ordered in a full text version are reported.

Standardized check lists were used to assess the quality of the included articles. Data were extracted using extraction tables and forms, which were developed before the evaluation.

3.1.4 Synthesis of information

The included studies were arranged according to the type of intervention (oral vitamin supplementation or infusion and dialysis with vitamin E-coated dialyzer), described and their study quality was assessed. A qualitative synthesis of the information was shown in evidence tables.

3.2 Results

3.2.1 Results of the literature search

The literature search of the DIMDI in the electronic data bases retrieved 1213 hits in case of the search strategy for the evaluation of clinical effectiveness and 624 hits in case of the search strategy for the economic evaluation. The literature search in the Cochrane data base and the HTA data bases retrieved 113 hits. 21 publications met the inclusion criteria for the evaluation of clinical effectiveness. No suitable study for the economic evaluation was identified. The effect of oral supplementation or infusion of antioxidative vitamins was investigated in seven studies. The effect of vitamin E-coated dialysers in haemodialysis patients was examined in twelve studies. Two publications were used for the information on the study design of one of the included randomized clinical trials.

3.2.2 Antioxidative vitamins for primary prevention of clinical cardiovascular endpoints

Studies in populations without a history of cardiovascular disease examining clinical endpoints, such as cardiovascular morbidity or mortality could not be identified.

3.2.3 Antioxidative vitamins for secondary prevention of clinical cardiovascular endpoints

Two randomized, placebo-controlled trials analysing this question could be identified. The SPACE study of Boaz et al. 2000 [1] reported a beneficial effect on the combined event rate of fatal and non-fatal myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease and unstable angina of orally given vitamin E of 800 IU per day in haemodialysis patients (n=196) after a median follow up of 1.4 years (519 days) in comparison to the placebo group (RR=0.46, 95%-KI: 0.27-0.78, p=0.014). The second publication addressing this question is a post-hoc analysis of the subgroup of patients with mild-to-moderate renal insufficiency of the HOPE study (n=993). Patients in the intervention arm received a daily dose of 400 IU vitamin E. No statistically significant and clinically relevant effect on the combined event rate of cardiac deaths, non-fatal myocardial infarction and stroke was observed after a median follow-up of 4.5 years.

The methodological quality of these studies was good. They were double blinded, randomized multi-center trials with concealed assignment of treatment and good quality of design and conduct of the study.

3.2.4 The effect of anti-oxidative vitamins on intermediate outcomes

17 studies were identified, which examined either the effect of oral vitamin E- or vitamin C-supplementation, or intravenous vitamin C-infusion (six publications) or the effect of vitamin E-coated dialyzers (twelve publications, one of it in both categories) on biomarkers of oxidative stress or on risk factors for cardiovascular disease or on changes in vessel parameters.

In 16 of 17 studies with intermediate endpoints the supplementation with vitamins was associated with a change of one or several of the examined outcomes in the expected direction. This means that the

concentrations of the markers for oxidative stress decreased in the Vitamin E group, the progression of aortic calcification (only one study) was reduced, the intima-media thickness decreased and the lipid profile improved.

For a majority of the studies stochastic uncertainty of the estimate was considered by using hypothesis tests only for pre-post comparisons within the study arms, but not for the more relevant comparison between intervention and control group.

The methodological quality of the 17 studies is very limited. Hence, the results probably are biased by a different distribution of known and unknown confounding factors in intervention and control group respectively. Due to bad planning and reporting quality of the studies, it can hardly be estimated whether representative samples of clinical populations were examined.

3.3 Discussion

Only two studies could be identified analysing clinical endpoints of cardiovascular disease meaningful to patients. Both studies reported different results. The different results may be due to study populations with different risk profiles, to different dosage during the intervention or to variation by chance.

Due to the research results of the last ten years it can be assumed as sufficiently confirmed that for study populations with a history of cardiovascular disease and without or only a small proportion of patients with chronic kidney diseases vitamin E-supplementation do not show beneficial effects. This does not apply to patients with chronic renal failure.

Due to the absence of clinically meaningful endpoints, the relevance of studies analysing the effect of antioxidative vitamins on intermediate endpoints like oxidative stress markers is basically limited to show single intermediate steps of the postulated biological effect mechanisms by which a potentially beneficial effect could possibly be mediated. In 17 studies with intermediate endpoints supplementation with vitamins was associated with a change of one or several of the examined endpoints in the expected direction, such as a decrease in concentrations of biomarkers for oxidative stress, an improvement of the lipid profile, a reduced progression of aortic calcification or decrease of intima-media thickness. According to the unsatisfactory planning and reporting quality of these studies, it cannot be excluded that the reported effect estimators are biased by differences between intervention and control group.

4. Economic evaluation

4.1 Methods

The same inclusion criteria for study population and type of intervention are applied for the economic evaluation. Outcomes however are limited to clinically meaningful endpoints. As types of economic evaluation were included: cost studies, cost-minimization analyses, cost-consequence analyses, cost-effectiveness analyses, cost-utility analyses and cost-benefit analyses. Literature search and selection of the studies were performed analogous to clinical evaluation. Study quality was assessed using a standardized catalogue of criteria for health-economic evaluations. Data were extracted to standardized forms developed before evaluation.

4.2 Results

No health-economic study corresponding to the inclusion criteria was identified in the literature search. Hence, results about costs and cost-effectiveness of prevention of cardiovascular disease by antioxidative vitamins for patients after renal transplantation, haemodialysis patients or patients with chronic renal insufficiency are not available.

4.3 Discussion

The question of clinical effectiveness has to be clarified before the cost-effectiveness of primary or secondary prevention of cardiovascular disease by antioxidative vitamin supplementation can be examined.

5. Conclusion

The available evidence is not sufficient to support or to reject an effect of anti-oxidative vitamins on secondary prevention for cardiovascular disease for patients with chronic renal insufficiency or renal replacement therapy. There is a lack of randomized, placebo-controlled studies with a sufficient number of cases and clinical endpoints of cardiovascular disease, on the effect of antioxidative vitamins either orally applied or given by vitamin E-modified dialysers.

No data are available about supplementation with antioxidative vitamins for primary prevention of cardiovascular disease. Therefore the current evidence does not allow drawing conclusions concerning this subject either. For patients with a history of cardiovascular disease and without kidney diseases there is enough evidence to exclude a beneficial effect on secondary prevention of cardiovascular disease. For patients with chronic renal insufficiency and renal replacement therapy this question is still unsettled.

Kurzfassung

1. Einleitung

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

2. Fragestellung

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

1. Kann der Einsatz der antioxidativen Vitamine A, C oder E bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung, die eine Nierentransplantation, eine chronische Niereninsuffizienz oder diabetische Nephropathie aufweisen, das Auftreten von patientenrelevanten kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen reduzieren (Wirksamkeit in der Primärprävention)?
2. Kann der Einsatz der antioxidativen Vitamine A, C oder E bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung, die eine Nierentransplantation, eine chronische Niereninsuffizienz oder diabetische Nephropathie aufweisen, das Auftreten von patientenrelevanten kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen reduzieren (Wirksamkeit in der Sekundärprävention)?
3. Wie groß sind die erzielte Risikoreduktion und der Anteil der durch eine Prävention zu verhindernden Ereignisse in Primär- oder Sekundärprävention, falls jeweils ein reduzierender Effekt antioxidativer Vitamine nachweisbar ist?

4. In welcher Dosierung und Applikationsform erwiesen sich die genannten antioxidativen Vitamine einzeln oder in Kombination in der Primär- oder Sekundärprävention als wirksam, falls eine Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte?
5. Oxidativer Stress tritt bei Patienten nach Nierentransplantation, bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder diabetischer Nephropathie verstärkt auf und wird als ein Faktor betrachtet, der das kardiovaskuläre Risiko bei diesen Patientengruppen erhöht. Kann der Einsatz der antioxidativen Vitamine A, C oder E oxidativen Stress, gemessen anhand von Biomarkern, bei den genannten Patientengruppen reduzieren?

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

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

3. Medizinische Bewertung

3.1 Methodik

3.1.1 Einschlusskriterien für die medizinische Evaluation

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

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

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

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

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

3.1.2 Literaturrecherche

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

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

3.1.3 Auswahl, Bewertung und Extraktion der Literatur

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

Selektionsschritte werden in Form der Referenzlisten beim DIMDI hinterlegt. Ausschlussgründe für die im Volltext bestellte Literatur werden angegeben.

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

3.1.4 Informationssynthese

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

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

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

3.2.2 Antioxidative Vitamine zur Primärprävention klinischer kardiovaskulärer Endpunkte

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

3.2.3 Antioxidative Vitamine zur Sekundärprävention klinischer kardiovaskulärer Endpunkte

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

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

3.2.4 Der Einfluss antioxidativer Vitamine auf intermediäre Zielgrößen

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

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

Studienarms angegeben, jedoch nicht für den eigentlich relevanten Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

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

3.3 Diskussion

Es konnten nur zwei Studien identifiziert werden, die patientenrelevante Zielgrößen in der Form des Auftretens klinischer Ereignisse kardiovaskulärer Erkrankungen untersuchten. Beide Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Mögliche Erklärungen für das unterschiedliche Resultat können in den unterschiedlichen Studienpopulationen mit verschiedenen hohen Erkrankungsrisiken, in der unterschiedlichen Dosierung bei der Intervention oder in zufälliger Variation liegen.

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

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

4. Ökonomische Bewertung

4.1 Methodik

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

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

4.2 Ergebnisse

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

4.3 Diskussion

Untersuchungen der Wirtschaftlichkeit setzen voraus, dass ein gesicherter medizinischer Effekt nachgewiesen ist. Dies ist derzeit nicht der Fall. In Deutschland betragen die Kosten für eine jährliche Therapie mit einer täglichen Dosis von 400 mg Vitamin E ca. 93 EURO (Rote Liste® Juli 2005, Größe N3). Dies wären vergleichsweise niedrige Kosten, wenn bei einer Population, die wie Patienten

mit Nierenerkrankungen und Nierentransplantation ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben, eine Reduktion der Ereignishäufigkeit erreicht werden könnte, da kardiovaskuläre Ereignisse auch in Deutschland mit hohen Kosten verbunden sind.

5. Schlussfolgerung

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

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

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

References

1. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE). Randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9237):1213-8.