

Gesamt-Bachelorarbeit

Die Phosphat-, Calcium- und Vitamin D-Zufuhr bei chronischer Nierenerkrankung sowie die Effizienz unterschiedlicher Phosphatbinder

Ausgeführt zum Zweck der Erlangung des akademischen Grades einer/eines

Bachelor of Science in Health Studies

am Fachhochschul-Bachelorstudiengang Diätologie St. Pölten

ausgeführt von

Sabrina Liegl
di171015

Betreut und begutachtet von:

FH-Prof. Mag. (FH) Heidemarie Ramler

eingereicht am 25.05.2020

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich versichere, dass

- ich diese Bachelorarbeit selbständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfe bedient habe,
- ich dieses Bachelorarbeitsthema bisher weder im Inland noch im Ausland einem Begutachter/einer Begutachterin zur Beurteilung oder in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe.

Diese Arbeit stimmt mit der vom Begutachter/von der Begutachterin beurteilten Arbeit überein.

St. Veit/Glan, 25.05.2020

Ort, Datum

.....

Unterschrift

Kurzfassung

Einleitung & Hintergrund: Stoffwechselbedingte Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 und arterielle Hypertonie spiegeln zwei der Hauptursachen von chronischen Nierenerkrankungen (CKD) wider. Bei Progression der CKD kommt es zu erheblichen Veränderungen im Mineralhaushalt. Häufig kommt es zur sogenannten Hyperphosphatämie. Orale Phosphatbinder (PB) werden neben diätetischen Maßnahmen laufend eingesetzt, um den Phosphatspiegel zu senken. Ziel der Arbeit ist es, Empfehlungen zur Phosphat-, Calcium- sowie Vitamin D-Zufuhr bei Erwachsenen mit CKD zu ermitteln sowie die wissenschaftliche Effizienz von unterschiedlichen PB und dazugehörigen Schulungsprogrammen aufzuzeigen.

Methoden: Im ersten Teil der Arbeit wurde nach Zufuhrempfehlungen in nephrologischen Leitlinien anhand des formulierten PICO-Modells gesucht. Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Literatursuche nach entsprechenden Studien in PubMed und Fachdatenbanken fortgesetzt. Nach Prüfung der Relevanz für die Fragestellungen sowie den definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Bewertung der methodischen Qualität der inkludierten PB-Studien mittels Jadad-Score und Worksheet des OCEBM.

Ergebnisse: In den Leitlinien findet sich derzeit nur eine konkrete Empfehlung für Calcium mit einem Evidenzgrad von 2B, die 800 – 1000 mg/Tag für Personen mit CKD 3-4 empfiehlt. Von 49 Studien wurden 4 randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) und 6 Literaturarbeiten eingeschlossen. Derzeit lassen sich keine unterschiedlichen Auswirkungen auf den Serum-Phosphatspiegel zwischen calciumhaltigen und nicht-calciumhaltigen PB feststellen. Zudem gibt es nur wenig validierte Daten, die günstige Auswirkungen von PB auf die kardiovaskuläre Mortalität bestätigen. Weiters lässt sich mittels eines Schulungsprogrammes eine mäßige Evidenz für die Prävalenz einer Hyperphosphatämie feststellen.

Schlussfolgerung: Je nach Abweichung des Serum-Normwertes von Phosphat, Calcium oder Vitamin D soll eine individuelle Intervention gestartet werden. Jeder PB kann effektiv in der Verringerung des Phosphatspiegels sein. Schulungsprogramme können das Erreichen einer normalen Serum-Phosphatkonzentration positiv unterstützen. Jedoch ist noch mehr randomisierte und kontrollierte Forschungsarbeit nötig, um spezifischere Empfehlungen für die Praxis abgeben zu können.

Keywords: Mineralhaushalt, Hyperphosphatämie, Phosphatbinder, Schulung, Evidenz

Abstract

Introduction & background: Metabolic diseases such as diabetes mellitus type 2 and arterial hypertension represent two main causes of chronic kidney disease (CKD). Further Progression of CKD leads to significant changes in the mineral balance. This frequently results in a so-called hyperphosphatemia. In addition to dietary measures, oral phosphate binders (PB) are predominantly used to lower phosphate levels. This study aims to determine recommendations for the intake of phosphate, calcium and vitamin D in adults with CKD as well as to show the scientific efficiency of different PB and related training programs.

Methods: The first part of the thesis focused on research pertaining recommendations in nephrological guidelines using the constructed PICO model. The second part continued with a systematic literature research considering corresponding studies in PubMed as well as specific databases. After checking the relevance for the posed questions and the defined inclusion and exclusion criteria, the methodological quality of the included phosphate binder studies was evaluated using the Jaded score as well as the worksheet from the OCEBM.

Results: Currently, the guidelines only contain one specific recommendation for calcium with an evidence level of 2B, suggesting 800 – 1000 mg/day for people with CKD 3-4. Out of 49 studies in total, 4 randomised controlled trials (RCT) and 6 meta-analyses were implicated in this paper. At present, no different effects on serum phosphate levels between calcium and non-calcium based PB can be assessed. Furthermore, there is a paucity of validated data confirming the beneficial effects of PB on cardiovascular mortality. Moreover, there is moderate evidence for the prevalence of hyperphosphatemia under the impact of a training program.

Conclusion: Depending on a deviation of the serum standard value of phosphate, calcium or vitamin D, an individual intervention should be implemented. Each PB proves to be effective in reducing serum phosphate levels. Training programs can positively affect the achievement of normal serum phosphate concentration. However, more randomized and controlled research is needed to derive more specific recommendations for the implementation in practice.

Keywords: mineral balance, hyperphosphatemia, phosphate binder, education, evidence

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretischer Hintergrund (Bac 1)	3
2.1	Definition und Epidemiologie der chronischen Nierenerkrankung	3
2.2	Calcium- Phosphat-Homöostase	4
2.2.1	Physiologie	4
2.2.2	Pathophysiologie	5
3	Theoretischer Hintergrund (Bac 2)	6
3.1	Phosphatbindergruppen	6
3.1.1	Merkmale verschiedener Substanzklassen	10
3.1.2	Größe und Zusammensetzung	11
4	Methodik (Bac 1)	12
4.1	Evaluierungsparameter	12
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien	12
4.3	Literaturrecherche und -auswahl	13
4.4	Datenanalyse	13
5	Methodik (Bac 2)	15
5.1	Ein- und Ausschlusskriterien	15
5.2	Literaturrecherche und Studienaushwahl	16
5.3	Analyse der Studienqualität	16
5.4	Arbeits- und Zeitplan	17
6	Darstellung der Ergebnisse (Bac 1)	18
6.1	Empfehlungen zur Ernährungstherapie	18
6.1.1	Empfehlungen zur Phosphatzufuhr	21
6.1.2	Empfehlungen zur Calciumzufuhr	25

6.1.3	Empfehlungen zur Vitamin D-Zufuhr.....	28
7	Darstellung der Ergebnisse (Bac 2)	30
7.1	Phosphatbinder	30
7.1.1	Studienbeschreibung	31
7.1.2	Effizienz	32
7.1.3	Auswirkungen auf die Mortalität.....	33
7.2	Schulungsprogramme	35
7.2.1	PEP-Schulungskonzept	35
7.2.2	Aktuelle Datenlage.....	36
7.2.3	Studienergebnisse	37
8	Diskussion	38
9	Schlussfolgerungen und Ausblick	42
10	Literaturverzeichnis.....	44
11	Anhang	49
11.1	Jadad-Score.....	50
11.2	OCEBM-Sheet	51
11.3	Literatursuche	55
11.4	Review-Tabelle	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie des Calcium-Phosphat-Haushalts bei CKD (Pape et al., 2018, geringfügig adaptiert).....	5
Abbildung 2: Flowchart Studiensauswahl.....	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CKD-Stadieneinteilung lt. KDIGO-Guidelines 2012.....	3
Tabelle 2: Liste zugelassener Phosphatbinder in Österreich.....	7
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Literatursauswahl.....	12
Tabelle 4: PICO-Fragestellung.....	13
Tabelle 5: Klassifizierung angewandter Evidenzgrade.....	14
Tabelle 6: Arbeits- und Zeitplan.....	14
Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
Tabelle 8: PICO-Fragestellung I.....	15
Tabelle 9: PICO-Fragestellung II.....	16
Tabelle 10: Arbeits- und Zeitplan.....	17
Tabelle 11: Übersicht der Empfehlungen zur Phosphat-, Calcium- und Vitamin D- Zufuhr unterteilt nach Erkrankungsstadium für die Altersspanne 18 - 65+.....	19
Tabelle 12: eingeschlossene Studien.....	31

Abkürzungsverzeichnis

CKD	chronische Nierenerkrankung
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DNP	Diabetische Nephropathie
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MBD	Mineral Bone Disorder
NKF	National Kidney Foundation
NTX	Nierentransplantation
PTH	Parathormon
SHPT	sekundärer Hyperparathyreodismus
PB	Phosphatbinder
PE	Phosphateinheit
OCEBM	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

1 Einleitung

In Österreich leiden rund 400.000 Menschen an einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung. Ein beträchtlicher Anteil davon bezieht sich auf vielfach beeinflussbare Lebensstilfaktoren, die zu Diabetes mellitus Typ 2, Übergewicht, arterieller Hypertonie und in weiterer Folge zur Nierenfunktionsstörung bis hin zur chronischen Nierenerkrankung (CKD) führen können (Rosenkranz, Krisper, Eller, Lhotta & Mayer, 2015).

Eine chronische Nierenerkrankung führt mit zunehmender Progression zu beträchtlichen Veränderungen im gesamten Mineralhaushalt. An erster Stelle steht die Problematik der Phosphatexkretion. Bereits zu Beginn der Krankheitsphase entwickelt sich durch den Verlust der Nephrone eine verringerte Phosphatausscheidung. Der Organismus versucht dem entgegenzuwirken, indem er vermehrt den Fibroblasten-Wachstumsfaktor FGF-23 und das Parathormon (PTH) sezerniert. In weiterer Folge kommt es durch die Abnahme der Calcitriol-Synthese und die gesteigerte Phosphatanhäufung im Blut zu einer Hypokalzämie sowie Hyperphosphatämie. Progrediente Dysfunktionen im Mineralstoffwechsel tragen langfristig zum Fortschreiten einer Gefäßkalzifizierung bei (Kuhlmann et al., 2015).

Neben diätetischen Maßnahmen und einer adäquaten Vitamin D-Zufuhr stellen orale Phosphatbinder (PB) eine potenzielle Therapieoption dar, um den Serum-Phosphat Spiegel zu stabilisieren (Kuhlmann et al., 2015). Damit diese auch effektiv wirken können ist es von großer Bedeutung den Einnahmezeitpunkt, die korrekte Menge und die Wirkungsweise zu berücksichtigen.

Im ersten Teil dieser hermeneutischen Arbeit wird anhand einer systematischen Literaturrecherche aufgezeigt, welche aktuellen nephrologischen Leitlinien konkrete Aussagen zur Phosphat-, Calcium- sowie Vitamin D-Zufuhr bei chronischer Niereninsuffizienz 1-5D, diabetischer Nephropathie (DNP) und Nierentransplantation (NTX) liefern. Des Weiteren wird erhoben, ob aktualisierte Versionen internationaler Leitlinien kontroverse Stellungnahmen aufzeigen bzw. ob sich altersbezogene Unterschiede zwischen 18 – 65-Jährigen und > 65-Jährigen hinsichtlich der Zufuhrempfehlungen feststellen lassen.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit der Effizienz unterschiedlicher PB bei CKD. Im ersten Schritt werden unterschiedliche in Österreich verfügbare Substanzgruppen von Phosphatbindern recherchiert und tabellarisch, mit Augenmerk auf die Wirkstoffe, den Einnahmezeitpunkt, ernährungsrelevante Wechselwirkungen sowie Nebenwirkungen, dargestellt. Im Anschluss wird unter Berücksichtigung des PICO-Modells eine systematische Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken bezüglich der Auswirkungen von PB auf den Serum-Phosphatspiegel sowie die Mortalität durchgeführt. Eine Bewertung der Studienqualität wird mithilfe von zwei validierten Critical Appraisal Tools umgesetzt. Im Ergebnisteil werden die aufgezeigten Erkenntnisse gegenübergestellt und im Diskussionsteil nochmals kritisch beleuchtet.

Zusätzlich wird in einem weiteren Schritt nach international verfügbaren Phosphateinheiten-Schulungsprogrammen gesucht, mit explizitem Fokus auf das von Deutschland erarbeitete PEP-Schulungskonzept. Um die Fragen nach einer gesteigerten Adhärenz von Phosphatbindern durch entsprechende Schulungsprogramme beantworten zu können sowie potenzielle Unterschiede zwischen geschulten und nicht geschulten PatientInnen feststellen zu können wird ebenso eine systematische Literaturrecherche in diversen Datenbanken anhand des erstellten PICO-Modells ausgeführt. Nach kurzer Einführung in das PEP-Schulungskonzept werden die gewonnenen Ergebnisse aus ausgewählten, qualifizierten Studien ebenfalls gegenübergestellt und im Diskussions- teil nochmals kritisch hinterfragt.

2 Theoretischer Hintergrund (Bac 1)

2.1 Definition und Epidemiologie der chronischen Nierenerkrankung

Liegt die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min bzw. treten strukturelle oder funktionelle Veränderungen der Nieren auf, die länger als drei Monate andauern und sich negativ auf den Gesundheitszustand auswirken, spricht man von einer chronischen Nierenerkrankung. Zu möglichen renalen Veränderungen zählen Abnormalitäten des Urinsediments, in der Histologie oder der bildgebenden Diagnostik, renal-tubuläre Syndrome, eine Albuminurie (≥ 30 mg/Tag) sowie ein erschwerter Genesungsverlauf nach einer NTX. Die Klassifikation der CKD erfolgt laut KDIGO-Leitlinie 2012, basierend auf der Ursache (C = Cause), der GFR (G) sowie der Albuminurie (A). Für die Einteilung der GFR gibt es fünf Stadien (G1 – G5), wohingegen das dritte Stadium nochmals in G3a und G3b unterteilt wird. Weiters gibt es noch das Stadium 5 D, welches bereits auf ein dialysepflichtiges Nierenversagen hindeutet. Außerdem werden für die Einteilung der Proteinausscheidung zusätzlich drei Stadien herangezogen (A1 – A3). Durch die Kombination beider Einteilungsparameter G1 – G5, sowie A1 – A3, lässt sich eine konkretere Prognose hinsichtlich der Gravitation der Nierenerkrankung ableiten (siehe Tabelle 1). (Kuhlmann et al., 2015; KDIGO 2012).

Tabelle 1: CKD-Stadieneinteilung lt. KDIGO-Leitlinie 2012

<div> <div></div> Geringes Risiko (wenn keine anderen Anzeichen einer Nierenerkrankung vorliegen, keine CKD)</div> <div></div> mäßig erhöhtes Risiko
--

In der Zeitspanne von 2008 bis 2017 ist die Anzahl der chronischen DialysepatientInnen in Österreich jährlich gestiegen. Die Gesamtanzahl der chronischen Dialysepflichtigen belief sich auf 4066 Personen im Jahr 2008, verglichen mit bereits 4642 Personen im Jahr 2017. Demnach ergibt sich auch eine stetige Zunahme der Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen, wohingegen 23% auf vaskuläre und 23% auf stoffwechselbedingte Ursachen wie Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 zurückzuführen sind. Folglich lassen sich bereits 46% aller chronischer Nierenfunktionseinschränkungen auf diese zwei Hauptursachen rückschließen. Die Inzidenz jährlicher DialysepatientInnen in Österreich ist, verglichen mit 1112 Personen im Jahr 2008 und 1026 Personen im Jahr 2017, allerdings leicht rückläufig. Zusätzlich zeigen sich geringere Schwankungen in den letzten zehn Jahren, bezüglich des Neuzuwachses an durchgeführten Nierentransplantationen in Österreich. 2009 wurden rund 432 Transplantationen, im Vergleich zu 446 im Jahr 2014 und 414 im Jahr 2018, durchgeführt. Das Durchschnittsalter der nierentransplantierten PatientInnen liegt bei Frauen bei 55,5 Jahren und bei Männern bei 57 Jahren. Darüber hinaus beziehen in Österreich derzeit rund 48% aller PatientInnen an einer Nierenersatztherapie eine Hämodialyse und nur ca. 4% eine Peritonealdialyse. (OEGN, 2017; OEGN, 2018)

2.2 Calcium- Phosphat-Homöostase

Eine chronische Nierenerkrankung führt zu gravierenden Veränderungen im Knochenstoffwechsel. Davon betroffen sind vor allem der Serum-Phosphatspiegel und Serum-Calciumspiegel sowie der Vitamin D- und Parathormonhaushalt. (Kuhlmann et al., 2015)

2.2.1 Physiologie

Der Calcium- und Phosphathaushalt unterliegt einer hormonellen Steuerung. Das Parathormon, Calcitonin, Calcitriol, der FGF-23 sowie das Klotho Gen sind vorwiegend an der Regulation beteiligt. Die Nieren fungieren bei diesem Vorgang als Resorptions- und Ausscheidungsorgane, während der Knochen die Speicherfunktion übernimmt.

Das Bestreben des menschlichen Organismus besteht darin, die Calcium- und Phosphatkonzentration möglichst konstant zu halten. Sinkt der Calciumspiegel im Blut unter den Normwert, wird vermehrt PTH aus der Nebenschilddrüse sezerniert.

Dadurch kommt es im Knochen zu einer Aktivierung der Osteoklasten sowie einer vermehrten Freisetzung von Calcium und Phosphat. Weiters werden die Calcitriol-Synthese, Calciumrückresorption sowie die Phosphatausscheidung über die Niere gefördert. Im Gegensatz dazu wird bei einer starken Erhöhung der Calciumkonzentration im Serum ($>2,5$ mmol/l) Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse abgesondert.

Calcitonin hemmt die Osteoklastenaktivität und sorgt dafür, dass verstärkt Calcium im Skelett eingelagert wird. Dies führt folglich zu einer Absenkung des Calciumspiegels im Blut. Gleichzeitig wird eine geringfügige renale Ausscheidung von Phosphat und Calcium forciert. Das Klotho-Gen stimuliert den Rezeptor für FGF-23, um die Entfaltung seiner Wirkung zu erzielen. In erster Linie fördert FGF-23 die Calciumresorption sowie die Phosphatelimination und minimiert gleichzeitig die renale Calcitriol-Synthese. (Pape et al., 2018; Vaupel, Schaible & Mutschler, 2015)

2.2.2 Pathophysiologie

Bei einer chronischen Niereninsuffizienz ist durch den fortschreitenden Nephronverlust im proximalen Tubulus die Funktion zur Phosphatausscheidung, wie in Abbildung 1 ersichtlich, bereits in den ersten Stadien stark eingeschränkt. Mit der Expression von FGF-23 und PTH versucht der Körper dem entgegenzusteuern und eine Verbesserung der renalen Phosphatausscheidung zu bewirken. Bei Progression einer CKD kann die FGF-23-Synthese ungehindert ablaufen. (Kuhlmann et al., 2015)

Aufgrund der zunehmenden Ausschüttung von FGF-23 kommt es zu einer verminderten Calcitriol-Synthese und damit zu einem Rückgang des freien ionisierten Calciums im Serum.

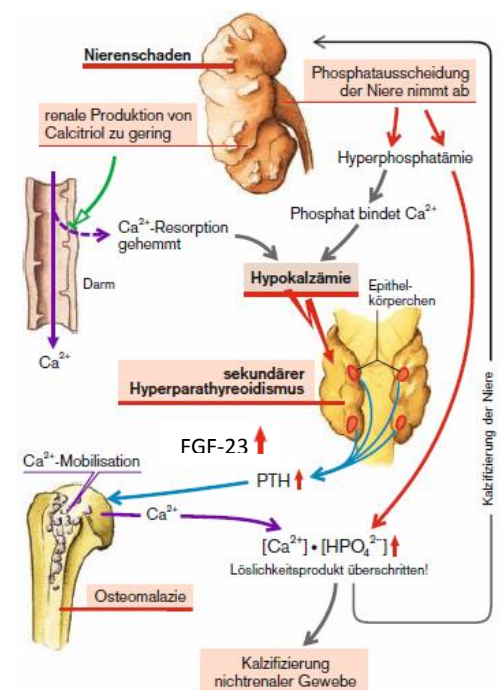


Abbildung 1: Pathophysiologie des Calcium-Phosphat-Haushalts bei CKD (Pape et al., 2018, geringfügig adaptiert)

Durch die Anhäufung von Urämietoxinen ist die Dünndarmresorption von Calcium ebenfalls gestört und demnach ist eine verstärkte Hypokalzämie die Folge. Diese Umstände stimulieren die Sekretion des Parathormons und fördern somit eine zunehmende Entmineralisierung des Knochens (Osteomalazie). (Baenkler et al., 2015) Die Konsequenz ist ein sekundärer Hyperparathyreodismus (SHPT) sowie eine Hyperphosphatämie.

Ist die GFR bereits sehr stark minimiert ($< 20\%$ des Normwertes), kommt es zu einem Ungleichgewicht der enteralen Phosphataufnahme sowie renalen Ausscheidung. Durch die eingeschränkte Kapazität der Niere, Phosphat auszuscheiden, kommt es zu einer Anhäufung von Phosphat im Serum, dass sich bei Überschreitung der Löslichkeitsgrenze mit dem freien Calcium zu schwer löslichem Calciumphosphat verbindet. Dieses Endprodukt kann sich in den Gelenken, der Haut sowie den Gefäßen anlagern und zieht eine zunehmende Gefäßkalzifizierung mit sich. Dieser Pathomechanismus verhindert das Ansteigen der freien Calciumionen im Blut und verursacht eine Hypertrophie der Nebenschilddrüsen durch eine Überexpression des Parathormons. (Silbernagl, Lang, Gay & Rothenburger, 2018)

3 Theoretischer Hintergrund (Bac 2)

3.1 Phosphatbindergruppen

Phosphatbinder umfassen Substanzen, welche das über die Nahrung aufgenommene Phosphat im Speisebrei binden und somit dessen intestinale Aufnahme verhindern. Das gebundene Phosphat wird anschließend über den Stuhl eliminiert. Am Markt sind derzeit eine Reihe verschiedener Substanzgruppen von PB erhältlich, die sich primär in ihrer Bindungskapazität, Absorptionsfähigkeit, der auftretenden Nebenwirkungen sowie der anfallenden Kosten unterscheiden. Trotz des Einsatzes solcher Präparate besteht bei einem Großteil der PatientInnen die Gefahr einer Hyperphosphatämie. Gründe dafür sind zum einen auf unzureichend verschriebene Dosen bzw. auf eine mangelnde Adhärenz von Seiten der Betroffenen zurückzuführen (Girndt & Kuhlmann, 2014).

Tabelle 2: Liste zugelassener Phosphatbinder in Österreich

Substanz ¹ Bindungs- kapazität ²	Handelsname	Wirkstoffe	Einnahme	ernährungs- relevante Wechselwirkungen	Nebenwirkungen
Calciumhaltige Phosphatbinder					
Calciumacetat 1,0	Calciumacetat Medice® 500 / 700 mg	126,7 mg Ca 177,4 mg Ca	unzerkaut, mit Flüssigkeit lediglich zu den Mahlzeiten Dosierung lt. ärztlicher Anordnung max. Dosis = 12 Tabl. / Tag	verstärkte Wirkung durch die gleichzeitige Einnahme mit Milchprodukten (hoher Calciumgehalt)	Hyperkalzämie mit Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Durchfall
Magnesiumhaltige Phosphatbinder					
Calciumacetat / schweres Magnesiumcarbonat 1,3	OsvaRen® 435 / 235 mg	110 mg Ca 60 mg Mg	unzerkaut, zu den Mahlzeiten 2 h vor und 3 h nach Einnahme keine anderen Präparate schlucken Dosierung lt. ärztlicher An- ordnung max. Dosis = 12 Tabl. / Tag	-	Übelkeit, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Verstopfung, Durchfall, Aufstoßen, Hypermagnesiämie

¹ Der Einsatz von aluminiumhaltigen PB wird heutzutage aufgrund fataler Nebenwirkungen wie Aluminium-Enzephalopathie, Osteomalazie oder Anämie nicht mehr empfohlen (Girndt & Kuhlmann, 2014).

² Relative Bindungskapazität pro Gramm Substanz (Girndt & Kuhlmann, 2014, S. 159, Tab. 11.3)

Polymere Phosphatbinder					
Sevelamerhydrochlorid 0,75	Renagel® 400 / 800 mg	unzerkaut, zu den Mahlzeiten		Blutserum-Spiegel von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) & Folsäure kann absinken	Azidose, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Flatulenzen, Obstipation, Diarrhoe, selten Ileus
Sevelamercarbonat 0,75	Renvela® 800 mg 0,8 / 1,6 / 2,4 g Pulver	unzerkaut, zu oder nach den Mahlzeiten Dosierung lt. ärztlicher Anordnung <u>0,8 g</u> : in 30 ml Wasser pro Beutel aufgelöst zu den Mahlzeiten <u>1,6 g</u> : in 40 ml Wasser pro Beutel aufgelöst zu den Mahlzeiten <u>2,4 g</u> : in 60 ml Wasser pro Beutel aufgelöst zu den Mahlzeiten innerhalb von 30 Min. nach Zubereitung trinken nicht erhitzen oder zu erhitzten Flüssigkeiten, Speisen hinzufügen		Blutserum-Spiegel von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) & Folsäure kann absinken	Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Diarrhoe, Flatulenzen, Verdauungsstörungen
Eisenhaltige Phosphatbinder					
Sucroferric Oxyhydroxid	Velphoro® 500 mg Kautablette	500 mg Fe	zerkaut, mit den Mahlzeiten Tagesdosis sollte über die Mahlzeiten verteilt werden max. Dosis = 6 Tabl. / Tag	DiabetikerInnen: 1 Tabl. = 1,4 g KH → 0,116 BE	Verfärbter Stuhl (schwarz), Diarrhoe, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenzen, Abdominalschmerzen

Lanthanarbonat					
Lanthanarbonat-Hydrat 1,2	Fosrenol® 250 / 500 / 750 / 1000 mg Kautabletten 750 / 1000 mg Pulver	250 / 500 / 750 / 1000 mg Lanthan	zerkaut, zu oder nach den Mahlzeiten Inhalt des Beutels mit 1-2 EL eines weichen LM mischen (z.B. Apfelmus), innerhalb 15 Minuten verzehren	-	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Ileus, Sodbrennen, Hypokalzämie
Sonstige Phosphatbinder					
Cinacalcet ³	Cinacalcet STADA® 30 / 60 / 90 mg Cinglan® 30 / 60 / 90 mg Cinacalcet Medice® 30 / 60 / 90 mg Mimpara® 30 / 60 / 90 mg 1 / 2,5 / 5 mg Granulat zur Entnahme aus Kapseln	Cinacalcet-Hydrochlorid	unzerkaut, zu oder nach den Mahlzeiten Mimpara: Behandlung erst mit Serum-Calciumspiegel unterhalb der Untergrenze des Normbereichs, Inhalt der Kapsel in wenig Flüssigkeit/Nahrung streuen und zu oder nach den Mahlzeiten einnehmen, Inhalt kann auch mittels Sonde verabreicht werden	-	Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Diarrhoe, Hypokalzämie, Hyperkaliämie Cinglan: zusätzlich Obstipation möglich Mimpara: Anorexie, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation

(Arzneispezialitätenregister des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen; European Medicines Agency, 26. 03. 2020)

³ Sekretion des Parathormons wird verlangsamt

3.1.1 Merkmale verschiedener Substanzklassen

Aufgrund der Tatsache, dass Milchprodukte einen erhöhten Calciumgehalt aufweisen, kann bei gleichzeitiger Einnahme mit calciumhaltigen PB die Wirkung verstärkt werden. Zudem kann es bei einer hochdosierten Langzeitbehandlung mit Calciumacetat zu einer Ablagerung von Calcium in Herz-, Blutgefäßen sowie Geweben und in weiterer Folge auch zu Entzündungen und nekrotischen Veränderungen kommen. Aus diesem Grund sollte die Verabreichung so gering wie möglich gehalten werden und an den jeweiligen Serum-Phosphat und Serum-Calciumspiegel angepasst werden (Arzneispezialitätenregister BASG, 2020).

Magnesiumcarbonathaltige PB findet man ausschließlich in Kombination mit Calciumacetat am Markt. Durch die Verbindung beider Substanzen kann die gastrointestinale Aufnahme des ionisierten Calciums minimiert werden (Girndt & Kuhlmann, 2014). Sevelamerhydrochlorid und Sevelamercarbonat gehören zu den calciumfreien PB. Die Bindungskapazität ist verglichen mit den calcium- und magnesiumhaltigen PB etwas geringer (Girndt & Kuhlmann, 2014). Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass fettlösliche Vitamine in der aufgenommenen Nahrung durch Sevelamerhydrochlorid und Sevelamercarbonat gebunden werden und es somit zu einer Unterversorgung an fettlöslichen Vitaminen kommt. Zusätzlich kann durch die Einnahme von polymeren Phosphatbindern ein Folsäuremangel auftreten (European Medicines Agency, 2020).

Lanthanarbonat führt aufgrund seiner geringen gastrointestinalen Aufnahme zu keinen langfristigen toxischen Auswirkungen. Zudem ist die Bindungskapazität im Vergleich zu Calciumacetat leicht gesteigert (Girndt & Kuhlmann, 2014). Cinacalcet wird in erster Linie bei einem SHPT sowie bei erhöhten Calciumspiegeln im Blutserum eingesetzt (Arzneispezialitätenregister BASG, 2020).

3.1.2 Größe und Zusammensetzung

Die meisten Phosphatbinder sind relativ groß und erschweren somit die Einnahme. Vor allem Lanthanarbonat und Sucroferric Oxyhydroxid sind vorwiegend als Kautabletten erhältlich und aus diesem Grund größer als die anderen Arzneimittel. Des Weiteren lassen sich Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung und Struktur der Medikamente feststellen. Während beispielsweise eisenhaltige PB im Wasser zerfallen, bleiben die Lanthanarbonat-Tabletten völlig unverändert (Floegel, 2017).

4 Methodik (Bac 1)

Um die Frage der wissenschaftlichen Evidenz aktueller Zufuhrempfehlungen hinsichtlich der beschriebenen Parameter (Phosphat, Vitamin D, Calcium) bei chronischer Nierenerkrankung in diversen internationalen Leitlinien beurteilen zu können, wurde eine systematische Literaturrecherche mithilfe des Pico-Modells durchgeführt.

4.1 Evaluierungsparameter

Zur Bewertung der erstellten Behauptungen wurde die in den Leitlinien verwendete Beurteilungstabelle, bestehend aus dem Qualitätsgrad der Empfehlung (Level 1 oder 2) sowie der Aussagekraft der Statements (A, B, C, D), herangezogen.

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der Literatur erfolgte gemäß der in der Tabelle 3 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien, die anlehnend an das PICO-Modell (siehe Tabelle 4) formuliert wurden.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Literatursauswahl

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter der PatientInnen: 18 – 65+	Publikationsdatum vor 2012
Sprache: Deutsch oder Englisch	Keine Informationen zur Phosphat-, Calcium- oder Vitamin D-Zufuhr
Länder: Österreich, Deutschland, Vereinigtes Königreich, Kanada, USA	Einzelne Studien
CKD 1-5D (mit DNP, nach NTX)	
Leitlinien	

Tabelle 4: PICO-Fragestellung

Population	Erwachsene im Alter von 18 – 65+ mit CKD 1-5D, DNP, NTX
Intervention	-
Comparison	Gegenüberstellung verschiedener Aussagen internationaler Leitlinien
Outcome	Empfehlungen zur Phosphat-, Calcium-, Vitamin D-Zufuhr

4.3 Literaturrecherche und -auswahl

Für die Umsetzung der Suchstrategie wurde zunächst auf diversen Websites verschiedener europäischer sowie internationaler Nierengesellschaften nach aktuellen Leitlinien recherchiert. Dazu zählen die Österreichische Gesellschaft für Nephrologie (ÖGN), die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGM), International Society of Nephrology (ISN), American Society of Nephrology (ASN), European Renal Association (ERA/EDTA), NKF, KDIGO, the Renal Association, Canadian Society of Nephrology (CSN), British Renal Society, International Society for Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) sowie die European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN).

Anschließend wurden alle potenziell relevanten Leitlinien sowie diesbezüglich veröffentlichten Bemerkungen verschiedener Organisationen zusammengetragen. Die Auswahl der Literatur wurde entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien getroffen.

4.4 Datenanalyse

Die nach dem Auswahlprozess verbliebenen Leitlinien wurden anhand der in den Leitlinien dargestellten Methode zur Qualitätsbeurteilung ausgewählter Statements, wie in Tabelle 5 abgebildet, erläutert. Für diese Einstufung der Evidenzgrade kommt in den untersuchten Leitlinien das gleiche Reihungsverfahren zum Einsatz.

Zur besseren Veranschaulichung wurde eine Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse tabellarisch dargestellt. (siehe Tabelle 2)

Tabelle 5: Klassifizierung angewandter Evidenzgrade

Level 1	„We recommend“	⇒	starke Empfehlung
Level 2	„We suggest“	⇒	schwache Empfehlung
A	High	⇒	hoch
B	Moderate	⇒	mäßig
C	Low	⇒	begrenzt
D	Very low	⇒	sehr niedrig, nicht immer wahrheitsgetreu

Tabelle 6: Arbeits- und Zeitplan

	10.19	11.19	12.19
PICO-Modell mit Ein- und Ausschlusskriterien			
Literaturrecherche			
Datenauswahl			
Datenanalyse			
Darstellung der Ergebnisse			

5 Methodik (Bac 2)

Um die derzeitige wissenschaftliche Datenlage hinsichtlich der Fragestellungen nach der Effizienz von unterschiedlichen Phosphatbindergruppen sowie dem aktuellen Angebot an internationalen Phosphateinheiten-Schulungsprogrammen und dessen Einfluss auf die Wirksamkeit von Phosphatbindern beurteilen zu können, wurde eine systematische Literaturrecherche mithilfe des PICO-Modells durchgeführt.

5.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Auswahl der Studien erfolgte entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tab. 7), in Anlehnung an die formulierten PICO-Modelle (siehe Tab. 8).

Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter der PatientInnen: 18 – 65, > 65 Jahre (falls Differenzierung möglich ist)	Publikationsdatum bei Phosphatbinder vor 2015
CKD 1-5D	Publikationsdatum bei Schulungsprogrammen vor 2010
Sprache: Deutsch oder Englisch	Leitlinien
Studienlevel bei PB (systematische Reviews, Meta-Analysen, RCT's)	
Studienlevel bei Schulungsprogrammen (keine spezifische Eingrenzung)	

Tabelle 8: PICO-Fragestellung I

Population	Einsatz von PB bei Personen im Alter von 18 – ≥ 65 J. mit CKD 1-5D
Intervention	-
Comparison	Unterschiedliche Phosphatbinder-Substanzgruppen
Outcome	Mortalität, Auswirkung auf Serum-Phosphatwerte

Tabelle 9: PICO-Fragestellung II

Population	Einsatz von PB bei Personen im Alter von 18 – \geq 65 J. mit CKD 1-5D
Intervention	Phosphateinheiten-Schulungsprogramme
Comparison	-
Outcome	Adhärenz von PB, Serum-Phosphatspiegel, Effektivität bei Geschulten

5.2 Literaturrecherche und Studienauswahl

Als Grundlage für die Umsetzung der Suchstrategie wurden PubMed, verschiedene Fachzeitschriften sowie Studien aus enthaltenen Datenbanken des Bibliothekskataloges der MedUni Wien (Cochrane, Springer-Verlag, ScienceDirect etc.) herangezogen.

Um zu verhindern, dass Studien aufgrund zu eng komprimierter Definitionsbegriffe unberücksichtigt bleiben, wurden zum einen Stichwörter wie „phosphate binder“, „phosphate binder therapy AND CKD“ sowie „phosphate education program“ verwendet. Weiters kamen detaillierte Suchbegriffe sowie unterschiedliche Filter wie Erscheinungsdatum, Spezies und freier Volltext zum Einsatz, um die Recherche dementsprechend eingrenzen zu können (genaue Darstellung der Literatursuche siehe Anhang). Zusätzlich wurde das Studienformat bei der systematischen Literaturrecherche der Phosphatbinder auf Meta-Analysen, systematische Reviews, randomisierte und kontrollierte Studien (RCT's) sowie Kohortenstudien begrenzt.

Im Anschluss wurden die gefundenen Ergebnisse nach Prüfung der Relevanz für die Fragestellungen, der definierten Ein- und Ausschlusskriterien sowie der methodischen Qualität von Seiten der Autorin ausgewählt (siehe Abb. 2).

5.3 Analyse der Studienqualität

Die Bewertung der methodischen Qualität einzelner Studien wurde mithilfe in der Praxis häufig verwendeter Critical Appraisal Tools durchgeführt. Für Meta-Analysen und systematische Literaturarbeiten wurde das Critical Appraisal Sheet des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM, 2019) und für RCT's der Jadad-Score (Jadad et al., 2000) herangezogen (siehe Tab. 12).

BEWERTUNG mittels Critical Appraisal Worksheet des OCEBM

Das Worksheet umfasst fünf Fragen mit jeweils drei Antwortmöglichkeiten, um die Validität von systematischen Reviews und Meta-Analysen zu überprüfen. Es wurde bereits in verschiedenen Sprachen übersetzt und in dieser Arbeit in der gültigen englischen Version verwendet. Darüber hinaus wurde das Tool aufgrund der Praktikabilität sowie der schnellen Einschätzung der Evidenz einer Studie zur Bewertung herangezogen (siehe Anhang).

BEWERTUNG mittels Jadad-Score

Der Jadad-Score wurde zur raschen Einschätzung einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) entwickelt. Das Tool beinhaltet fünf Fragen mit jeweils zwei Antwortmöglichkeiten. Insgesamt sind fünf Punkte zu erreichen. Liegt die Punktzahl unter drei wird die Qualität der einzelnen Studie als schlecht beschrieben (Jadad et al., 2000). Aufgrund der einfachen Handhabung sowie der Funktionalität wurde dieses Messinstrument im Rahmen der Bachelorarbeit zur Bewertung der Aussagekraft einzelner RCT's eingesetzt (siehe Anhang).

5.4 Arbeits- und Zeitplan

Tabelle 10: Arbeits- und Zeitplan

	02.20	03.20	04.20	05.20
PICO-Modell mit Ein- und Ausschlusskriterien				
Literaturrecherche				
Datenauswahl				
Analyse der Studienqualität				
Darstellung der Ergebnisse				
Diskussion				
Schlussfolgerung				
Korrektur Gesamt-Bac				
Abgabe Gesamt-Bac				

6 Darstellung der Ergebnisse (Bac 1)

6.1 Empfehlungen zur Ernährungstherapie

Wie in Tabelle 2 ersichtlich wurden die Stellungnahmen unterschiedlicher internationaler Fachgesellschaften zum Thema Phosphat, Calcium und Vitamin D bei CKD 1-5D, NTX und diabetischer Nephropathie (DNP) recherchiert. Zur besseren Veranschaulichung wurden erhobene Daten jener Organisationen, welche Zufuhrempfehlungen abgaben, tabellarisch dargestellt und verglichen.

Die National Kidney Foundation (NKF) erstellt mithilfe der NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) seit 1997 Leitlinien für alle Stadien der CKD. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ist eine weltweite gemeinnützige Organisation, die ebenfalls evidenzbasierte Leitlinien für die klinische Praxis entwickelt und umsetzt. Sie wurde 2003 von der NKF gegründet und ist seit 2013 eine unabhängige, gemeinnützige Stiftung. Die letzte Aktualisierung der CKD-MBD Leitlinie erfolgte 2017. (KDIGO, 2019)

Die Renal Association gilt als Berufsverband für NephrologInnen in Großbritannien und veröffentlicht seit 1995 Leitlinien bewährter Verfahren im Umgang mit NierenpatientInnen. Die letzte aktualisierte Leitlinie zum Thema CKD-MBD wurde 2015 publik gemacht. Allerdings wurde letztes Jahr ein Kommentar der Renal Association an die KDIGO CKD-MBD Leitlinie von 2017 abgegeben. (Renal Association, 2019) Auch in der S1 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) ließen sich vereinzelte Zufuhrempfehlungen feststellen. (Druml et al., 2015)

Tabelle 11: Übersicht der Empfehlungen zur Phosphat-, Calcium- und Vitamin D-Zufuhr unterteilt nach Erkrankungsstadium für die Altersspanne 18 - 65+

Evidenz, wenn gegeben: Level 1 „We recommend“ Level 2 „We suggest“ A High B Moderate C Low D Very low			National Kidney Foundation		Weitere unabhängige Organisationen	
			KDIGO CKD-MBD Guideline Update (2017)	KDOQI Guideline Update (2019)	UK Renal Association – CKD-MBD (2015)	DGEM Leitlinie für enterale/parenterale Ernährung für Pat. mit Niereninsuffizienz (2015)
PHOSPHOR (mg/Tag) ⁴	Prädialyse	CKD 1-2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
		CKD 3-4	Senkung von erhöhten Phosphatspiegeln in den Referenzbereich _{2C}	Anpassung der Nahrungszufuhr, um normale Serum-Phosphatspiegel zu gewährleisten _{1B} (800 – 1000 ⁵)	Serum-Phosphat-spiegel von 0,9 – 1,5 mmol/l _{2C}	Phosphatrestriktion ist meist notwendig
		CKD 5				
	Hämodialyse	CKD 5D	Einschränkung der Phosphataufnahme über die Nahrung bei Hyperphosphatämie _{2D}		Serum-Phosphat-spiegel von 1,1 – 1,7 mmol/l _{2C}	800 – 1000 ⁶
	Peritonealdialyse	CKD 5D				
		DNP	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
		NTX		Bei auftretender Hypophosphatämie erhöhte Zufuhr in Betracht ziehen ⁷		

⁴ 15 bis < 19 Jahre 1250, ≥ 19 Jahre 700 (empfohlene Zufuhr für Gesunde lt. DGE, ÖGE & SGE 2016, Mengenelemente, Phosphor, S.1)

⁵ Laut CKD spezifischer Empfehlungen (genaue Einschränkungsmenge ist noch nicht fest etabliert)

⁶ Richtwerte

⁷ Über die Nahrung oder Supplemente

CALCIUM (mg/Tag) ⁸	Prädialyse	CKD 1-2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
		CKD 3-4	Vermeidung einer Hyperkalzämie _{2C}	800 – 1000 ⁹ _{2B}	Referenzbereich des jeweiligen Labors _{2D}	
		CKD 5		k. A.		
	Hämodialyse	CKD 5D		Anpassung der Aufnahme, um Hyperkalzämie zu vermeiden	Referenzbereich des jeweiligen Labors ¹⁰ _{2D}	
	Peritonealdialyse	CKD 5D				
		DNP	k. A.	k. A.	k. A.	
		NTX				
VITAMIN D (µg/Tag) ¹¹	Prädialyse	CKD 1-2	k. A.	Vit. D Substitution, um Mängel auszugleichen _{2C} (25-50 ¹²)	k. A.	Zufuhr von (aktiven) Vit. D: 1 µg Calcitriol oder 25 µg Vit. D ₃
		CKD 3-4	Bei vorhandenem Mangel gelten die Empfehlungen wie bei der gesunden Bevölkerung _{2C}			
		CKD 5				
	Hämodialyse	CKD 5D				
	Peritonealdialyse	CKD 5D				
		DNP	k. A.	k. A.		k. A.
		NTX	↓ BMD und GFR >30ml/min/1,73 m ² , Vit. D Substitution in Betracht ziehen _{2D} Ausmaß CKD-MBD _{2C}			

⁸ 15 bis < 19 Jahre 1200, ≥ 19 Jahre 1000 (empfohlene Zufuhr für Gesunde lt. DGE et al., 2016, Mengenelemente, Calcium, S.1)

⁹ Gilt für Personen, die keine aktiven Vit. D-Analoga einnehmen

¹⁰ Idealerweise zwischen 2,2 – 2,5 mmol/l

¹¹ 20 (Schätzwert für Gesunde für eine angemessene Vitamin D-Zufuhr lt. DGE et al., 2016, Fettlösliche Vitamine, Vitamin D, S.1)

¹² Empfehlung anlehnend an die gesunde Bevölkerung, um Vit. D-Speicher wieder aufzufüllen

6.1.1 Empfehlungen zur Phosphatzufuhr

In der aktualisierten Auflage der KDIGO Leitlinie von 2017 ließen sich keine Behauptungen bezüglich der täglichen Verzehrmenge an Phosphat, bei den Stadien CKD 1-2, feststellen. Allerdings gibt es Empfehlungen für PatientInnen in den Stadien CKD G3a – G5D, in denen die Proposition dahingeht, erhöhte Serum-Phosphatspiegel in den Normalbereich zu senken. Es gibt zahlreiche wissenschaftlich fundierte Studien, die einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serum-Phosphatspiegel und einer gesteigerten Mortalität aufzeigen, wenngleich es vereinzelte Studien gibt, die diese Assoziation nicht bestätigen. Aus diesem Grund ist der Evidenzgrad der Empfehlung entsprechend niedrig gehalten. Weiters wird nahegelegt, die Phosphataufnahme aus Nahrungsmitteln allein oder in Kombination mit anderen Behandlungen, bei bestehender Hyperphosphatämie, zu reduzieren. In der Leitlinie wurden dazu nur zwei Studien miteinbezogen, welche die erforderlichen Kriterien erfüllten. Es wurde der Einfluss einer intensivierten, im Vergleich zu einer routinemäßigen Ernährungsberatung auf die Serum-Phosphatspiegel, nach einer sechsmonatigen Verlaufsbeobachtung, untersucht. Zusammenfassend konnte in beiden Studien die intensiv betreute Gruppe, die Laborreferenzwerte näher erreichen. Konkrete Endpunkte dazu waren jedoch innerhalb der Studiendokumentation fehlend, weshalb die Evidenz sehr geringgehalten ist. Darüber hinaus wird in manchen Studien betont, dass eine zunehmende Phosphateinschränkung folglich eine ausreichende Eiweißversorgung gefährden könnte. Zusätzlich wird angedeutet, im Zuge der Ernährungsempfehlungen, unterschiedliche Phosphatquellen zu berücksichtigen. Für diese Behauptung wurde jedoch kein Empfehlungsgrad, mehr ein qualifiziertes Statement von Seiten der Arbeitsgruppe ausgesprochen. Verglichen mit der aufgenommenen Phosphatmenge aus tierischen Produkten (40 – 60%) ist jene aus pflanzlichen Lebensmitteln (20 – 50%) um einiges geringer. Schulungen sowie Aufklärungsarbeit in diesem Bereich haben sich als nützlich erwiesen, um die Phosphatretention zu vermindern sowie die Phosphataufnahme, insbesondere bei DialysepatientInnen, zu senken. Des Weiteren wird von der Arbeitsgruppe hervorgehoben, dass eine eingeschränkte Phosphataufnahme nicht gleichzeitig eine unzureichende Eiweißzufuhr bedeuten muss. (KDIGO, 2017)

Zu dieser Leitlinie wurde von Seiten der KDOQI Arbeitsgruppe, im Jahr 2017, eine Stellungnahme verfasst. Darin wird zum einen betont, dass in der Leitlinie zwar die Empfehlung eines niedrigen Serum-Phosphatspiegels verankert ist, jedoch aufgrund unzureichender Datenlage keine Empfehlung vorliegt, dass die Phosphatlevel im Normalbereich liegen müssen. Zusätzlich wird kritisiert, dass die Erreichung der gesenkten Zielwerte im Normalbereich schwierig werden könnte, da von verschiedenen Laboreinrichtungen unterschiedliche Referenzbereiche klassifiziert werden und somit keine definierte Festlegung normaler Parameter bei einer vorliegenden CKD möglich ist. Daraus resultierend bleibt von Seiten der Arbeitsgemeinschaft die Frage nach der Feststellung einer Hyperphosphatämie bei chronischen NierenpatientInnen sowie die Standardisierung solcher Messungen unter PatientInnen und den diversen Laborinstituten noch offen. Weiters wird verdeutlicht, dass die Einschränkung der Phosphataufnahme über die Nahrung in der Praxis zum Teil begrenzt ist, da es nicht einfach ist einen phosphatreduzierten und zu gleich adäquat eiweißdeckenden Ernährungsplan zu erstellen. Ein Grund dafür ist die Tatsache, dass Produkte mit einer hohen biologischen Wertigkeit zu gleich einen sehr hohen Phosphatgehalt aufweisen. Zudem kann sich die Umsetzung für viele PatientInnen als eine Herausforderung darstellen, tierisches Protein mit vermehrt pflanzlichen Proteinen zu substituieren. Die Arbeitsgruppe betont eine einheitliche Kennzeichnung des hinzugesetzten Phosphatanteils auf Lebensmittelverpackungen, da vielen Produkten Phosphate, ohne eine genaue Deklaration der Mengen, zugesetzt werden. (Isakova et al., 2017)

Ebenso wurde ein Kommentar der Renal Association, im Jahr 2018, an die CKD-MBD Leitlinie von 2017 abgegeben. Als prägnanteste Veränderung im Vergleich zur alten Version von 2009 wurde der mehr personalisierte, individualisierte sowie multi-professionelle Ansatz hervorgehoben. In der Leitlinie der Renal Association aus dem Jahr 2015, wie in Tabelle 2 ersichtlich, werden eigene Referenzbereiche der Serum-Phosphatspiegel für die Stadien CKD 3-5D angegeben. Allerdings geht aus der Stellungnahme hervor, dass die Review Gruppe, neben Durchschnittsphosphatwerten, auch die Toleranz der PatientInnen sowie die Präferenz und Erschwinglichkeit unterschiedlicher Phosphatbinder zu berücksichtigen sind. Demnach wird eine Empfehlung der Behandlung basierend auf wiederholten Messungen der Phosphatlevel (Trends) sowie einem individuellen Ansatz ausgesprochen.

Ergänzend sollte bei übermittelten Ernährungsempfehlungen der Phosphor-Eiweiß-Quotient (mg Phosphor/g Eiweiß) beachtet werden, um dahingehend geeignete Proteinquellen zu forcieren. Ratschläge über den Phosphatgehalt in Nahrungsmitteln und deren Bioverfügbarkeit sollten evidenz-basiert und personalisiert sein sowie von spezialisierten DiätologInnen transferiert werden. (Steddon & Sharples, 2015; Burton, Goldsmith, Ruddock, Shroff & Wan, 2018)

Die vor kurzem aktualisierte Leitlinie der NKF KDOQI, aus dem Jahr 2019, spricht ebenso wie die KDIGO Leitlinie keine konkreten Empfehlungen zur Phosphatzufuhr in den Frühstadien (CKD1-2) einer chronischen Nierenerkrankung aus. Es gibt lediglich ein Meinungsstatement zur Bioverfügbarkeit von Phosphatquellen, welches dazu anregt diese bei der Entscheidung einer Phosphatrestriktion in der Ernährung in allen Stadien der CKD sowie nach einer NTX zu berücksichtigen. Die Aussage der Berücksichtigung diverser Phosphatressourcen wird ebenfalls in der KDIGO Leitlinie thematisiert. Darüber hinaus gibt es eine relativ hoch validierte Empfehlung, welche besagt eine Anpassung der Phosphatabsorption in den Stadien 3-5D über die Nahrung vorzunehmen, um die Phosphatspiegel im Normbereich zu halten. Aufgrund der Tatsache, dass Personen mit einer chronischen Nierenerkrankung, insbesondere ab einer GFR < 45 ml/min, Schwierigkeiten haben überschüssiges Phosphat über die Niere auszuscheiden, benötigt es zum Teil zusätzliche Hilfsmittel, um eine Hyperphosphatämie zu vermeiden. Vor allem im Dialysestadium liegt die Prävalenz einer Hyperphosphatämie bei ca. 50 %. Genaue Angaben bezüglich der empfohlenen Zufuhrmenge über die Nahrung sind noch nicht fest etabliert, dennoch plädieren spezielle CKD-Empfehlungen, ab dem 3. CKD Stadium, auf eine Aufnahme von 800 – 1000 mg/Tag. Die Effizienz dieser Empfehlung konnte seitens der Arbeitsgruppe der KDOQI nicht verifiziert werden, da die zuvor erwähnten empfohlenen Werte die Zufuhrgrenzen der Gesunden überschreiten. Aus diesem Grund stellt die Arbeitsgruppe individuell abgestimmte sowie personalisierte Behandlungen und klinische Urteile vermehrt in den Fokus. Dies kann mittels effektiver PatientInnenschulungen sowie individualisierter Ernährungsplänen rund um das Thema Phosphat erfolgen.

Obwohl es einige Studien gibt, die den positiven Effekt von intensiven Ernährungstherapien über einen längeren Zeitraum, auf den Serum-Phosphatspiegel belegen, fügt die Arbeitsgruppe kritisch hinzu, dass der erzielte Erfolg einer Senkung des Phosphatspiegels als mäßig einzustufen ist. Darüber hinaus ist eine potentielle Hypophosphatämie eine häufige Komplikation, welche nach einer Nierentransplantation, insbesondere in den ersten zwölf Monaten, auftritt und eine Osteomalazie sowie mögliche Osteodys trophien verursachen kann. Dementsprechend werden größere Mengen über die Nahrung bzw. Ergänzungen empfohlen, die basierend auf klinischen Urteilen und den entsprechenden Bedürfnissen der PatientInnen angepasst werden sollten. Personalisierte Empfehlungen sowie einfache Schulungsprogramme, wie das Lesen von Nährwertkennzeichnungen, Erkennen von Phosphatzusatzstoffen sowie die Berücksichtigung des Phosphor-Eiweiß-Quotienten haben sich als erfolgreich in der Minimierung des Serum-Phosphatspiegels erwiesen. Dennoch benötigt es noch mehr randomisierte und kontrollierte Langzeitstudien auf diesem Gebiet, um die Wirksamkeit dieser kost-effektiven und einfachen Strategie besser bestimmen zu können. (NKF & Academy of nutrition and dietetics, 2019)

In der S1 Leitlinie der DGEM für enterale und parenterale Ernährung von PatientInnen mit Niereninsuffizienz verzeichnet sich eine Empfehlung für stabile PatientInnen mit chronischem Nierenversagen (CKD 3-5), ohne Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Diese ist relativ unkonkret und besagt, dass eine Phosphateinschränkung für gewöhnlich erforderlich ist. Ungeachtet dessen liegt ein Statement zum Nährstoffbedarf bei PatientInnen im Endstadium einer CKD sowie einer manifesten chronischen krankheitsspezifischen Mangelernährung vor. Die empfohlene Phosphatzufuhr entspricht einem Richtwert von 800 bis 1000 mg/Tag, wohingegen der Bedarf patientInnenabhängig, mit vorbehaltenen Änderungen im Krankheitsverlauf, variiert. Zudem wird angemerkt, dass Personen mit einer offenkundigen Mangelernährung Gefahr laufen ein Phosphatdefizit zu erleiden. (Druml et al., 2015)

6.1.2 Empfehlungen zur Calciumzufuhr

Wie in Tabelle 2 ersichtlich sollte lt. KDIGO Leitlinie in den CKD Stadien 3-5D eine Hyperkalzämie aufgrund eines potentiellen Mortalitätszusammenhanges vermieden werden. Die Datenlage dazu ist hingegen noch immer etwas rar, weshalb der Evidenzgrad dementsprechend niedrig gehalten ist. Im Gegensatz dazu tritt bei einer unbehandelten CKD häufig eine Hypokalzämie als Begleiterkrankung auf, die wiederum die Fortschreitung eines SHPT begünstigt. Hinsichtlich der Auswirkungen eines zu niedrigen Calciumspiegels im Serum gibt es in manchen Studien widersprüchliche Ergebnisse, die einerseits eine positive Korrelation mit dem Mortalitätsrisiko bestätigen und andererseits welche, die diese Aussage anzweifeln. Die Prävalenz einer Hypokalzämie hat möglicherweise nach der Einführung von Calcimimetika bei DialysepatientInnen zugenommen. Die klinische Bedeutung dessen ist allerdings lt. KDIGO ungewiss. Infolgedessen forciert die Arbeitsgruppe einen individuellen Ansatz bezüglich therapeutischer Maßnahmen bei Auftreten einer Hypokalzämie, anstatt etwaiger universeller Behandlungsempfehlungen. (KDIGO, 2017)

In der Stellungnahme der KDOQI an die KDIGO Leitlinie von 2017, betont die Arbeitsgruppe, dass durch die Toleranz einer mäßigen Hypokalzämie, klinischen ÄrztInnen ein größerer Spielraum geboten wird, um Calcimimetika zur Herabsetzung gesteigerter PTH-Spiegel einzusetzen. Darüber hinaus stimmt die Arbeitsgemeinschaft der Prävention einer Hyperkalzämie zu, allerdings mit dem Hinweis, dass es neben Calcium viele weitere Faktoren gibt, die zur verstärkten Entstehung einer Gefäßkalzifizierung führen können. Zudem warnt die Arbeitsgruppe vor niedrigen Calcium-Dialysat-Lösungen zur Herabsenkung des Serum-Calciumspiegels, welche aufgrund neuester Erkenntnisse ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien sowie Herzversagen darstellen. Hinzu kommt die Betonung der KDOQI, Calcimimetika nicht für die Herabsenkung des Calciumspiegels zu bevorzugen. Abgesehen davon unterstützt der Arbeitskreis die Absicht einer stärkeren Individualisierung der Behandlungsstrategien.

Trotz alledem plädiert die Arbeitsgruppe auf zusätzliche Studien, um den Zusammenhang zwischen Calcimimetika und einer auftretenden Hypokalzämie weiter thematisieren zu können. Außerdem fehlen genaue Grenzbereiche, die eine Hyper- bzw. Hypokalzämie definieren. Die Normwerte des Serum- sowie Plasmacalciums unterliegen innerhalb verschiedener Labore unterschiedlichen Grenzwerten. Dadurch werden seitens der Arbeitsgemeinschaft eventuelle Schwierigkeiten der Umsetzung, der aus der KDIGO Leitlinie 2017 entnommenen Empfehlung, eine Hyperkalzämie bestenfalls zu vermeiden, verlautbart. (Isakova et al., 2017)

In der zuletzt veröffentlichten Leitlinie der Renal Association aus dem Jahr 2015 geht hervor, dass sich der Serum-Calciumspiegel im jeweiligen Referenzbereich der Laboratorien befinden soll, welcher idealerweise zwischen 2,2 und 2,5 mmol/l liegt, um eine Hyperkalzämie zu verhindern. Die Aussagekraft dieser Empfehlung, wie in Tabelle 2 dargestellt, ist allerdings als sehr schwach zu betrachten. Darauf aufbauend wird in der Stellungnahme der Renal Association an die KDIGO empfohlen, den Serum-Calciumspiegel unter dem unteren Grenzbereich des jeweiligen Labors zu halten. Weiters soll eine Hypokalzämie individuell behandelt werden, da ein übermäßiger Ausgleich des Serum-Calciumspiegels vermeintliche Schädigungen mit sich ziehen könnte. (Steddon & Sharples, 2015; Burton et al., 2018)

Die derzeitige Leitlinie der NKF KDOQI gibt im Vergleich zur KDIGO Leitlinie eine konkrete Empfehlung der Calciumzufuhr für Erwachsene in den Stadien CKD 3-4 ab, mit dem Ziel einen neutralen Calciumhaushalt aufrecht zu erhalten. Basierend auf einigen gut durchgeführten Studien wird eine Calciumaufnahme von 800 – 1000 mg/Tag nahegelegt, welche alle Calciumquellen aus der Nahrung sowie Supplemente und Medikamente, unter der Voraussetzung keine aktiven Vitamin D Präparate einzunehmen, miteinbezieht. Zudem wird angemerkt, dass diese Werte nahe dem aktuellen Durchschnittsbedarf von 800 – 1000 mg/Tag sowie der empfohlenen Tagesdosis von 1000 – 1200 mg/Tag für die gesunde Bevölkerung, lt. dem Institute of Medicine, liegen. Der Evidenzgrad dieses Vorschlages, ist zum einen höher gereiht als jene Vorschläge in den bisher verglichenen Leitlinien, jedoch als schwach und mäßig einzustufen.

Des Weiteren wird im dialysepflichtigen Stadium nahegelegt, die Calciumabsorption mit Berücksichtigung der Einnahme von Vitamin D-Analoga oder Calcimimetika anzupassen, um eine Hyperkalzämie umgehen zu können. Diese Aussage basiert allerdings auf einem Meinungsgrad und konnte aufgrund fehlender, wissenschaftlich fundierter Aussagen derzeit nicht bestätigt werden. Der Calciumhaushalt in CKD PatientInnen gestaltet sich lt. Arbeitsgruppe als hoch komplex und lässt demnach noch zahlreiche Fragen offen. Im Besonderen bei transplantierten Personen hängt das Calciumgleichgewicht im Körper von verschiedenen Faktoren, wie die postrenale Funktion nach der Transplantation, das Fortbestehen eines Hyperparathyreoidismus, die vorangegangene Knochenstoffwechselerkrankung sowie die Immuntherapie ab. Darüber hinaus spielen der Knochenumsatz, die Nierenfunktion, Einnahme von Vitamin D-Analoga, Dialysat-Calcium-Konzentration, Calciumsupplemente sowie knochenstoffwechselregulierende Hormone eine wesentliche Rolle. Dementsprechend ist es lt. KDOQI zunehmend schwierig eine adäquate, tägliche Zufuhrgrenze festzulegen. Außerdem werden folgende Empfehlungen bei auftretender Hyperkalzämie aufgezeigt: PatientInnen, die Phosphatbinder auf Calciumbasis einnehmen, sollten die Dosis reduzieren oder zu nicht-calciumhaltigen Phosphatbindern wechseln. PatientInnen, welche aktive Vitamin D Präparate einnehmen, sollten die Dosis verringern oder die Therapie unterbrechen bis sich der Serum-Calciumspiegel im Blut wieder normalisiert hat. Bei fortwährender Hyperkalzämie sollte ein Dialysat mit geringem Calciumanteil gewählt werden. Die Arbeitsgruppe der KDOQI betont, dass weitere Studien zu einer sicheren Calciumschwelle, insbesondere bei DialysepatientInnen und nach Nierentransplantationen nötig sind, um genauere Empfehlungen abgeben zu können. (NKF & Academy of nutrition and dietetics, 2019).

Wie in Tabelle 2 ersichtlich, konnten der S1 Leitlinie der DGEM keine Zufuhrempfehlungen entnommen werden. (Druml et al., 2015)

6.1.3 Empfehlungen zur Vitamin D-Zufuhr

Für die CKD Stadien 3-5D werden entsprechend der KDIGO Leitlinie von 2017 regelmäßige Erhebungen und Testungen der Calcitriol-Spiegel, auf Basis von Ausgangswerten, empfohlen. Ferner wird angedeutet, einen Vitamin D-Mangel mit herkömmlichen, für die gesunde Bevölkerung vorgesehenen Methoden, zu behandeln. Der wissenschaftlichen Bedeutung dieser Aussagen wird eine niedrige Relevanz zugewiesen. Erwachsenen, nicht dialysepflichtigen PatientInnen ab einem CKD Stadium von 3 wird empfohlen, Calcitriol sowie Vitamin D-Analoga nicht routinemäßig einzunehmen. Diese Empfehlung wird mit geringer Evidenz bewertet. Weiters wird vermerkt, dass der Einsatz von Calcitriol sowie Vitamin D-Präparaten nur für einen schweren und fortlaufenden SHPT vorbehalten werden soll. Grund dafür sind zum einen neuerliche Metaanalysen, die größtenteils erhöhte Risiken eines Zusammenhangs zwischen einer Hyperkalzämie und der Einnahme von Vitamin D-Analoga bestätigen. Des Weiteren sollte in den ersten zwölf Monaten nach einer Transplantation, bei Personen mit einer geschätzten GFR > 30 ml/min/1,73 m² sowie einer verminderten Knochendichte, eine Behandlung mit Vitamin D oder Calcitriol in Erwägung gezogen werden. Die Behandlungsoptionen richten sich je nach Ausprägung der Störung des Mineral- und Knochenhaushalts und werden durch abnorme Serum-Phosphatspiegel, Serum-Calciumspiegel, Serum-PTH-Spiegel sowie unzureichende Vitamin D-Parameter demonstriert. Dieser Empfehlung liegt eine schwache, wissenschaftlich fundierte Evidenz zugrunde. (KDIGO, 2017)

Aus der Stellungnahme der KDOQI an die KDIGO Leitlinie geht hervor, dass eine genaue Beschreibung eines „schweren“ SHPT in der Leitlinie fehlt und demnach nicht genau festgelegt ist, wann Calcitriol oder Vitamin D-Analoga eingesetzt werden sollten. Dieser Standpunkt, geringe Dosen von Calcitriol oder aktiven Vitamin D-Analoga bei PatientInnen mit gesteigerten PTH-Spiegeln, mit Berücksichtigung einer engmaschigen Kontrolle, zu verabreichen, wird von der Arbeitsgemeinschaft bestätigt. (Isakova et al., 2017)

Die Arbeitsgruppe der Renal Association teilt ebenfalls die Ansicht, Vitamin D-Analoga auf die Behandlung eines schweren und fortschreitenden SHPT einzuschränken, beginnend mit einer geringen Dosierung, um folglich einer Hyperkalzämie entgegenzuwirken. Bezüglich des Statements der KDIGO zum Thema Nierentransplantation, wird seitens der Arbeitsgemeinschaft betont, dass es bisher keine Übereinstimmung hinsichtlich der bevorzugten Behandlungsstrategien für Abnormalitäten im Knochenstoffwechsel gibt. (Burton et al., 2018)

Bei betroffenen Personen ohne Nierenersatztherapie, ab dem 3. CKD-Stadium, ist lt. DGEM Leitlinie, im Zuge einer Ernährungstherapie auch die Verabreichung von (aktiven) Vitamin D von Bedeutung. Dies sollte entweder 1 µg Calcitriol oder 25 µg Vitamin D₃ umfassen. (Druml et al., 2015)

In Anlehnung an die aktualisierte Auflage der NKF von 2019, werden bei chronischen NierenpatientInnen Vitamin D-Supplemente in Form von Cholecalciferol oder Ergocalciferol zum Ausgleich etwaiger Mängel empfohlen. Die Aussagekraft dieses Statements ist zwar relativ gering, allerdings zeigt ein systematischer Review inklusive Metaanalysen einen signifikanten Rückgang der Serum-PTH-Spiegel unter Vitamin D-Substitution bei dialysierten sowie nicht-dialysierten und transplantierten PatientInnen. Der optimale Vitamin D-Spiegel für Personen mit einer chronischen Nierenerkrankung ist bisher noch nicht ausreichend definiert, wird für gewöhnlich jedoch als jener der gesunden Bevölkerung von ≥ 30 ng/ml beschrieben. Bei bestehendem Vitamin D-Mangel oder Defizit werden, zur Auffüllung der Speicher, 25 – 50 µg Vitamin D₃ pro Tag, wie innerhalb der gesunden Bevölkerung, empfohlen. Die Arbeitsgruppe der KDOQI fügt allerdings hinzu, dass chronische NierenpatientInnen möglicherweise eine intensivere Therapie benötigen. Die NKF betont den Bedarf an zukünftigen, gut konzipierten Studien, um adäquate Zufuhrraten sowie die Risiken und Vorteile einer Vitamin D-Supplementation genauer bestimmen zu können. (NKF & Academy of nutrition and dietetics, 2019)

Bei bestehender DNP konnten in keiner der untersuchten Leitlinien spezielle Zufuhrempfehlungen bezüglich der Phosphat-, Calcium- sowie Vitamin D-Zufuhr abgeleitet werden. Weiters ließen sich keine altersspezifischen Unterschiede, der definierten Altersspanne, in den gegenübergestellten Leitlinien feststellen.

7 Darstellung der Ergebnisse (Bac 2)

7.1 Phosphatbinder

Die Literatursuche in den spezifischen Datenbanken der MedUni Wien sowie PubMed ergab, inklusive Berücksichtigung gesetzter Filter und Volltextzugriff, insgesamt 49 Ergebnisse. Nach Prüfung der Artikel bezüglich der Relevanz für die definierten Fragestellungen sowie den formulierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 26 Artikel in den weiteren Auswahlprozess miteinbezogen. Im nächsten Schritt wurden die verbliebenen Studien auf deren wissenschaftliche Aussagekraft und Qualität geprüft. Schlussendlich wurden zehn kontrollierte Studien in diese Arbeit mitaufgenommen. Eine Übersicht der ausgewählten Literatur ist in der Review-Tabelle im Anhang verfügbar.

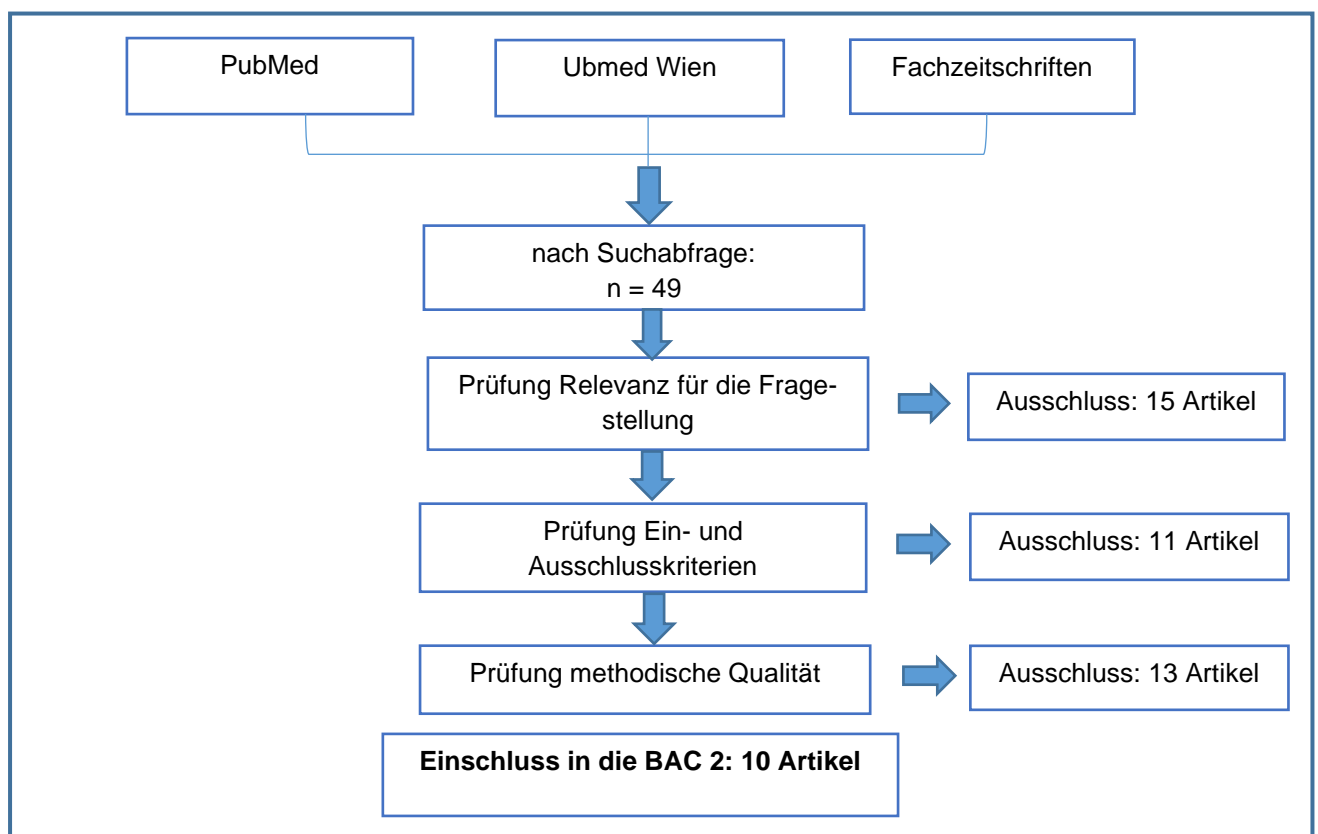


Abbildung 5: Flowchart Studiauswahl
n = Anzahl der Ergebnisse

7.1.1 Studienbeschreibung

Tabelle 12: eingeschlossene Studien

[n] = Anzahl, TN = TeilnehmerInnen/ProbandInnen

Eingeschlossene Studien				
AutorIn, Jahr	Studiendesign	TN [n]	Jadad-Score	OCEBM Sheet
Block et al., 2015	RCT	149	5/5	
Liabeuf et al., 2017	RCT	78	4/5	
Lewis et al., 2015	RCT	441	3/5	
Fuji et al., 2018	RCT	105	3/5	
Sekercioglu et al., 2016	Review	8335		5/5
Ruospo et al., 2018	Review	13744		5/5
Habbous et al., 2017	Review + Meta-Analyse	8829		5/5
Palmer et al., 2015	Meta-Analyse	6999		4/5
Patel, Bernard & Elder, 2016	Meta-Analyse	4770		4/5
Wang et al., 2015	Meta-Analyse	4395		5/5

Die inkludierten zehn Studien umfassen vier RCT's, drei Reviews sowie drei Meta-Analysen. Die Anzahl der ProbandInnen variiert in den jeweiligen durchgeführten Studien sowie den untersuchten Literaturarbeiten, liegt jedoch bei einer Mindestgröße von 78 Personen in einem RCT und 4395 TeilnehmerInnen in einer Meta-Analyse.

Drei RCT's untersuchten die Auswirkungen von den Phosphatbindern Eisencitrat und Sevelamercarbonat auf den Serum-Phosphatspiegel (Block et al., 2015; Lewis et al., 2015; Liabeuf et al., 2017), während ein RCT sich auf eine mögliche Herzkranzgefäßverkalkung sowie kardiale Abnormalitäten fokussierte (Fujii et al., 2018). Die verbliebenen sechs Literaturarbeiten legten ihre Prioritäten auf die Messung der kardiovaskulären Mortalität sowie der Gesamtmortalität durch die Interventionen unterschiedlicher Phosphatbindergruppen (Habbous et al., 2017; Palmer et al., 2015; Patel, Bernard & Elder, 2016; Ruospo et al., 2018; Sekercioglu et al., 2016; Wang et al., 2015).

Die Interventionsdauer beläuft sich bei den RCT's auf eine Mindestlaufzeit von zwölf Wochen und bei den Literaturarbeiten auf eine Interventionslänge von zwei Wochen bis drei Jahren.

Bewertung der methodischen Studienqualität

Bei zwei RCT's wurde zusätzlich zur Randomisierung eine sachgerechte Verblindung vorgenommen (Block et al., 2015; Liabeuf et al., 2017). Dementsprechend ist die wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse mit einer höheren Evidenz, im Vergleich zu den anderen beiden durchgeführten randomisierten Studien, einzustufen. Bei zwei der Meta-Analysen wurde jeweils ein Punkt abgezogen. Gründe dafür beruhen zum einen auf das Fehlen einer ausführlich beschriebenen Suchstrategie (Patel et al., 2016) und zum anderen hätte die Gewichtung der Qualitätskriterien der eingeschlossenen Studien noch genauer beschrieben werden können (Palmer et al., 2015). Eine Auflistung der ermittelten Punkte ist in Tabelle 12 ersichtlich.

7.1.2 Effizienz

Sowohl (Block et al., 2015) als auch (Lewis et al., 2015) stellten in ihren Untersuchungen mit Eisencitrat im Vergleich zu Placebo einen Rückgang der Serum-Phosphatwerte fest. Nach einer Interventionsdauer von 12 Wochen konnte der Serum-Phosphatspiegel um 0,7 mg/dl mit Eisencitrat gesenkt werden. Zusätzlich konnte die Phosphatausscheidung über die Niere um 39% vermindert werden. Nebenbei konnte eine Auffüllung der Eisenspeicher, gekennzeichnet durch erhöhte Hämoglobin- und Ferritinwerte sowie eine Reduktion des FGF-23 bei PatientInnen im CKD Stadium 3-5, beobachtet werden (Block et al., 2015). In der Studie von (Lewis et al., 2015) wurde zudem kein signifikanter Unterschied in den Serum-Phosphatwerten zwischen Eisencitrat, Sevelamer und Calciumacetat festgestellt.

In der doppelblind durchgeführten Studie von (Liabeuf et al., 2017) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe mit Sevelamercarbonat und der Kontrollgruppe mit Placebo bezüglich Serum-FGF-23, α -klotho oder veränderten Phosphatspiegeln bei PatientInnen in den CKD-Stadien 3b-4 abgeleitet werden. Allerdings wurde ein signifikanter Rückgang der Phosphaturie in der Sevelamer-Gruppe verzeichnet. Gleichzeitig wurde eine beträchtliche Reduktion des Gesamt- und LDL-Cholesterins in der Sevelamer-Gruppe erfasst.

Ähnlich übereinstimmend mit der Aussage von (Lewis et al., 2015) stellte auch (Habbous et al., 2017) in seiner Literaturarbeit klar, dass es kaum Unterschiede in der effizienten Senkung der Phosphatspiegel zwischen Sevelamer, calciumhaltigen Phosphatbindern und Lanthancarbonat gibt. Alle drei Substanzklassen weisen die Eigenschaft auf, bei Hyperphosphatämie den Serum-Phosphatwert zu senken. Laut den durchgeführten Meta-Analysen von (Patel et al., 2016) und (Wang et al., 2015) lässt sich ebenfalls kein signifikanter Vorteil in der Herabsenkung des Phosphatspiegels für Sevelamer im Vergleich zu calciumhaltigen PB feststellen. Die systematische Literaturarbeit von (Ruospo et al., 2018) betont, dass es derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für unterschiedliche Auswirkungen auf den Serum-Phosphatspiegel zwischen calciumhaltigen und nicht-calciumhaltigen PB gibt.

In drei Meta-Analysen konnte ein signifikant vermindertes Risiko einer Hyperkalzämie für Sevelamer in Gegenüberstellung mit calciumhaltigen PB festgestellt werden (Habbous et al., 2017; Patel et al., 2016; Wang et al., 2015). Nach Abschluss der Behandlung konnte lt. (Patel et al., 2016) ein gesteigerter PTH-Spiegel für Sevelamer-Gruppen und ein signifikant erniedrigter 1,25 Dihydroxyvitamin D-Spiegel für Interventionen mit calciumhaltigen PB ermittelt werden.

7.1.3 Auswirkungen auf die Mortalität

Aus der 18 monatigen durchgeführten Studie von (Fujii et al., 2018) geht hervor, dass Lanthancarbonat Herzanomalien verbessert und es zu einer selteneren fortschreitenden Verkalkung der Herzkranzgefäße in der terminalen Phase der Niereninsuffizienz kommt. Die 51 eingeschlossenen Studien von (Habbous et al., 2017) beschreiben keine erheblich verminderte Mortalität für Sevelamer, dafür einen signifikanten Rückgang der Hospitalisierungsraten. Weiters ließen sich auch keine Vorteile für Lanthancarbonat oder eisenhaltige PB in Bezug auf klinisch relevante Ergebnisse ableiten.

Laut 28 randomisierten Studien (50 % davon doppelblind) gibt es keinen bestätigten Zusammenhang mit verschiedenen Phosphatbindern sowie Vitamin D-Präparaten und der kardiovaskulären oder Gesamtmortalität bei PatientInnen mit CKD 1-5D (Palmer et al., 2015).

Die Literaturarbeit von (Patel et al., 2016) hingegen betont eine 46% niedrigere Gesamtmortalität für Sevelamer, verglichen mit calciumhaltigen PB bei PatientInnen in den CKD-Stadien 3-5D. Weiters lässt sich ein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen Sevelamer und Calciumcarbonat, nicht aber zwischen Sevelamer und Calciumacetat, feststellen. Zudem weisen PatientInnen mit einer bestehenden Gefäßkalzifizierung eine wesentlich niedrigere Mortalität mit Sevelamer auf (Patel et al., 2016).

Lt. der Meta-Analyse von (Wang et al., 2015) gibt es keine maßgeblichen Unterschiede in der kardiovaskulären und Gesamtmortalität zwischen Sevelamer und calciumhaltigen Phosphatbindern. Derzeit gibt es keinen Beweis einer erniedrigten Mortalitätsrate für Sevelamer. Jedoch gibt es einen Vorteil für Sevelamer bei Dialyse-PatientInnen hinsichtlich der Verkalkung der Herzkrank- und Aortengefäße auf langer Sicht. Drei der 31 miteingeschlossenen Studien belegten darüber hinaus einen Rückgang der Dauer der Hospitalisierung für den PB Sevelamer (Wang et al., 2015).

Basierend auf einer mäßigen Evidenz gibt es im Vergleich zu nicht-calciumhaltigen Phosphatbindern, insbesondere Sevelamer, eine erhöhte Gesamtmortalität für calciumhaltige PB. Die Ergebnisse der konventionellen Meta-Analyse stellen keine Unterschiede in der kardiovaskulären Mortalität zwischen calcium- und nicht-calciumhaltigen PB dar. Zudem spiegeln die Daten eine nicht-signifikant gesteigerte Hospitalisierungsrate für calciumhaltige Phosphatbinder wider (Sekercioglu et al., 2016).

Bezogen auf die systematische Literaturrecherche von (Ruospo et al., 2018) besteht derzeit wenig bis keine Evidenz für günstige Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Mortalität sowohl für calcium- als auch für nicht-calciumhaltige Phosphatbinder. Derzeit liegt kein hochgradiger wissenschaftlicher Beweis für die Prävention eines Schlaganfalls oder Herzinfarktes von Seiten unterschiedlicher Phosphatbindergruppen vor. Dennoch unterstützt die aktuelle Datenlage die bevorzugte Nutzung von Sevelamer, auf Grundlage von insgesamt weniger Gesamt-Todesfällen für PatientInnen mit CKD 5D (Ruospo et al., 2018).

7.2 Schulungsprogramme

7.2.1 PEP-Schulungskonzept

Das Phosphat-Einheiten-Programm (PEP) ist ein strukturiertes Schulungsprogramm, das PatientInnen dabei helfen soll den Phosphatgehalt verschiedener Mahlzeiten korrekt abzuschätzen und an die entsprechende Phosphatbinderdosis anzupassen. Diese Konzeption beruht auf dem Broteinheiten-Konzept in der Diabetestherapie. Die Phosphateinheit (PE) bildet die Grundlage des PEP-Konzeptes. Pro 100 mg Phosphat in Nahrungsmitteln und Getränken wird mit einer PE gerechnet. Je größer der Phosphatgehalt in Lebensmitteln, desto höher ist die Anzahl der PE. Einem Phosphatgehalt von < 50 mg pro Portion werden keine PE (0 PE) zugeordnet. Allerdings werden drei Nahrungsmittel mit 0 PE pro Mahlzeit, davon ausgenommen sind Fett, Zucker und Wasser, mit einer PE gemessen. Lebensmittel mit > 50 mg Phosphatgehalt werden eine PE zugeordnet.

$$3 \times 0 \text{ PE} = 1 \text{ PE}$$

Das PEP-Konzept ist spielerisch aufgebaut und besteht aus 179 Fotokarten, auf welche durchschnittlich sehr häufig konsumierte Speisen, Getränke sowie Nahrungsmittel in naturgetreuer Größe abgebildet sind. Auf der jeweiligen Rückseite der Fotokarten ist die entsprechende PE angeführt. Weiters können unterschiedliche Lebensmittel und Speisen nach Vorliebe zusammengesetzt werden.

Darüber hinaus wird zu Beginn von den ÄrztInnen die Phosphatbinderdosis entsprechend des Phosphatbinder/PE-Verhältnisses mit Berücksichtigung des Serum-Phosphatwertes festgelegt. In weiterer Folge obliegt es jedoch dem/der Patienten/in die Phosphatbinderdosis selbstständig an die Phosphateinheiten der aufgenommenen Mahlzeiten anzupassen. In einem weiteren Schritt überwacht der/die Arzt/Ärztin den Phosphatspiegel im Serum und passt das Phosphatbinder/PE-Verhältnis demzufolge an. Dieser Prozess wird so lange wiederholt bis sich der Serum-Phosphatwert im Zielbereich befindet und man das geeignete Phosphatbinder/PE-Verhältnis festgestellt hat (Kuhlmann, Landthaler & Höchst, 2005).

7.2.2 Aktuelle Datenlage

Laut systematischer Literaturrecherche in Fachzeitschriften, PubMed sowie Datenbanken der Ubmед Wien konnten zwei prospektive Kohortenstudien aus Malaysia und Schweden sowie ein RCT aus Korea ermittelt werden. Beide Kohortenstudien untersuchten den Einfluss eines „patient education programs“ (abgekürzt PEP) auf den Serum-Phosphatspiegel, das Verständnis einer Hyperphosphatämie sowie die Adhärenz und Selbstanpassung der Phosphatbinderdosis (Chan, Cheah & Mohd Padzil, 2019; Gardulf, Palsson & Nicolay, 2011). Der RCT fokussierte sich auf Unterschiede zwischen geschulten und nicht geschulten Personen und den Auswirkungen auf den Serum-Phosphatspiegel, die Phosphataufnahme über Nahrungsmittel sowie das gesteigerte Wissen hinsichtlich der Einnahmezeiten von Phosphatbindern (Lim et al., 2018).

57 Hämodialyse-PatientInnen wurden in die nicht-randomisierte Kohortenstudie von (Chan et al., 2019) aufgenommen. Die Interventionsdauer belief sich auf insgesamt sechs Monate und umfasste ein multidisziplinäres PatientInnen-Schulungsprogramm, bestehend aus DiätologInnen, ÄrztInnen und PharmazeutInnen. In den Interventionen waren pro PatientIn zwei individuelle Ernährungsberatungen sowie ein Seminar in der Kleingruppe bezüglich Basiswissen über den Phosphathaushalt, verschiedene Phosphatbinder und den Phosphatgehalt in Lebensmitteln enthalten.

In die Studie von (Gardulf et al., 2011) wurden 43 PatientInnen mit CKD 4-5 und einem Phosphatspiegel von $\geq 1,5$ mmol/l eingeschlossen. Die Intervention lief über einen Zeitraum von zwölf Monaten und beinhaltete ein 60-minütiges Seminar zu den Themen Calcium-Phosphathaushalt, Phosphatgehalt in Lebensmitteln sowie Phosphatbinder. Das Seminar fand zwei bis drei Mal pro Woche während einer Zeitspanne von zwei Monaten statt.

70 PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz wurden in die viermonatige randomisierte Studie von (Lim et al., 2018) miteinbezogen. Es gab insgesamt zwei Gruppen, davon eine Schulungsgruppe mit 48 Personen und eine Kontrollgruppe mit 22 Personen. Jeder Proband in der Schulungsgruppe erhielt eine einmalige standardisierte 30-minütige diätologische Beratung (Lim et al., 2018).

7.2.3 Studienergebnisse

In beiden Kohortenstudien konnte eine maßgebliche Reduktion der Serum-Phosphat Spiegel und damit eine Verbesserung der Hyperphosphatämie festgestellt werden (Chan et al., 2019; Gardulf et al., 2011). Zudem konnte das Know-How der PatientInnen betreffend der richtigen Lebensmittelauswahl und der Selbstanpassung der Phosphatbinderdosis signifikant gesteigert werden (Gardulf et al., 2011). Darüber hinaus betonte (Chan et al., 2019) eine Erhöhung der Adhärenz von PB von 17,2% auf 41,4% nach Abhaltung der Schulung. Bei 34 Personen konnte hingegen keine Veränderung hinsichtlich der Adhärenz von PB ermittelt werden (Chan et al., 2019). Die Ergebnisse des RCT zeigten betreffend des Serum-Phosphat Spiegels keine erheblichen Veränderungen zwischen beiden Gruppen. Allerdings konnte das Wissen bezüglich der optimalen Einnahme von Phosphatbindern in der Schulungsgruppe leicht gesteigert werden (22,9 vs. 3,5%) (Lim et al., 2018).

Ein ähnlich entwickeltes und im klinischen Bereich bereits angewendetes Schulungskonzept wie das von (Kuhlmann, Landthaler & Höchst, 2005) konnte lt. systematischer Literaturrecherche (siehe Tab. 9) nicht ermittelt werden.

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Evidenz des Phosphateinheitenprogrammes gibt es bisher keine an Erwachsenen durchgeführte Studie. Es wurde lediglich eine nicht-randomisierte, prospektive Kohortenstudie an 16 Kindern mit CKD 1-5D, im Alter von 14 – 17 Jahren, durchgeführt. Gemeinsam mit ihren Eltern erhielten die Kinder vor der PEP-Schulung fixe Dosen an Sevelamer oder Calciumacetat von ärztlicher Seite. Die Intervention dauerte insgesamt 24 Wochen. Nach sechs Wochen konnte schon eine Verringerung des Serum-Phosphat Spiegels von 63% auf 31% festgestellt werden. Außerdem konnte ein Anstieg der durchschnittlichen Phosphatbinderdosis in Abhängigkeit der Mahlzeitenzusammenstellung beobachtet werden. Weiters konnten keine Veränderungen im Serum-Calcium Spiegel verzeichnet werden. Durch die Möglichkeit der Selbstanpassung der Phosphatbinderdosis an die geschätzten Mahlzeiten konnte die Behandlung der Hyperphosphatämie signifikant verbessert werden. Darüber hinaus empfanden die Eltern und ebenso die Kinder das Konzept als leicht verständlich und umsetzbar im Alltag (Ahlenstiel, Pape, Ehrich & Kuhlmann, 2010).

8 Diskussion

Die Ergebnisse der Literaturrecherche aus der Bac 1 zeigen, dass die aktuelle Datenlage hinsichtlich konkreter Zufuhrempfehlungen von Phosphat, Calcium und Vitamin D bei PatientInnen mit CKD 1-5D sehr spärlich ist. Es wurden von den verschiedenen Nierengesellschaften zwar diverse Empfehlungen abgegeben, allerdings beschränken sich diese vorwiegend auf einen „normalen“ Serum-Calcium, -Phosphat oder Vitamin D-Spiegel, angelehnt an die entsprechenden Referenzbereiche der Laborinstitute. Nur bei Personen mit CKD 3-4 hat die NKF für Calcium eine genaue Zufuhrempfehlung abgegeben (NKF & Academy of nutrition and dietetics, 2019). Diese basiert in erster Linie auf einer empfohlenen Tagesdosis von 1000 – 1200 mg für die gesunde Bevölkerung (Institute of Medicine, 2011).

In die Leitlinien wurden vorwiegend RCT's und zum Teil Beobachtungsstudien aufgenommen, die vorher kritisch von den Autoren auf deren Aussagekraft und Fehlerquellen mithilfe von Critical Appraisal Tools bewertet wurden. Dennoch beruhen die ausgesprochenen Evidenzgrade für die Empfehlungen der Calcium-, Phosphat-, und Vitamin D-Zufuhr auf einer mittelmäßigen bis schwachen wissenschaftlichen Evidenz. Gründe dafür lassen sich zum einen auf kontroverse Stellungnahmen zurückführen, die größtenteils abhängig von der ProbandInnenanzahl, dem Interventionszeitraum sowie der Minimierung an Fehlerquellen in den inkludierten Studien sind. Des Weiteren wird die Qualität mancher Empfehlungen in den nephrologischen Leitlinien angezweifelt, da sich die Vermeidung einer Hyperkalzämie bzw. Hyperphosphatämie aufgrund uneinheitlicher Labor-Referenzbereiche als schwierig gestaltet.

Darüber hinaus konnten den Leitlinien kaum Empfehlungen bezüglich nierentransplanterter Personen entnommen werden. Die bisherige Studienlage hierzu ist sehr unkonkret. Grundsätzlich sind nierentransplantierte Menschen als gesunde Personen einzustufen, weshalb sich ableiten lässt, dass die Empfehlungen einer bedarfsdeckenden Calcium-, Vitamin D-, und Phosphatzufuhr denen einer gesunden Bevölkerung entsprechen. Allerdings ist auf diesem Gebiet noch ein Mehrbedarf an hochwertiger, qualifizierter Forschung nötig, um genauere Aussagen tätigen zu können.

Aufgrund fehlenden Augenmerks zur Ernährungstherapie bei bestehender DNP in den inkludierten Leitlinien, bedarf es für die Ableitung etwaiger Feststellungen eine zusätzliche systematische Literaturrecherche basierend auf aktuellen Studien und Literaturarbeiten.

Weiters konnten keine altersspezifischen Unterschiede zwischen 18 – 65-Jährigen sowie > 65-Jährigen in den Empfehlungen der Leitlinien erfasst werden. Das eingeschlossene Alter der Zielgruppe beschränkte sich vorwiegend auf ≥ 18 Jahre.

Die Studienergebnisse der Bac 2 demonstrieren, dass sowohl calcium- als auch nicht-calciumhaltige Phosphatbinder den Serum-Phosphatspiegel bei Hyperphosphatämie senken. Derzeit gibt es keine Priorisierung eines speziellen Phosphatbinders in Bezug auf eine effizientere Reduktion des Phosphatspiegels. Zudem konnte in drei Meta-Analysen eine niedrigere Prävalenz einer Hyperkalzämie mit Sevelamer im Vergleich zu calciumhaltigen Phosphatbindern bestätigt werden (Habbous et al., 2017; Patel et al., 2016; Wang et al., 2015). Mittlerweile gibt es vereinzelte RCT's und Meta-Analysen, die ein erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Ereignissen unter Kalzium nachgewiesen haben (Floege, 2017). Aus diesen Gründen wurde basierend auf zwei qualifizierten RCT's eine Empfehlung zur begrenzten Verabreichung von calciumhaltigen Phosphatbindern bei erwachsenen PatientInnen mit CKD G3a-G5D von Seiten der KDIGO ausgesprochen. Die Empfehlung beruht auf einem Evidenzgrad 2B und umfasst daher eine mäßige wissenschaftliche Aussagekraft (KDIGO, 2017).

In Bezug auf die Gesamtmortalität von Phosphatbindern existieren weitgehend widersprüchliche Daten. Zum einen konnte in zwei Literaturarbeiten eine verminderte Gesamtmortalität für Sevelamer bei PatientInnen mit CKD 3-5D bestätigt werden (Patel et al., 2016; Sekercioglu et al., 2016), während zum anderen zwei Meta-Analysen keinen Vorteil für Sevelamer feststellen konnten (Habbous et al., 2017; Wang et al., 2015). Eine Arbeit fand überhaupt keinen Zusammenhang zwischen verschiedenen Phosphatbindern und der kardiovaskulären Mortalität sowie Gesamtmortalität (Palmer et al., 2015). Laut des Cochrane Review gibt es bis dato sowohl für calcium- als auch für nicht-calciumhaltige Phosphatbinder keine aussagekräftige Evidenz für günstige Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit (Ruospo et al., 2018).

Limitationen der eingeschlossenen Literatur zu Phosphatbinder

Die Ergebnisse dieser Arbeit müssen ebenso unter dem Aspekt der zugrundeliegenden Limitationen interpretiert werden. Obwohl eine Überprüfung der methodischen Qualität der Studien anhand validierter Critical Appraisal Tools von Seiten der Autorin durchgeführt wurde, ist ein diesbezügliches „Bias-Risiko“ nicht auszuschließen. Außerdem basiert ein Großteil der Literaturarbeiten zwar auf randomisierten, allerdings nicht immer auf kontrollierten und doppelblind durchgeführten Studien. Zwei der mit eingeschlossenen Studien wurden ebenfalls als open-label RCT's abgewickelt (Fujii et al., 2018; Lewis et al., 2015). Ergänzende Limitationen umfassen eine oftmals niedrige Anzahl an Versuchspersonen, kurze Laufzeit, teilweise fehlende Compliance/Adhärenz der PatientInnen, nicht definierte Einnahmezeiten der PB sowie einen möglichen Einfluss von Placebo-Effekten.

Schulungsprogramme

In allen drei Studien konnte das Wissen hinsichtlich der richtigen Einnahme von Phosphatbindern gesteigert werden. Darüber hinaus konnte der Serum-Phosphatspiegel in beiden Kohortenstudien signifikant verringert werden (Chan et al., 2019; Gardulf et al., 2011). Zwei weitere Literaturarbeiten unterstreichen ebenso, dass Schulungen im Bereich Ernährung und zum Thema Phosphat das Management einer Hyperphosphatämie bei HämodialysepatientInnen deutlich verbessern (Duff & Chawke, 2017; Karavetian, de Vries, Rizk & Elzein, 2014). Eine Kohortenstudie von (Brauer, Waheed, Singh & Maursetter, 2019) konnte zudem eine mäßige Verbesserung des Serum-Phosphatspiegels bei PatientInnen mit CKD 5D mithilfe einer Reihe von Phosphat-schulungen sowie Planungsgesprächen (PEP talks) feststellen. Dennoch gibt es in diesem Bereich derzeit sehr wenig randomisierte und placebo-kontrollierte Studien, die unterschiedliche Auswirkungen zwischen geschulten und nicht geschulten PatientInnen untersuchen. Der RCT von (Lim et al., 2018) konnte keine signifikante Veränderung im Serum-Phosphatspiegel zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe erfassen. Allerdings gibt es in dieser Studie einige Limitationen zu berücksichtigen, welche die wissenschaftliche Evidenz der Ergebnisse anzweifeln.

Zum einen bestand die Intervention aus einer einzigen 30-minütigen Ernährungsberatung, zum anderen war die ProbandInnengruppe relativ klein und der Ernährungsstatus wurde basierend auf Ernährungsprotokollen der ProbandInnen ermittelt. Hierbei könnten potenzielle Bias wie over- oder underreporting der eigentlichen Nahrungsaufnahme aufgetreten sein (Lim et al., 2018).

Eine signifikant verbesserte Adhärenz von Phosphatbindern durch die Teilnahme eines PatientInnenschulungsprogramms wurde bisher lediglich in einer Kohortenstudie beobachtet (Chan et al., 2019).

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Effizienz des Phosphateinheitenprogramms benötigt es noch eine Mehrzahl an randomisierten, kontrollierten Studien mit einer größeren Kohorte an Erwachsenen, um konkrete Aussagen treffen zu können. Trotzdem liegt aufgrund des Ergebnisses der bisher durchgeführten Kohortenstudie an Kindern die Tendenz darin, dass ein solches Schulungsangebot die Behandlung einer Hyperphosphatämie unterstützen kann (Ahlenstiel et al., 2010).

Trotz der Vielzahl an integrierten Lebensmitteln im PEP-Konzept gibt es einige Einschränkungen, die dessen Effizienz beeinflussen könnten. Beispielsweise ist es sehr schwierig für verschiedene PatientInnengruppen alle präferierten Nahrungsmittel in den Kärtchen wiederzufinden. Individuelle Verpackungen von Süßigkeiten, Fertiggerichten etc. werden im Zuge dessen nicht besprochen. Zusätzlich wird der Kaliumverlust bei Gemüse und Kartoffeln durch die jeweilige Zubereitungsart in den PEP-Karten nicht berücksichtigt. Insofern sollte der tatsächlich positive Nutzen des bisherigen PEP-Programmes noch kritischer hinterfragt werden.

9 Schlussfolgerungen und Ausblick

Ausgehend von den Zielen der hermeneutischen Arbeit, zum einen konkrete Empfehlungen zur Phosphat-, Calcium und Vitamin D-Zufuhr aus nephrologischen Leitlinien ableiten zu können sowie zum anderen die Effizienz unterschiedlicher Phosphatbinder und Phosphateinheiten-Schulungsprogrammen bei PatientInnen mit CKD zu untersuchen, ergeben sich im Rahmen dieser Arbeit folgende Schlussfolgerungen: Derzeit gibt es lediglich eine wissenschaftlich eingestufte Zufuhrempfehlung von 800 – 1000 mg Calcium pro Tag, empfohlen von (NKF & Academy of nutrition and dietetics, 2019), mit einem Evidenzgrad von 2B bei Personen mit CKD 3-4. Der Großteil der Empfehlungen richtet sich vorwiegend nach Serum-Normwerten bzw. Referenzbereichen von Laboratorien. Insbesondere bei Calcium und Phosphor wird die Prävalenz einer Hyperphosphatämie und Hyperkalzämie aufgrund des zunehmenden Risikos einer Gefäßverkalkung hervorgehoben. Bezüglich der Ernährungstherapie bei PatientInnen mit DNP sowie NTX konnten den nephrologischen Leitlinien keine expliziten Zufuhrempfehlungen entnommen werden. Basierend auf den Ergebnissen der Datenanalyse, der methodischen Qualität und den Limitationen zeigt sich, dass es derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für unterschiedliche Auswirkungen auf den Serum-Phosphatspiegel zwischen calciumhaltigen und nicht-calciumhaltigen PB gibt. Zudem liegen bis dato nur wenig validierte Daten zugrunde, die günstige Auswirkungen von Phosphatbindern auf die kardiovaskuläre Mortalität bestätigen. Weiters demonstrieren die inkludierten Studienergebnisse eine mäßige Evidenz für die Verbesserung des Serum-Phosphatspiegels unter Einfluss eines Phosphat-Schulungsprogrammes. In Bezug auf eine gesteigerte Adhärenz von PB durch entsprechende Schulungsangebote lassen sich aufgrund mangelnder wissenschaftlicher Daten keine konkreten Aussagen tätigen. Darüber hinaus ergibt sich ein Defizit an randomisierten und placebo-kontrollierten Studien, weshalb keine evidenzbasierten Unterschiede zwischen geschulten und nicht geschulten PatientInnen festgestellt werden konnten.

Für die klinische Praxis bedeuten diese Ergebnisse, dass es einerseits essenziell ist die Normwerte von Phosphat, Calcium und Vitamin D im Blutserum im Auge zu behalten und je nach Abweichung vom Mittelwert eine entsprechende Intervention gestartet werden soll. Bei bestehender Hyperphosphatämie gibt es lukrative Anhaltspunkte, die eine Reduktion des Serum-Phosphatspiegels mithilfe von individuellen Dosen von Phosphatbindern unterstützen kann. Hierbei werden PatientInnenschulungen bezüglich des Wissens zum Thema Phosphat und Ernährung eine wesentliche Bedeutung zugeschrieben, die das Erreichen einer normalen Serum-Phosphatkonzentration ebenfalls positiv beeinflussen können.

Für die Forschung bedeutet dies, dass noch eine Vielzahl an randomisierten Langzeitstudien notwendig ist, um ungefähre Mittelwerte zur Phosphat-, Calcium- sowie Vitamin D-Zufuhr bei PatientInnen mit CKD 1-5D und NTX evaluieren zu können und dadurch die Umsetzung in der klinischen Praxis zu erleichtern. Hinsichtlich der Auswirkungen von Phosphatbinder auf die Mortalität wären mehr Studien mit einer längeren Interventionsdauer, größeren ProbandInnenanzahl sowie einer doppel-blinden Durchführung hilfreich, um konkretere und höhere evidenzbasierte Ergebnisse bereitzustellen. Zukünftige Studien sollen die Effizienz von Schulungsprogrammen mit einer größeren Anzahl an Erwachsenen sowie einem längeren Interventionszeitraum testen. Eine detaillierte Beschreibung der Interventionen zukünftiger Forschungsarbeiten wäre zudem maßgebend, um letztendlich eine akkurate Umsetzung in die Praxis zu ermöglichen.

10 Literaturverzeichnis

- Ahlenstiel, T., Pape, L., Ehrich, J. H. H. & Kuhlmann, M. K. (2010). Self-adjustment of phosphate binder dose to meal phosphorus content improves management of hyperphosphataemia in children with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(10), 3241–3249. <http://doi.org/10.1093/ndt/gfq161>
- Arzneispezialitätenregister des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (2020). Zugriff am 26.03. 2020 unter <https://aspreister.basg.gv.at/>
- Baenkler, H.-W., Goldschmidt, H., Hahn, J.-M., Hinterseer, M., Knez, A., Lafrenz, M., ... Zidek, W. (2015). *Kurzlehrbuch Innere Medizin* (3. vollst. überarb. und aktualisierte Aufl.). Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Block, G. A., Fishbane, S., Rodriguez, M., Smits, G., Shemesh, S., Pergola, P. E., ... Chertow, G. M. (2015). A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ferric Citrate for the Treatment of Iron Deficiency Anemia and Reduction of Serum Phosphate in Patients With CKD Stages 3-5. *American Journal of Kidney Diseases*, 65(5), 728–736. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.014>
- Brauer, A., Waheed, S., Singh, T. & Maursetter, L. (2019). Improvement in Hyperphosphatemia Using Phosphate Education and Planning Talks. *Journal of Renal Nutrition*, 29(2), 156–162. <http://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.06.004>
- Burton, J., Goldsmith, D., Ruddock, N., Shroff R. & Wan, N. (2018). Commentary on the KDIGO Guideline on the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of CKD-MBD. Zugriff am 20.11.2019 unter <https://renal.org/guidelines/>
- Chan, M. W., Cheah, H. M. & Mohd Padzil, M. B. (2019). Multidisciplinary education approach to optimize phosphate control among hemodialysis patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 41(5), 1282–1289. <http://doi.org/10.1007/s11096-019-00878-4>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE) & Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE) (Hrsg.) (2016). *D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr* (2. aktualisierte Aufl.) Neustadt: Neuer Umschau Buchverlag.
- Druml, W., Contzen, B., Joannidis, M., Kierdorf, H., Kuhlmann, M. & und das DGEM Steering Committee. (2015). S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGfN. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 40(01), 21–37. <http://doi.org/10.1055/s-0034-1387537>

- Duff, E. A. & Chawke, F. M. (2017). A service review to assess if innovative intensive phosphate dietary education can help reduce phosphate levels to the recommended range in a hemodialysis population: Phosphate education and hemodialysis. *Hemodialysis International*, 21, 22–26. <http://doi.org/10.1111/hdi.12593>
- European Medicines Agency (2020). Zugriff am 26.03.2020 unter <http://www.ema.europa.eu/>
- Floege, J. (2017). Phosphatbinder. *Der Nephrologe*, 12(3), 183–191. <http://doi.org/10.1007/s11560-017-0149-7>
- Fujii, H., Kono, K., Nakai, K., Goto, S., Nishii, T., Kono, A. & Nishi, S. (2018). Effects of Lanthanum Carbonate on Coronary Artery Calcification and Cardiac Abnormalities After Initiating Hemodialysis. *Calcified Tissue International*, 102(3), 310–320. <http://doi.org/10.1007/s00223-017-0347-3>
- Gardulf, A., Palsson, M. & Nicolay, U. (2011). Education for dialysis patients lowers long-term phosphate levels and maintains health-related quality of life. *Clinical Nephrology*, 75(4), 319–327. <http://doi.org/10.5414/CN106550>
- Girndt, M. & Kuhlmann, M. K. (2014). *Aktuelle Behandlungsstrategien in der Hämodialyse* (3. Aufl). Bremen: UNI-MED Verlag AG.
- Habbous, S., Przech, S., Acedillo, R., Sarma, S., Garg, A. X. & Martin, J. (2017). The efficacy and safety of sevelamer and lanthanum versus calcium-containing and iron-based binders in treating hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 32(1), 111–125. <http://doi.org/10.1093/ndt/gfw312>
- Institute of Medicine (US) Committee (2011). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press.
- Isakova, T., Nickolas, T. L., Denburg, M., Yarlagadda, S., Weiner, D. E., Gutiérrez, O. M., ... Kramer, H. (2017). KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *American Journal of Kidney Diseases*, 70(6), 737–751. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.019>
- Jadad, A.R., Haynes, R.B., Hunt, D., & Browman, G.P. (2000). The internet and evidence-based decision-making: a needed synergy for efficient knowledge management in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 162(3), 362–365. (In Behrens J. & Langer G. (2004) „Evidence-based Nursing“ S. 197–198. Bern-Göttingen-Toronto-Seattle: Verlag Hans Huber.)

- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012). Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Diseases. *Kidney International Supplements*, 3, 5-14.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (2017). Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*, 7, 1-59.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (2019). Zugriff am 24.11.2019 unter <https://kdigo.org/mission/#history>
- Karavetian, M., de Vries, N., Rizk, R. & Elzein, H. (2014). Dietary educational interventions for management of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 72(7), 471–482. <http://doi.org/10.1111/nure.12115>
- Kuhlmann, U., Böhrer, J., Luft, F. C., Alscher, M. D., Kunzendorf, U., Walb, D. & Hoyer, J. (Hrsg.). (2015). *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren* (6. vollst. überarb. und erw. Aufl.). Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Lewis, J. B., Sika, M., Koury, M. J., Chuang, P., Schulman, G., Smith, M. T., ... Dwyer, J. P. (2015). Ferric Citrate Controls Phosphorus and Delivers Iron in Patients on Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(2), 493–503. <http://doi.org/10.1681/ASN.2014020212>
- Liabeuf, S., Ryckelynck, J.-P., El Esper, N., Ureña, P., Combe, C., Dussol, B., ... Choukroun, G. (2017). Randomized Clinical Trial of Sevelamer Carbonate on Serum Klotho and Fibroblast Growth Factor 23 in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 12(12), 1930–1940. <http://doi.org/10.2215/CJN.03030317>
- Lim, E., Hyun, S., Lee, J. M., Kim, S., Lee, M.-J., Lee, S.-M., ... Jeong, J. C. (2018). Effects of education on low-phosphate diet and phosphate binder intake to control serum phosphate among maintenance hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Kidney Research and Clinical Practice*, 37(1), 69–76. <http://doi.org/10.23876/j.krcp.2018.37.1.69>
- National Kidney Foundation & Academy of nutrition and dietetics (2019). KDOQI Clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease: 2019 Update. Public review Draft. Zugriff am 23.11.2019 unter https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries/nutrition-ckd
- National Kidney Foundation (2019). Zugriff am 24.11.2019 unter https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries

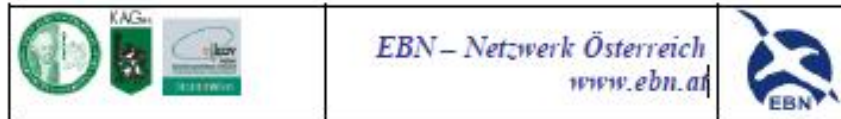
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2019). Systematic Reviews Critical Appraisal Sheet. Zugriff am 14.03.2020 unter <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2019/01/Systematic-Review.pdf>
- Palmer, S. C., Teixeira-Pinto, A., Saglimbene, V., Craig, J. C., Macaskill, P., Tonelli, M., ... Strippoli, G. F. M. (2015). Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 66(6), 962–971. <http://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.03.036>
- Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S., Klink, R., Brenner, B., Gay, W.-R. & Rothenburger, A. (2018). *Physiologie* (8. unveränderte Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Patel, L., Bernard, L. M. & Elder, G. J. (2016). Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(2), 232–244. <http://doi.org/10.2215/CJN.06800615>
- Renal Association (2019). Zugriff am 20.11.2019 unter <https://renal.org/>
- Rosenkranz A., Krisper P., Eller K., Lhotka K. & Mayer G. (2015). Chronische Niereninsuffizienz. *Österreichische Ärztezeitung*, 21, S. 22.
- Ruospo, M., Palmer, S. C., Natale, P., Craig, J. C., Vecchio, M., Elder, G. J. & Strippoli, G. F. (2018). Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD006023. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD006023.pub3>
- Sekercioglu, N., Thabane, L., Díaz Martínez, J. P., Nesrallah, G., Longo, C. J., Busse, J. W., ... Guyatt, G. H. (2016). Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PloS One*, 11(6), e0156891. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0156891>
- Silbernagl, S., Lang, F., Gay, R. & Rothenburger, A. (2018). *Taschenatlas Pathophysiologie* (5. unveränderte Auflage). Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Steddon, S. & Sharples E. (2015). Clinical Practice Guideline: CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD). Zugriff am 20.11.2019 unter <https://renal.org/guidelines>
- Vaupel, P., Schaible, H.-G. & Mutschler, E. (2015). *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen: 158 Tabellen* (7. vollst. überarb. und erw. Aufl.). Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

- Wang, C., Liu, X., Zhou, Y., Li, S., Chen, Y., Wang, Y. & Lou, T. (2015). New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*, 10(7), e0133938. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0133938>
- Österreichische Gesellschaft für Nephrologie (2017). Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister. *Nierenersatztherapie in Österreich*. Zugriff am 12.10.2019 unter <https://www.nephrologie.at/wp-content/uploads/oesterreichisches-dialyse-und-transplantationsregister-qualitaetssicherungsreport-jahresbericht-2017.pdf>
- Österreichische Gesellschaft für Nephrologie (2018). Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister. *Nierentransplantation*. Zugriff am 03.12.2019 unter https://www.nephro.at/JB_all.htm

11 Anhang

- ❖ Jadad-Score
- ❖ OCEBM-Sheet
- ❖ Literatursuche
- ❖ Review-Tabelle

11.1 Jadad-Score



Jadad – Score

- Er dient als Hilfe zur schnellen Einschätzung einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT).
- Jadad bezeichnet Studien mit einem Score von unter 3 als Studien schlechter Qualität.
- Zur Bias Vermeidung sollte die Bewertung von mindestens zwei Personen durchgeführt werden.

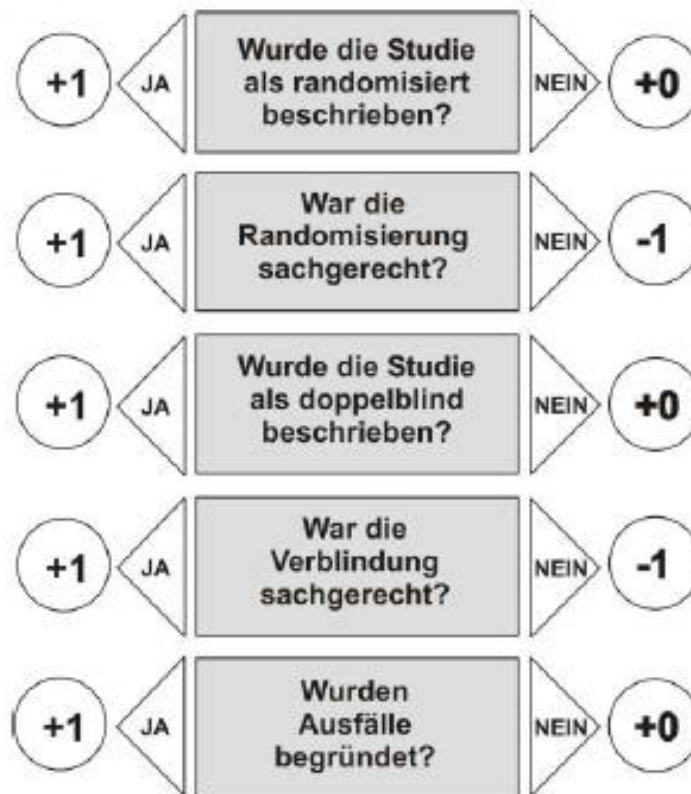


Abb.: Jadad-Scores

Quelle:

Jadad, A.R., Haynes, R.B., Hunt, D., & Browman, G.P. (2000). The internet and evidence-based decision-making: a needed synergy for efficient knowledge management in health care. *Canadian Medical Association Journal*, 162(3), 362-365. (In: Behrens J., Langer G. (2004) „Evidence-based Nursing“ S. 197-198; Verlag Hans Huber, Bern-Göttingen-Toronto-Seattle ISBN 3-456-83623-6)

www.ebn.at

11.2 OCEBM-Sheet

SYSTEMATIC REVIEW



Are the results of the review valid?

What question (PICO) did the systematic review address?

What is best?

The main question being addressed should be clearly stated. The exposure, such as a therapy or diagnostic test, and the outcome(s) of interest will often be expressed in terms of a simple relationship.

Where do I find the information?

The Title, Abstract or final paragraph of the Introduction should clearly state the question. If you still cannot ascertain what the focused question is after reading these sections, search for another paper!

In this paper

Yes

☐

No

☐

Unclear

☐

Comment:

F - Is it unlikely that important, relevant studies were missed?

What is best?

The starting point for a comprehensive search for all relevant studies is the major bibliographic databases (eg Medline, Cochrane, EMBASE, etc) but should also include a search of reference lists from relevant studies and contact with experts, particularly to inquire about unpublished studies. The search should not be limited to English language only. The search strategy should include both MESH terms and text words.

Where do I find the information?

The Methods section should describe the search strategy, including the terms used, in some detail. The Results section will outline the number of titles and abstracts reviewed, the number of full-text studies retrieved, and the number of studies excluded together with the reasons for exclusion. This information may be presented in a figure or flow chart.

In this paper

Yes

☐

No

☐

Unclear

☐

A - Were the criteria used to select articles for inclusion appropriate?

What is best?

The inclusion or exclusion of studies in a systematic review should be clearly defined *a priori*. The eligibility criteria used should specify the patients, interventions or exposures and outcomes of interest. In many cases the type of study design will also be a key component of the eligibility criteria.

Where do I find the information?

The Methods section should describe in detail the inclusion and exclusion criteria. Normally, this will include the study design.

In this paper

Yes

☐

No

☐

Unclear

☐

Comment:

A - Were the included studies sufficiently valid for the type of question asked?

What is best?

The article should describe how the quality of each study was assessed using predetermined quality criteria appropriate to the type of clinical question (e.g., randomization, blinding and completeness of follow-up)

Where do I find the information?

The Methods section should describe the assessment of quality and the criteria used. The Results section should provide information on the quality of the individual studies.

In this paper

Yes

☐

No

☐

Unclear

☐

Comment:

T - Were the results similar from study to study?

What is best?

Ideally, the results of the different studies should be similar or homogeneous. If heterogeneity exists the authors may estimate whether the differences are significant (chi-square test). Possible reasons for the heterogeneity should be explored.

Where do I find the information?

The Results section should state whether the results are heterogeneous and discuss possible reasons. The forest plot should show the results of the chi-square test for heterogeneity and discuss reasons for heterogeneity, if present.

In this paper

Yes

☐

No

☐

Unclear

☐

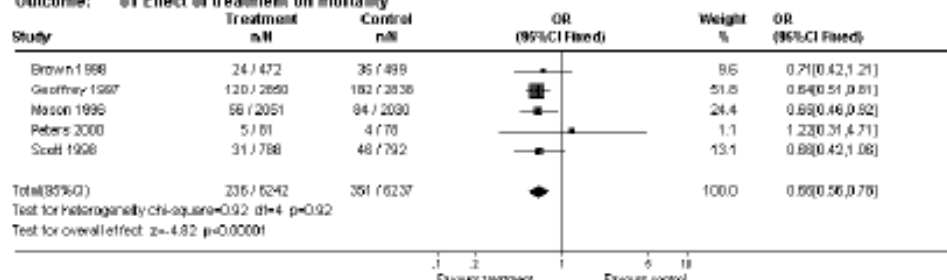
Comment:

What were the results?

A systematic review provides a summary of the data from the results of a number of individual studies. If the results of the individual studies are similar, a statistical method (called meta-analysis) is used to combine the results from the individual studies and an overall summary estimate is calculated. The meta-analysis gives weighted values to each of the individual studies according to their size. The individual results of the studies need to be expressed in a standard way, such as relative risk, odds ratio or mean difference between the groups. Results are traditionally displayed in a figure called a forest plot, like the one below.

Comparison: 03 Treatment versus Placebo

Outcome: 01 Effect of treatment on mortality



The forest plot depicted above represents a meta-analysis of five trials that assessed the effects of a hypothetical treatment on mortality. Individual studies are represented by a black square and a horizontal line, which corresponds to the point estimate and 95% confidence interval of the odds ratio. The size of the black square reflects the weight of the study in the meta-analysis. The solid vertical line corresponds to 'no effect' of treatment - an odds ratio of 1.0. When the confidence interval includes 1 it indicates that the result is not significant at conventional levels ($P > 0.05$).

The diamond at the bottom represents the combined or pooled odds ratio of all five trials with its 95% confidence interval. In this case, it shows that the treatment reduces mortality by 34% (OR 0.66 95% CI 0.56 to 0.78). Notice that the diamond does not overlap with the 'no effect' line (the confidence interval doesn't include 1) so we can be assured that the pooled OR is statistically significant. The test for overall effect also indicates statistical significance ($p < 0.0001$).

Exploring heterogeneity

Heterogeneity can be assessed using the 'eyeball' test or more formally with statistical tests, such as the Cochran Q test. With the 'eyeball' test one looks for overlap of the confidence intervals of the trials with the summary estimate. In the example above note that the dotted line running vertically through the combined odds ratio crosses the horizontal lines of all the individual studies indicating that the studies are homogenous. Heterogeneity can also be assessed using the Cochran chi-square (Cochran Q). If Cochran Q is statistically significant there is definite heterogeneity. If Cochran Q is not statistically significant but the ratio of Cochran Q and the degrees of freedom (Q/df) is > 1 there is possible heterogeneity. If Cochran Q is not statistically significant and Q/df is < 1 then heterogeneity is very unlikely. In the example above Q/df is < 1 ($0.92/4 = 0.23$) and the p-value is not significant (0.92) indicating no heterogeneity.

Note: The level of significance for Cochran Q is often set at 0.1 due to the low power of the test to detect heterogeneity.

SYSTEMATIC REVIEW



11.3 Literatursuche

Suchbegriffe	Limitationen	Datenbank/Quelle	Datum	Anzahl Resultate	Relevante Publikationen
PHOSPHATBINDER					
Phosphate binder therapy in people with CKD	Artikel, 2015-2019, humans	Ubmed	08.10.2019	41	Umeukeje et al., 2018 Ruospo et al., 2018 (Cochrane) Patel et al., 2016
Phosphatbinder	Artikel, 2015-2019	Ubmed	30.01.2020	23	Floege, 2017 Weinmann, 2015
Phosphatbinder	Bücher, Zeitschriften	Ubmed	30.01.2020	3	Girndt & Kuhlmann, 2014 Degenhardt et al., 2014
efficacy of phosphate binder in people with CKD	Artikel, 2015-2019, humans	Ubmed	30.01.2020	24	Galassi et al., 2015 Allison et al., 2018
Phosphate binder therapy AND CKD	Artikel, 2015-2020, humans	Ubmed	30.01.2020	179	Greig, 2015 Floege, 2016 Takeshi et al., 2016 Geoffrey et al., 2015 Wendy et al., 2017 Russo et al., 2015 Palmer et al., 2016 Kestenbaum 2015 Patel et al., 2016
Phosphate binder therapy AND CKD	Artikel, 2015-2020, humans, renal insufficiency, chronic	Ubmed	30.01.2020	84	Greig, 2015 Floege, 2016 Takeshi et al., 2016 Geoffrey et al., 2015 Russo et al., 2015 Palmer et al., 2016 Kestenbaum 2015 Patel et al., 2016
effects of phosphate binders in CKD patients	Artikel, 2015-2019, humans	Ubmed	30.01.2020	323	Sekercioglu et al., 2017

use of phosphate binders in people with CKD	Artikel, 2015-2019, humans, renal dialysis	Ubmed	30.01.2020	29	Fujii et al., 2018 Wang et al., 2015
Phosphate binders AND mortality		Ubmed	30.01.2020	3000	Geoffrey et al., 2012
Phosphate binders AND mortality	Artikel, 2015-2019, humans	Ubmed	30.01.2020	556	Peter, 2017 Wang et al., 2015 Komaba et al., 2017 Wang et al., 2015
phosphate binders AND chronic kidney disease	Artikel, 2015-2019, humans	Ubmed	30.01.2020	621	Vervloet, 2018 Yang et al., 2018 Elder et al., 2017
phosphate binders AND chronic kidney disease	Artikel, 2015-2020, humans, renal insufficiency, chronic	Ubmed	30.01.2020	231	Zoccali et al., 2015
Phosphate binder AND side effects	Artikel, 2015-2019, humans	Ubmed	30.01.2020	504	Van Buren, 2015
effects of phosphate binders in people with CKD	Last 5 years, humans, free full text	Pubmed	05.02.2020	12	Liabeuf et al., 2017 Block et al., 2017 Heaf, 2015 Palmer et al., 2015
use of phosphate binders in chronic kidney disease	Last 5 years, humans, free full text	Pubmed	05.02.2020	92	Ohya et al., 2019 Zhou et al., 2018 Yamada et al., 2018 → similar articles → Habbous et al., 2017, Sekercioglu et al., 2017, Sekercioglu et al., 2016 Bhandari et al., 2017 Pérez-Ricart et al., 2016 Hutchison et al., 2016
effectiveness of phosphate binder	Last 5 years, humans, free full text	Pubmed	05.02.2020	4	Coyne et al., 2017 Helal et al., 2016 Kendrick et al., 2019
Phosphate binder in CKD patients AND effect on serum-phosphate level	Last 5 years, humans	Pubmed	05.02.2020	2	Block et al., 2015

Phosphate binder in CKD patients AND mortality	Last 5 years, humans	Pubmed	05.02.2020	26	Adema et al., 2016
effect of calcium-based phosphate binders AND chronic kidney disease		Ubmed	06.02.2020	11	Jamal et al., 2013 Allison et al., 2013
über Artikel von Nakanishi et al., 2016 → Lewis JB collaborative study		gezielte Suche in Pubmed	09.02.2020		Lewis et al., 2015
SCHULUNGSPROGRAMME					
Phosphatein- heitenprogramm		Händische Suche	05.02.2020		Kuhlmann et al., 2005
dietary education program AND serum phosphate level	2015-2020, humans	Ubmed	05.02.2020	295	Cupisti et al., 2018 Duff et al., 2017 Alikari et al., 2019
nutritional counselling to lower serum phosphate levels	2015-2020, humans	Ubmed	05.02.2020	102	D'allesandro et al., 2015 Lim et al., 2018
phosphate education program to reduce serum phosphate	2015-2020, humans	Ubmed	05.02.2020	991	Vrdoljak et al., 2017 Duff et al., 2017 Alikari et al., 2019 Griva et al., 2017
education approach to optimize phosphate control in people with CKD	2010-2019	Ubmed	05.02.2020	35	Chan et al., 2019 Donald et al., 2018 Ahlenstiel et al., 2010
phosphate education program AND CKD NOT children	2010 - 2019	Ubmed	05.02.2020	267	Kalantar-Zadeh et al., 2013 Gardulf et al., 2011 Martins et al., 2017
phosphate education program in patients with hyperphosphatemia NOT children	2010-2020	Ubmed	20.02.2020	68	Karavetian et al., 2014 Karavetian et al., 2018
		Journal of Nephrology (March 2019)	20.02.2020		Brauer et al., 2019

11.4 Review-Tabelle

Studien Phosphatbinder

AutorIn, Publikations-jahr, Titel	Zielgruppe, Anzahl der Studienteilnehmer	Dauer der Intervention	Methodik	Ergebnisse
Block et al. (2015) A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ferric Citrate for the Treatment of Iron Deficiency Anemia and Reduction of Serum Phosphate in Patients With CKD Stages 3-5	PatientInnen: 149 Alter: Ø 64 – 66 J. GFR: 60 ml/min/1,73 m ² Serum-Ph: 4,0 – 6,0 mg/dl Hb: 9,0 – 12,0 g/dl kein i.v. Fe od. EPO- Medika- mente	12 Wochen	Placebo-kontrollierte, doppel-blinde, randomisierte Studie Ø verabreichte Dosis Ferric citrat: 5,1 g/d → 5,1 Tabl./d Ø verabreichte Dosis Placebo: 5,2 g/d → 5,2 Tabl./d Outcomeparameter: Veränderungen Serum-Ph-Level, FGF-23, Hb, Ferritin, Ph-Ausscheidung	Nach 12 Wochen Rückgang des Serum-Phosphatlevel um 0,7 mg/dl mit Ferric Citrat und 0,2 mg/dl mit Placebo Ferric Citrat: Ph-Ausscheidung über Niere um 39% reduziert Placebo: unveränderte Ph-Ausscheidung Durch kurzzeitige Einnahme von Ferric Citrat → Auffüllung von Fe-Speicher, ↑ Hb, ↓ Serum-Ph-Level, ↓ Ph-Ausscheidung über Urin, ↓ FGF-23 – PatientInnen betreffend im CKD Stadium 3-5
Fujii et al. (2018) Effects of Lanthanum Carbonate on Coronary Artery Calcification and Cardiac Abnormalities After Initiating Hemodialysis	PatientInnen: 105 Frauen + Männer mit ESRD, bestehender Hyperphosphatämie Alter: ≥ 20 J	18 Monate	Open-label RCT 2 randomisierte Gruppen: 50 P. LC 55 P. CC Multidetektor-CT vor Beginn HD, 12 + 18 Monate nach Beginn HD 3x/Wo. → 3 – 4,5 h HD Individuell verschr. Dosen, um Serum-Ph-Level zw. 3,5 – 6,0 mg/dl zu halten Es wurde keine spezielle Diät verordnet Folgebesuche: 12 + 18 Monate nach Beginn HD Gesammelte Blutproben: 6, 12 + 18 Monate nach Beginn HD	LC verbessert Herzanomalien, seltener CAC-Fortschreitung bei Pat. mit mäßiger CAC, ESRD + Beginn HD RCT mit gr. Stichprobe notwendig, um Nutzen im kl. Bereich herauszufinden

<p>Habbous et al. (2017)</p> <p>The efficacy and safety of sevelamer and lanthanum versus calcium-containing and iron-based binders in treating hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>RCT'S mit PatientInnen > 18 J.</p> <p>Keine Einschränkung nach Publikationsjahr, Sprache, TN-Anzahl</p> <p>Einschluss von 51 Studien mit 8829 Pat.</p>	<p>Interventionslänge der Studien: 2 Wochen – 3 Jahre</p>	<p>Systematic Review + Meta-Analyse → RCT's von PubMed, Embase & Cochrane, welche Sevelamer, Lanthanum, Eisenhaltige PB mit etwaigen anderen PB vergleichen</p>	<p>Sevelamer: keine sig. Reduktion der Mortalität, sig. verminderte Hospitalisierungsrate + Hyperkalzämie – verglichen mit calciumhaltigen PB</p> <p>keine Überlegenheit/Vorteil von Lanthanum und eisenhaltigen PB für etwaige klinische relevante Ergebnisse</p> <p>Relevante Unterschiede bleiben unerklärt: kardiale Ereignisse, Frakturen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, hyperchloremische Azidose</p> <p>Kein Unterschied in GIT-Ereignissen zw. Sevelamer und calciumhaltigen PB, allerdings sig. höher bei Lanthanum im Vergleich zu calciumhaltigen PB</p> <p>↓ Serum-Ph-Level: Sevelamer und calciumhaltige PB ähnlich, Lanthanum nur geringfügig weniger effektiv</p>
<p>Liabeuf et al. (2017)</p> <p>Randomized Clinical Trial of Sevelamer Carbonate on Serum Klotho and Fibroblast Growth Factor 23 in CKD</p>	<p>PatientInnen: 78</p> <p>Alter: ≥ 18 J.</p> <p>CKD Stadium: 3b/4</p> <p>GFR: 15 – 45 ml/min/1,73 m²</p> <p>Nüchtern-Serum-Ph: > 3,1 mg/dl</p> <p>Serum-FGF-23: > 80 rel. Einheiten/ml</p>	<p>12 Wochen</p>	<p>Doppel-blinder, placebo-kontrollierter RCT</p> <p>Alle Pat. erhielten 100,000 IU Cholecalciferol bei Randomisierung</p> <p>2 Gruppen:</p> <p>Placebo: 4,8 g/d</p> <p>Sevelamer Carbonate: 4,8 g/d</p> <p>Messung Serum-C-FGF-23, intakter FGF-23, α-klotho: zu Beginn + nach 12 Wo.</p>	<p>Kein sig. Unterschied zw. Serum intaktem FGF-23, α-klotho od. verändertem Ph-Level zw. beiden Gruppen</p> <p>Sig. Reduktion von Gesamt- und LDL-Chol. in der Sevelamer-Gruppe, sig. Rückgang der Phosphaturie durch Sevelamer ohne Veränderung Ph-Level</p>

<p>Lewis et al. (2015)</p> <p>Ferric Citrate Controls Phosphorus and Delivers Iron in Patients on Dialysis</p>	<p>PatientInnen: 441 Alter: Ø 54 J. 70 – 80 % Männer</p> <p>4 Gruppen insgesamt: Ferric Citrat: n = 292 Active Control: n= 149 Ferric Citrat: n= 96 Placebo: n= 96</p> <p>Serum-Ph: 4,3 – 6 mg/dl → Ferric Citrat letzte 4 Wo. Gruppe; 6,3 – 8,3 mg/dl Ferric Citrat ersten 54 Wo. Gruppe</p> <p>Durchgeführt in USA + Israel</p>	<p>56 Wochen</p>	<p>RCT</p> <p>441 VP wurden randomisiert zu Ferric Citrat od. aktive Kontrollgruppe für 52 Wo., gefolgt von einer 4-wöchigen placebo-kontrollierten Periode → VP von Ferric Citrat mit durchgezogener active control Periode wurden re-randomisiert zu Ferric Citrat od. Placebo</p>	<p>Am Ende der Placebo-kontrollierten Periode, Ø Serum-Ph-Werte waren niedriger in der Ferric citrat Gruppe als in der Placebo-Gruppe</p> <p>Über 52 Wo.: kein sig. Unterschied in Serum-Ph und randomisierter Ferric Citrat + active control Gruppe Active control: 73 VP erhielten Sevelamer, 36 VP Calcium acetate, 40 VP beides</p> <p>Ferric Citrate über 52 Wo. ↑ Eisenspeicher, gekennzeichnet durch ↑ Transferrinsättigung und Eisen im Serum</p>
<p>Palmer et al. (2015)</p> <p>Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis</p>	<p>28 Studien mit 6999 VP (50% doppelblind) Kinder ausgeschlossen sowie eine Interventionsdauer kürzer als 12 Wo.</p> <p>Zeitraum der Studien: 1981 – 2014 Ø Anzahl von 40 VP pro Trial</p> <p>8 Studien: Pat. mit CKD 1-5 21 Studien: Pat. mit Dialyse 3 Studien: Nierentransplantierte</p>	<p>Ø Dauer von 9,9 ± 8,1 Monate</p>	<p>Randomisierte Studien, die Interventionen für CKD-MBD od. Nierentransplantation vergleichen</p> <p>Cochrane, Medline wurden durchsucht</p> <p>7 Interventionen: PB (3154 Pat.) Cinacalcet (1737 Pat.) Vit. D Präparate (537 Pat.) Bisphosphonate (121 Pat.) Calcitonin (16 Pat.) Placebo (1007 Pat.) Standard Care (727 Pat.)</p>	<p>Keine bestätigte Korrelation mit kardiovaskulärer oder Gesamtmortalität in randomisierten Studien</p> <p>einzigste beobachtende sig. Assoziation zw. PTH-Spiegel und Mortalität war sehr ungenau</p> <p>keine nachweisbare Wirkung der gewählten Interventionen Bias: kl. Anzahl an VP, kurze Laufzeit, non-blinding</p> <p>Conclusio: Wirkung von breit eingesetzten Medikamenten bei CKD-Pat. auf Serum-PTH, Serum-Ph, Serum-Calcium hängt sehr schwach und ungenau mit Mortalität zusammen. Aufgrund der aktuellen Daten lässt sich nicht ableiten, ob Medikamente einen gesundheitlichen Vorteil bei CKD mit sich ziehen</p>

<p>Patel, Bernard & Elder (2016)</p> <p>Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</p>	<p>25 Studien mit 4770 Pat. (88 % HD) Erwachsene mit CKD 3-5D GFR: ≤ 59 ml/min/1,73 m² od. Dialyse</p>	<p>RCT's, quasi-RCT's mit Interventionen > 8 Wo.</p>	<p>PubMed, Cochrane wurden durchsucht RCT's, die Sevelamer mit Calciumhaltigen PB vergleichen</p> <p>Daten von 2009 – 2015 wurden miteinbezogen</p> <p>Outcomeparameter: Gesamtmortalität, Hospitalisierung, kardiale Ereignisse und Mortalität sowie negative Wirkungen Biochem. Outcomes: Serum-PTH, Ph, Ca, Lipide, Hyperkalzämie</p>	<p>Niedrigere Gesamtmortalität bei Sevelamer (46 %) im Vergleich zu Calciumhaltigen PB bei Pat. mit CKD 3-5 + Dialyse</p> <p>Sig. Unterschied in Gesamtmortalität zw. Sevelamer + Ca-carbonat, allerdings kein sig. Unterschied zw. Ca-acetat</p> <p>Sevelamer bei Pat. mit bekannten Gefäßkalzifizierungen → sig. niedrigere Mortalität als ähnliche Pat. mit calciumhaltigen PB</p> <p>Keine Daten → Mortalität für PD</p> <p>Meta-Analyse von 23 Studien zeigte keinen sig. Unterschied beim Abschluss der Behandlung in Serum-Ph zw. Sevelamer + calciumhaltigen PB</p> <p>Meta-Analyse von 22 Studien zeigte sig. Unterschied in Ca bei Abschluss der Behandlung zw. Sevelamer + calciumhaltigen PB ↓ Risiko Hyperkalzämie bei Sevelamer im Vergleich zu calciumhaltigen PB</p> <p>Abschluss der Behandlung ↑ PTH bei Sevelamer-Gruppen Chol. sig. ↓ für Sevelamer 12 Studien belegten sig. ↓ LDL mit Sevelamer 1,25-Dihydroxyvitamin D sig. ↓ bei calciumhaltigen PB</p>
--	---	---	--	--

<p>Wang et al. (2015)</p> <p>New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</p>	<p>31 Studien (23 RCT mit 4395 Pat.) Erwachsene mit ESRD Alter: ≥ 18 J.</p>	<p>-</p>	<p>Medline, PubMed, Embase wurden durchsucht</p> <p>Zeitraum der inkl. Studien: 1998 - 2013</p> <p>Primary Outcome: kard. Verkalkung (CAC), Aorten-Verkalkung (AC) Zusätzlich Hospitalisierung, kardiovask. Mortalität + Gesamtmortalität</p>	<p>Vorteil für Sevelamer bei Dialyse-Pat. hinsichtlich CAC, AC + Hyperkalzämie</p> <p>Alle RCT's zeigten Vorteil für calciumhaltige PB bei Kontrolle von Serum-Ph-Level Ca-Spiegel in 10 Studien ↓ bei Sevelamer</p> <p>Kein sig. Unterschied in Gesamtmortalität + kardiov. Mortalität Sig. Unterschied CAC, AC zw. Sevelamer + calciumhaltige PB Kein Beweis für ↓ Gesamtmortalität od. kardiov. Mortalität für Sevelamer</p> <p>3 RCT's belegten leichte Rückgang in der Dauer der Hospitalisierung für Sevelamer</p> <p>Conclusio: kein Vorteil für Sevelamer für Serum-Ph-Level, allerdings ↓ Prävalenz Hyperkalzämie, Vorteil Gefäßkalzifizierung auf langer Sicht</p> <p>Für Dialyse-Pat., die bereits Serum-Ph-Spiegel unter Kontrolle haben Sevelamer wird empfohlen Pat., die an schwerer Hyperphosphatämie leiden calciumhaltige PB werden empfohlen → zumindest für kurze Zeit</p>
---	---	----------	---	--

Ruospo et al. (2018) Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) Review	104 Studien mit 13744 randomisiert zugeteilte Pat. 83 Studien: Pat. mit CKD G5D	-	Systematic review	Wenig bis keine Evidenz für günstige Auswirkungen auf die kard. Mortalität für calciumhaltige + nicht-calciumhaltige PB Derzeit ist die wissenschaftl. Beweislage für PB + kardiale Ereignisse/Mortalität sehr ungewiss aufgrund Datenmangel Es gibt derzeit keine hoch gewisse Evidenz, dass PB Herzinfarkt od. Schlaganfall vorbeugen, verglichen mit Placebo od. Standardcare Keine Evidenz, dass calciumhaltige + nicht-calciumhaltige PB → untersch. Auswirkungen auf Serum-Ph-Spiegel Derzeitige Datenlage unterstützt die Nutzung von Sevelamer, verglichen zu calciumhaltigen PB, basierend auf ↓ Todesfälle (alle Fälle) für Sevelamer für EW mit CKD G5D
Sekercioglu et al. (2016) Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	28 Studien mit 8335 Pat. (25% Prä dialyse-Pat.) Erwachsene mit CKD 3-5D Alter: ≥ 18 J., Ø 47 – 69 J. GFR: < 60 ml/min/1,73 m2	Mind. 4 Wochen	Medline, Embase Trials von 2002 – 2015 Randomisierte Pat. zu einem PB od. Kontroll-Gruppe PB: calciumhaltige PB, Sevelamer hydrochloride + carbonat, Lanthancarboxonat, Sucroferric Oxyhydroxid od. Ferric Citrat Kontrolle beinhaltete: phosphatreduzierte Ernährung, Placebo od. keine Intervention Outcome-Parameter: Gesamtmortalität, kardiov. Mortalität, Hospitalisierung	↑ Gesamtmortalität mit Ca als Sevelamer Konvent. Meta-Analyse: kein Unterschied in kardiov. Mortalität zw. Ca + nicht-calciumhaltigen PB Daten zeigen: ↑ Hospitalisierungsrate nicht-sig. mit Ca Systematic review: Ca verglichen mit nicht-calciumhaltigen PB und besonders Sevelamer ↑ Gesamtmortalität zw. CKD-MBD Pat. Ergebnisse NMA → mäßige Evidenz für ↑ Mortalität für Ca im Vergleich Sevelamer

Schulungsprogramme

<p>Ahlenstiel et al. (2010)</p> <p>Self-adjustment of phosphate binder dose to meal phosphorus content improves management of hyperphosphataemia in children with chronic kidney disease</p>	<p>16 Kinder mit CKD 1-5D 2 Kinder: HD 4 Kinder: PD 10 Kinder: Prädialyse Voraussetzung: Behandlung mit PB → Hyperphosphatämie für zumindest 12 Wo. Alter: 14 – 17 J.</p>	<p>24 Wochen</p>	<p>Nicht randomisierte prospektive Kohortenstudie (erste Studie mit CKD-Pat.)</p> <p>PEP-Schulung Eltern + Kinder in Form von Workshops</p> <p>PB: Calciumacetat od. Sevelamer</p> <p>Vor Schulung Kinder erhielten fixe Dosen von PB – abhängig vom Serum-Ca-Spiegel calciumhaltige od. calciumfreie PB</p> <p>Outcomeparameter: Serum-Elektrolyte, PB Dosis, Ernährungsverhalten</p>	<p>Bereits nach 6 Wo.: Reduktion Serum-Ph von 63% auf 31% Keine Veränderung Serum-Ca-Spiegel Die Ø PB-Dosis ist gestiegen während Beobachtungszeit mit erhöhter Variabilität von Mahlzeit zu Mahlzeit</p> <p>Durch Möglichkeit der Selbstanpassung für Kinder + ihre Eltern an die geschätzte Mahlzeit konnte Bewältigung Hyperphosphatämie sig. verbessert werden</p> <p>Gute Compliance: Kinder + Eltern empfanden sehr einfach handhabbar im Alltag</p>
<p>Chan et al. (2019)</p> <p>Multidisciplinary education approach to optimize phosphate control among hemodialysis patients</p>	<p>57 PatientInnen Alter: ≥ 18 J., Ø 54 J \pm SD mind. 3x HD/Wo. Malaysien</p>	<p>6 Monate</p>	<p>Nicht-randomisierter single arm community Trial</p> <p>PatientInnen-Schulungsprogramm (PEP → patient educational program) miteingeschlossen DiätologInnen, PharmazeutInnen, ÄrztInnen, Pflegepersonal für Dialyse</p> <p>Outcomeparameter: Ph-Spiegel, Wissen Hyperphosphatämie und Adhärenz von PB</p>	<p>Ø Ph-Level 1,86 mmol/l → nach 6 Monate ↓ auf 1,49 mmol/l Adhärenz von PB verbesserte sich von 17,2% zu Beginn auf 41,4% nach PEP</p> <p>34 Personen zeigten keine Veränderung hinsichtlich Adhärenz nach PEP-Intervention</p> <p>Sig. Verbesserung Ph-Spiegel, Wissen über Hyperphosphatämie, Adhärenz PB</p> <p>Conclusio: multidisziplinäres PatientInnen-Schulungsprogramm → wirksamer Ansatz, um Hyperphosphatämie in HD-Pat. aus Malaysia zu verbessern</p>

Gardulf et al. (2011) Education for dialysis patients lowers long-term phosphate levels and maintains health-related quality of life	43 PatientInnen mit CKD 4-5 Alter: ≥ 18 J., Ø Alter 60,7 J. 34 Männer, 9 Frauen Ph-Level: $> 1,5$ mmol/l CKD 4 Ph-Level: $> 1,8$ mmol/l CKD 5 Schweden	12 Monate	Prospektive Kohortenstudie Strukturiertes PatientInnen-Schulungsprogramm bez. Ca u. Ph-Balance, LM-Aufnahme, PB 60 min. Session, 3-5x während 2-monatigen Periode Outcomeparameter: Langzeiteffekt eines strukturierten Schulungsprogramm auf Serum-Ph-Level, Wissen über PB, Compliance + Motivation, Selbstanpassung PB	Conclusio: strukturiertes PatientInnen-Schulungsprogramm sig. ↑ Wissen Pat. bez. Selbstdosierung PB, Ca und Ph-Balance, passende LM-Aufnahme, dadurch sig. ↓ Ph-Levels in Pat. mit CKD 4-5 + Hyperphosphatämie
Lim et al. (2018) Effects of education on low-phosphate diet and phosphate binder intake to control serum phosphate among maintenance hemodialysis patients: A randomized controlled trial	70 PatientInnen mit ESRD + HD für zumindest 3 Monate Alter: ≥ 18 J., Ø Alter 57 J.	4 Monate	RCT 2 Gruppen: Education group (n=48) Control group (n=22)	Keine sig. Veränderung Serum-Ph-Level Ph-EW-Quotient etwas geringer in education group – allerdings nicht sig. Schulung teilweise ↑ Wissen bez. richtiger Einnahme von PB – keine stat. Sig.