

Chronische Nierenkrankheiten

# Fettstoffwechselstörungen und Statinbehandlung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die führende Ursache für Morbidität und Mortalität nicht nur unter der allgemeinen Bevölkerung, sondern auch bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Diese Patienten sterben eher an kardiovaskulären Ursachen als an ihrem Nierenleiden.

**Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de morbidité et de mortalité non seulement parmi la population générale, mais aussi chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique. Ces patients meurent de causes cardio-vasculaires plutôt que de leur maladie rénale.**

Störungen des Fettstoffwechsels bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit (CKD) sind seit langer Zeit bekannt und wegen ihrer Häufigkeit und ihrem Risiko für atherosklerotische Gefässveränderungen von grosser Bedeutung. Insbesondere haben Patienten mit nephrotischem Syndrom obligat erhöhte LDL-C-Werte. Doch auch bei Abwesenheit von nephrotischem Syndrom, neigen Patienten mit leichter CKD dazu verringerte HDL-Cholesterin- und erhöhte Triglyceridwerte bei normalen LDL-C-Spiegeln aufzuweisen. Es ist immer noch ungewiss, ob die Dyslipidämie selbst die Ursache für die Progression von Nierenerkrankungen ist, also die Niere das Opfer wäre oder ob Nierenfunktion und Proteinurie dem Fortschreiten sowohl der Erkrankung als auch der Dyslipidämie zugrunde liegen (1, 2) und die Niere damit zum Täter würde.

Beweise dafür, dass Lipoproteinveränderungen zum Fortschreiten der Nierenerkrankung beitragen und dass eine Assoziation zwischen Fortschreiten der Nierenerkrankung und Hyperlipidämie existiert, liegen vor (3).

## Statine bei nichtdialysepflichtiger CKD

Im Gegensatz zur Bedeutung der Statine in der kardiovaskulären Primär- und Sekundärprävention bei Patienten ohne Nierenkrankheiten muss die Rolle von Statinen in der Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen bei CKD-Patienten noch geklärt werden. Diese Medikamente scheinen zur sekundären Prävention von Herz-Kreislauf-Ereignissen bei Patienten mit milder chronischer Niereninsuffizienz effektiv und sicher. Meta-Analyse und Post-hoc-Analysenberichte haben über einen Nutzen von Statinen auf Gesamt- und Herz-Kreislauf-Sterblichkeit bei CKD-Patienten berichtet (4, 5). In einer aktuellen post-hoc Analyse der Aggressive Lipid Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (Alliance)-Studie, verringerte eine aggressive Therapie mit Atorvastatin das relative Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses um 28% bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und um 11% bei Patienten ohne CKD im Vergleich zur üblichen Behandlung (6).

Der absolute Nutzen einer Statin-Behandlung scheint bei nicht dialysepflichtigen Nierenpatienten grösser zu sein (NDD)-CKD (7). In einer Meta-Analyse einschliesslich 25.017 nicht dialysepflichtigen Patienten mit CKD aus 26 randomisierten kontrollierten Studien ver-



Prof. Dr. Dr. h.c.  
Walter F. Riesen

minderten Statine sowohl das Risiko für Gesamtmortalität als auch kardiovaskuläre Ereignisse, (8). Die Wirkung der Statine scheint dosisabhängig zu sein. In der Tat, zeigte eine Sub-Analyse der Treating to New Targets (TNT) Studie, dass im Vergleich mit Atorvastatin 10 mg, 80 mg Atorvastatin das relative Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse um 32% bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und um 15% bei Patienten mit normaler geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (GFR) senkte (9).

## Statine bei Dialysepatienten

Klinische Studien bei terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse bestätigen diese Ergebnisse nicht. In der Deutschen Diabetes Dialyse (4D) Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und prospektiven Studie an 1.255 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus unter Hämodialyse-Erhaltungstherapie, die randomisiert 20 mg Atorvastatin pro Tag oder Placebo über einen medianen Follow-Up-Zeitraum von 4 Jahren erhielten, ergab Atorvastatin eine nicht signifikante Senkung im vorgegebenen primären Endpunkt kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall um 8% (10). Ebenso zeigte die AURORA-Studie (11), eine Studie zur Bewertung der Verwendung von Rosuvastatin bei Patienten unter regelmässiger Hämodialyse, keine Vorteile für die Statin-Therapie im Vergleich zu Placebo. AURORA war eine randomisierte, doppel-blinde, prospektive Studie mit 2.776 Patienten, 50–80 Jahre alt, unter Hämodialyse. Die Patienten erhielten randomisiert Rosuvastatin 10 mg täglich oder Placebo. Während eines medianen Follow-up-Zeitraums von 3,8 Jahren ergab Rosuvastatin eine nicht signifikante 4% Reduktion des primären Endpunkts kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. Die Studie ergab auch keinen signifikanten Effekt auf die Gesamtmortalität.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass andere pathogenetische Mechanismen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz für die primären Endpunkte im Vergleich zu leichte oder mittelschwere CKD oder normaler Nierenfunktion Funktion vorliegen [11]. Die Senkung von LDL-C mit einer Statin-Therapie ergab bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz keine signifikante Reduktion des primären Endpunkts in diesen Studien. Die pathophysiologische Implikation der Krankheit ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Es wurde vorgeschlagen, dass der fortgeschrittene atherosklerotische Zustand von Patienten unter chronischer Dialyse und der erhöhte Prozentsatz eines plötzlichen Todes durch Arrhythmie dabei eine bedeutende Rolle spielt. Auf diese Situationen haben die Statine offenbar keinen Einfluss.

### Study of Heart and Renal Protection (SHARP)

Vor kurzem wurde die (SHARP)Studie (12), welche 9.270 Patienten mit CKD, von denen zum Zeitpunkt der Randomisierung 3.023 Patienten eine Erhaltungshämodialyse erhielten, (2527 (27%) in Form von Hämodialyse und 496 (5%) durch Peritonealdialyse mit Kreatininwerten von 150 µmol/l für Männer und 130 µmol/l für Frauen. Die Patienten hatten keinen Myokardinfarkt oder koronare Revaskularisation in der Anamnese. Das mittlere Alter betrug 62 Jahre, 5.800 (63%) waren männlich, 2094 (23%) hatten einen Diabetes mellitus und 1.393 (15%) wiesen eine Anamnese mit vaskulärer Erkrankung (Angina pectoris, Schlaganfall oder periphere Gefässerkrankungen) auf. Der mittlere Blutdruck Druck war 139/79 mm Hg. 6.347 Patienten waren nicht dialysepflichtig mit einem Durchschnittsalter und einer eGFR von 26,6 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Die Patienten wurden randomisiert in einem Verhältnis von 4: 4:1 zu Ezetimibe 10 mg plus Simvastatin 20 mg täglich im Vergleich zu Placebo im Vergleich zu Simvastatin 20 mg täglich (dieser Arm wurde nach einem Jahr erneut randomisiert zu Ezetimibe 10 mg plus Simvastatin 20 mg täglich gegenüber Placebo). Das Key Outcome war schwere atherosklerotische Ereignisse, definiert als Kombination aus Herzinfarkt, koronarem Tod, Schlaganfall oder Revaskularisation. Subsidiäre Outcomes waren schwere vaskuläre Ereignisse (kardialer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Revaskularisation) und Komponenten schwerer atherosklerotischer Ereignisse.

Die wichtigsten renalen outcomes waren terminale Niereninsuffizienz, Dialyse oder Transplantation. Die endgültigen Ergebnisse der Studie zeigten, dass nach einem medianen Follow-up von 4,9 Jahren, Patienten, die zu einer Ezetimibe/Simvastatin (10/20 mg) Kombination randomisiert waren, eine 17% ige Senkung schwerer atherosklerotischer Ereignisse im Vergleich zur Placebo-Gruppe aufwiesen [RR 0,83 (0,74–0,94); log rank p=0,0021]. Diese Studie zeigte, dass Ezetimibe/Simvastatin bei einer Adhärenz von 2/3 das Risiko für schwere atherosklerotische Ereignisse um 17% reduzierte, was im Einklang mit einer Meta-Analyse von 26 Statin-Studien der Cholesterol Treatment Trialists steht (13). Die im Gegensatz dazu gefundenen negativen Resultate von AURORA und 4D könnten auf unterschiedliche Ursachen von Tod durch Herz-Kreislauf Krankheiten bei Dialyse-Patienten und die kleinere Stichprobengrösse zurückzuführen sein. Der Mangel an Nutzen in diesen beiden Studien ist Gegenstand verschiedener Debatten und sollte nun neu bewertet werden. Insgesamt legen die Ergebnisse der SHARP-Studie nahe, dass der Einsatz von Sta-

tininen bei einem breiten Spektrum von Patienten mit CKD und sogar bei Dialyse-Patienten vorteilhaft sein kann.

### Statine und Progression der Nierenkrankheit

Über den Effekt auf die Nierenfunktion und das Fortschreiten der Krankheit bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz gibt es widersprüchliche Angaben. Die Mehrheit der Daten kommen aus post-hoc-Analysen oder von Patienten, die für primäre Herz-Kreislauf-Endpunktstudien randomisiert wurden. Diese Daten legen nahe, dass Statine die Rate des Nierenfunktionsrückgangs verlangsamen (14–16]. Es existieren aber auch negative Studien (17, 18). Der sekundäre Endpunkt Progression zur terminalen Niereninsuffizienz zeigte in der SHARP-Studie keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Tatsächlich wurde ein Fortschreiten der Progression zur Dialyse oder Transplantation bei einem Drittel der Patienten in beiden Armen festgestellt [12].

### Schlussfolgerungen

Die Rolle von Statinen in der Primärprävention von CVD bei CKD-Patienten bedarf einer weiteren Klärung. Meta-Analysen und Post-hoc-Analysen haben Vorteile von Statinen auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung gezeigt. Es scheint, dass der absolute Nutzen der Behandlung mit Statinen bei Personen mit nicht dialysepflichtiger CKD grösser ist. Studien bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse ergaben widersprüchliche Ergebnisse und solche positive Effekte wurden weder in der 4D noch der AURORA Studie gefunden. Die Ergebnisse aus SHARP legen dagegen nahe, dass Statine (plus Ezetimibe) auch bei Patienten unter Hämodialyse von Vorteil sein können. Die verfügbaren Daten und die Beweise sind nicht schlüssig zur Beantwortung der Frage, ob Statine die Nierenerkrankung verlangsamen. Sie verlangsamen aber ohne Zweifel die Progression der Atherosklerose. In diesem Zusammenhang ist die Einteilung der Patienten mit chronischer Nierenkrankheit in den soeben veröffentlichten neuen ESC/EAS Guidelines in die Gruppe mit hohem oder sehr hohem Risiko, die einen LDL-Zielwert von 1.8 mmol/l erfordern von Bedeutung.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen, Diessenhofen

### + Literatur

am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

#### Take-Home Message

- ◆ Störungen des Fettstoffwechsels sind bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit sehr häufig und wegen des Risikos für atherosklerotische Erkrankungen von grosser Bedeutung
- ◆ Der Nutzen einer Statinbehandlung scheint bei nicht dialysepflichtigen Patienten grösser zu sein als bei Patienten unter chronischer Dialyse
- ◆ Die 4D-Studie und die AURORA Studie haben keine Vorteile für eine Statintherapie bei fortgeschrittener Nierenerkrankung gezeigt
- ◆ Im Gegensatz dazu machen die positiven Resultate der SHARP-Studie mit Simvastatin und Ezetimibe eine Neubewertung dieser Resultate notwendig.
- ◆ In den neuen ESC/EAS Guidelines gelten Patienten mit chronischer Nierenerkrankung als Hochrisikopatienten mit einem Zielwert für LDL-Cholesterin von 1.8 mmol/l

#### Mots Clés

- ◆ Les troubles du métabolisme des lipides chez les patients atteints de maladie rénale chronique sont très fréquents et en raison du risque d'athérosclérose d'une grande importance
- ◆ Les avantages du traitement par statine semble être plus grands chez les patients non dialysés que dans les patients en dialyse chronique.
- ◆ L'étude 4D et l'étude AURORA ont montré aucun avantage pour le traitement par une statine chez les patients atteints de la maladie rénale avancée
- ◆ En revanche, les résultats positifs de l'étude SHARP avec la simvastatine et l'ézétimibe nécessitera une réévaluation de ces résultats
- ◆ Dans les nouvelles guidelines de l' ESC/EAS les patients atteints de maladie rénale chronique sont considérés comme les patients à haut risque avec une valeur cible pour le LDL cholestérol de 1,8 mmol/l

## Literatur

1. Ozsoy RC, et al Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1578–86.
2. Ozsoy RC et al Atherosclerosis 2003; 166:187–94
3. Samuelsson O et al Nephrol Dial Transplant.1997;12:1908-15
4. Seliger SL, et al. Kidney Int 2002; 61: 297–304
5. Tonelli M, et al. Ann Intern Med 2003; 138: 98–104
6. Koren MJ et al. Am J Kidney Dis 2009; 53: 741–50.
7. Tonelli M et al. Circulation 2004; 110: 1557–63
8. Navaneethan SD et al Cochrane Database Syst Rev 2009; 2:CD007784.
9. Shepherd J et al. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1448–445
10. Wanner C et al. N Engl J Med 2005; 353: 238–48
11. Fellstrom BC et al. N Engl J Med 2009;360:1395-407
12. Baigent BC et al. Lancet 2011; 377: 2181–92.
13. Keech EH et al. Lancet 2010 ;376 :1670-81
14. Nakamura T et al. Am J Nephrol 2001;21: 449–54
15. Tonelli M, et al. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 1605–13.
16. Sandhu S et al. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2006–16.
17. Strippoli GF, et al. BMJ 2008; 336: 645–51.
18. Atthobari J, et al. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 3106–114.