



Statine bei chronischen Nierenerkrankungen

Nierenersatztherapie auf der Intensivstation

Neue Dimensionen des Off-label-use von Arzneimitteln in der
aktuellen Rechtsprechung

**38th Annual Meeting of the American Society of Nephrology
8.-13. November 2005, Philadelphia, PA, USA**



| Inhalt | Seite |
|--|-------|
| Statine bei chronischen Nierenerkrankungen | 3 |
| Nierenersatztherapie auf der Intensivstation | 9 |
| Neue Dimensionen des Off-label-use von Arzneimitteln in der aktuellen Rechtsprechung | 15 |
| 38 th Annual Meeting of the American Society of Nephrology 8.–13. November 2005 Philadelphia, PA, USA | 20 |
| Leser fragen – Experten antworten | 26 |

Editorial

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

die Bedeutung der Statine bei chronischer Niereninsuffizienz sowohl hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität als auch in bezug auf die Beeinflussung der Progression des chronischen Nierenversagens ist nach wie vor nicht eindeutig geklärt. Deshalb hatten wir Herrn Prof. Wanner, den Initiator der 4D-Studie, gebeten, uns nochmals die derzeitige Datenlage zu erläutern.

Aus Heidelberg berichtet Herr Dr. Schwenger über Mortalität und Nierenersatztherapie bei akutem Nierenversagen im Rahmen der Intensivmedizin. Nicht zu unrecht verweist er ausführlich auf das SLEDD-Verfahren, was sich ausgezeichnet und darüber hinaus auch kostengünstig bei akutem Nierenversagen einsetzen läßt.

Immer öfters müssen wir auch Kollegen bzw. Kolleginnen der Juristerei bemühen, um uns auf die rechtlichen Konsequenzen unseres medizinischen Handelns aufmerksam zu machen. Diesmal ist es Rechtsanwältin Bibiane Bosse aus Bonn, die auf die Gefahren (in erster Linie finanzielle) des Off-label-use von Arzneimitteln hinweist. Pflichtlektüre für alle, die für sich den Anspruch erheben, moderne Nephrologie betreiben zu wollen.

Über Highlights vom 38. Jahreskongreß der American Society of Nephrology (ASN) berichtet unser Auslandskorrespondent Prof. Schaefer direkt aus Philadelphia. Vor unkritischer Umsetzung hierzulande möchten wir allerdings ausdrücklich warnen, da es sich bei den meisten Berichten eindeutig um Aufforderungen zum Off-label-use handelt.

Schließlich meldet sich auch unser Experte wieder einmal zu Wort: Diesmal geht es um Herzinsuffizienz mit Anämie sowie um Fragen der persönlichen Hygiene und der sexuellen Präferenz.

Ihre Redaktion

Impressum

Spektrum der Nephrologie Nr. 6/2005

18. Jahrgang
Erscheint sechsmal jährlich

Herausgeber

Spektrum Verlag Krahn e. K.
Rosenweg 2
D-47877 Willich
Tel.: +49 (0) 21 54/95 19 45
Fax: +49 (0) 21 54/95 19 44

Produktion

InMedia Aulich & Krahn GmbH
Rosenweg 2
D-47877 Willich
Tel.: +49 (0) 21 54/95 26 00
Fax: +49 (0) 21 54/95 26 01

Sponsor

◆
ORTHO BIOTECH

◆ JANSSEN-CILAG
[Zukunftsarbeit]

Raiffeisenstraße 8
D-41470 Neuss

Dieses Periodikum soll neben der Information auch der Kommunikation dienen. Der Verlag würde sich über Ihre Meinung, Fragen und Vorschläge freuen.

Seite 2

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was die medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, daß Autor und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, daß diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitschrift entspricht. Für Angaben über Dosierung und Applikationsform kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Statine bei chronischer Nierenerkrankung haben nicht nur das Potential, kardiovaskuläre Endpunkte zu beeinflussen, sondern auch die Progression der Nierenerkrankung zu vermindern. Während sich allerdings die Empfehlungen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen in der nierengesunden Allgemeinbevölkerung auf viele prospektive, randomisierte und plazebokontrollierte Studien stützen, können entsprechende Empfehlungen für nierenkranke Patienten aktuell nur aus diesen Studienergebnissen extrapoliert werden. Es liegen nur wenige prospektive Studien oder Post-hoc-Auswertungen der großen Statinstudien vor, die die relativ kleinen Gruppen von Nierenkranken untersuchen, so daß keine solide Grundlage für Therapieempfehlungen vorliegt. Dennoch schien im Jahr 2000 für die US National Kidney Foundation die Notwendigkeit gegeben, K/DOQI-Richtlinien (Kidney Disease Outcomes Quality) zu erstellen, um dem Einsatz von Statinen in der Nephrologie einen Rahmen zu geben [1].

Aufgrund des überzeugenden Effektes der Statine wurden die NCEP-ATP-III-Richtlinien (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III) auf Nierenkranke angepaßt und ein Hochrisikokzept propagiert (Ziel-LDL-Cholesterin 100 mg/dl). Nach Publikation dieser Therapieempfehlung und Meinungsbildung (Evidenzebene C = Meinung) waren die Ergebnisse der 4D-Studie (Die Deutsche Diabetes Dialysestudie) für alle überraschend. So wird zur Zeit erneut über die Pathogenese der Atherosklerose bzw Arteriosklerose bei chronisch Nierenkranken (Stadien 1–5) reflektiert und Argumente für und wider eine Übertragung von Daten aus der Allgemeinbevölkerung auf Nierenkranke formuliert:

Argument 1: Mit Rückgang der Nierenfunktion prägen sich andere, nichttraditionelle Risikofaktoren aus (Anämie, erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt und chronische Inflammation), die wahrscheinlich die Pathophysiologie und Pathogenese der Atherosklerose verändern. Bei ca. $\frac{2}{3}$ der Patienten werden nicht die klassischen Korrelationen von Cholesterin und Mortalität oder Homo-

zystein und kardiovaskuläre Erkrankung beobachtet, sondern eine paradoxe, inverse Beziehung. Im Dialysekollektiv ist ein höheres Gesamtcholesterin mit besserem Überleben vergesellschaftet, während es bei niedrigem Cholesterin zu einer Übersterblichkeit kommt [2]. Diese inverse Beziehung zwischen Gesamtcholesterin und Mortalität ist vermutlich auf den cholesterinsenkenden Effekt von Inflammation und Malnutrition zurückzuführen [3].

Allerdings ist es auch nicht erwiesen, daß Statine bei Patienten mit nicht dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung Stadien 1–4 (CKD, Chronic Kidney Disease) weniger wirksam sind. Es könnte auch durchaus sein, daß ein protektiver Effekt einer Senkung des LDL-Cholesterins vorhanden ist, dieser aber vor dem Hintergrund multipler nichttraditioneller Risikofaktoren nur marginal ist und nicht zum Tragen kommt.

Argument 2: Der Anteil der Myokardinfarkte an den kardialen Todesfällen bei Patienten mit chronischer, fortgeschrittener Nierenerkrankung ist im Vergleich zu Nierengesunden deutlich geringer. Nur ca. $\frac{1}{4}$ der Sterblichkeit infolge von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Hämodialysepatienten ist tatsächlich auf einen Herzinfarkt zurückzuführen (USRDS-Register-Daten). Dies mag auf einen höheren Anteil plötzlicher Herztode im Dialysekollektiv zurückzuführen sein [4, 5], hinter dem sich zum Teil wiederum Infarkte und Arrhythmien verbergen könnten, aber auch andere Ursachen könnten eine Rolle spielen. Geklärt ist dies allerdings im Detail nicht, denn es liegen keine größeren koronarangiographisch kontrollierte Studien vor. Ob es allerdings bei Vorliegen von nicht-KHK-bedingtem kardialen Tod (strukturelle Herzenerkrankungen) zu einer Beeinflussbarkeit durch Statintherapie kommen kann, ist eher unwahrscheinlich.

Argument 3: Bisher wurden Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen weitestgehend von prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien (RCTs – Randomized Controlled Trials) ausgeschlossen, so daß klare Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit

einer lipidsenkenden Therapie fehlen. Die beiden einzigen bisher abgeschlossenen RCTs (4D: hämodialysepflichtige Typ-2-Diabetiker, ALERT: nierentransplantierte Patienten) sprechen wegen fehlender statistisch signifikanter Minderung des primären Endpunktes nicht für eine generelle Statintherapie.

Ein erstes Fazit ist somit, daß aufgrund der schmalen Datenlage eine Übernahme von Daten aus der nierengesunden Bevölkerung dem speziellen Krankheitsbild von Nierenerkrankten möglicherweise nicht gerecht wird. Jedoch muß vermutet werden, daß diese Annahme eventuell nicht für alle Stadien der Nierenerkrankung gilt. Welche Daten liegen für Patienten vor, die vor Einleitung der Dialysebehandlung stehen, d. h. mit milder bis schwerer Einschränkung der Nierenfunktion? Für diese Darstellung wird die Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung (CKD) nach KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) zugrunde gelegt (Tab. 1) [6, 7].

Chronische Nierenerkrankung Stadium 1–3 (GFR \geq 30 ml/Min. \times 1,73 m²)

Entsprechend den genannten K/DOQI-Leitlinien sollten Patienten im CKD-Stadium 1–3 in Anlehnung an die Empfehlungen des 3. Berichtes des »National Cholesterol Education Program in Adults« (NCEP/ATP III) [8] wie die Normalbevölkerung behandelt werden. Es sind jedoch die folgenden Besonderheiten zu beachten:

- Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen haben ein sehr hohes Risiko, innerhalb der nächsten 10 Jahre an oder infolge einer koronaren Herzerkrankung zu erkranken, und sollten deshalb grundsätzlich als Hochrisikopatienten klassifiziert werden.

- Aufgrund der reduzierten Nierenfunktion ist eventuell mit Nebenwirkungen der lipidsenkenden Therapie zu rechnen.
- Die Behandlung der Proteinurie allein stellt eine effektive lipidsenkende Therapie dar (gute Korrelation von Menge der Eiweißausscheidung zur Höhe der LDL-Cholesterin-Spiegel).

Tonelli und Mitarbeiter [9] werteten die 3 prospektiven, randomisierten und plazebo-kontrollierten Studien des *Pravastatin Pooling Projects* aus: West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOP), Cholesterol and Recurrent Events (CARE) und Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID). Im wesentlichen wurden Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Patienten nach Myokardinfarkt eingeschlossen (ausgenommen WOSCOP – Primärprävention). Bei insgesamt 4491 Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion (definiert als nach der Cockcroft-Gault-Formel geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von 30 bis 60 ml/Min. \times 1,73 m²) und 12 333 Patienten mit gering eingeschränkter Nierenfunktion (definiert als GFR von 60–90 ml/Min. \times 1,73 m²) wurden 40 mg Pravastatin versus Plazebo eingesetzt. Pravastatin senkte die Inzidenz von nichttödlichem Herzinfarkt, kardialen Tod, perkutanen Revaskularisationen und operativen Revaskularisationen bei Patienten mit moderat eingeschränkter GFR. Die absolute Risikoreduktion lag bei 6,3 %. Pravastatin schien in dieser Gruppe ebenfalls die Gesamtmortalität zu reduzieren. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei Patienten mit nur gering eingeschränkter GFR [9]. Tonelli analysierte auch die Subgruppe der Diabetiker mit Nephropathie (n = 580) und fand eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes bestehend aus nichttödlichem Infarkt und kardialen Tod in der Pravastatingruppe. Ähnliche Daten wurden auch in der ASCOT-Studie erarbeitet [10].

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung (CKD) nach KDIGO

| Stadium | Beschreibung | Klassifikation nach Schweregrad GFR [ml/Min. \times 1,73 m ²] | Klassifikation nach Behandlung |
|---------|---|--|-----------------------------------|
| 1 | Schädigung mit normaler oder erhöhter GFR | \geq 90 | T |
| 2 | Schädigung mit mildem Abfall der GFR | 60–89 | T |
| 3 | Moderate GFR-Einschränkung | 30–59 | T |
| 4 | Schwere GFR-Einschränkung | 15–29 | T |
| 5 | Nierenversagen | < 15 (oder Dialyse) | D |

T falls nierentransplantiert; D falls dialysepflichtig

In der *Heart Protection Study* (HPS) wurden 1329 Patienten mit gering erhöhtem Kreatinin untersucht ($\geq 110 \mu\text{mol/l}$ (1,24 mg/dl) für Frauen und $\geq 130 \mu\text{mol/l}$ (1,47 mg/dl) für Männer und $< 200 \mu\text{mol/l}$ (2,26 mg/dl) für Männer und Frauen). In der Simvastatingruppe hatten 182 von 646 Patienten und in der Placebogruppe 268 von 683 Patienten ein vaskuläres Ereignis, was eine relative Risikoreduktion von 25 % bedeutet [11].

In der Primärprävention scheinen Statine die Inzidenz kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse bei Hochrisikopatienten zu senken. In der Sekundärprävention wurden kardiovaskuläre Endpunkte ebenfalls signifikant reduziert. Zusätzlich senkte Pravastatin die Inzidenz zerebrovaskulärer Endpunkte und die Gesamtmortalität.

Chronische Nierenerkrankung Stadium 4 (GFR $\geq 15\text{--}30 \text{ ml/Min.} \times 1,73 \text{ m}^2$)

Ohne über direkte Beweise aus prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Studien zu verfügen, liefern oben genannte Subanalysen indirekte Belege für die Wirksamkeit der Statintherapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Die Daten wurden im wesentlichen für die CKD-Stadien 2–3 generiert. Die Anzahl der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 4 war zu niedrig, um entsprechende Analysen durchführen zu können. Wenn man bedenkt, daß die kardiovaskuläre Mortalität im Stadium 4 extrem zunimmt und wahrscheinlich andere Pathomechanismen wirksam werden, so sollten vor einer allgemeinen Verschreibung von Statinen die Ergebnisse der SHARP-Studie (Study of Heart and Renal Protection, multizentrisch, $n = 9000$, Simvastatin/Ezetimib versus Placebo) abgewartet werden.

Chronische Niereninsuffizienz Stadium 5 (GFR $< 15 \text{ ml/Min.} \times 1,73 \text{ m}^2$ oder Dialyse)

Die NKF-K/DOQI-Empfehlungen schlagen vor, daß bei erwachsenen Patienten im Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz mit einem LDL-Cholesterin von $\geq 100 \text{ mg/dl}$ (2,59 mmol/l) eine Therapie erwogen werden sollte, um das LDL-Cholesterin unter

100 mg/dl (2,59 mmol/l) zu senken. Sollte das LDL-Cholesterin bereits unter 100 mg/dl (2,59 mmol/l) liegen, die Triglyzeride aber $\geq 200 \text{ mg/dl}$ (2,26 mmol/l) erhöht sein, so wird empfohlen, ein Non-High-Density-Lipoprotein-(HDL-)Cholesterin (Non-HDL-Cholesterin = Gesamtcholesterin – HDL-Cholesterin) von $< 130 \text{ mg/dl}$ ($< 3,36 \text{ mmol/l}$) anzustreben [1].

Aufgrund der exzessiv hohen Mortalität von terminal niereninsuffizienten Patienten, die 10–20fach höher liegt als im Normalkollektiv [12], ist es sicherlich auch berechtigt zu diskutieren, ob die im Jahre 2004 ergänzten NCEP-ATP-III-Empfehlungen zur lipidsenkenden Therapie bei Höchstisikopatienten [13] nicht auch auf terminal niereninsuffiziente Patienten übertragen werden sollten. Für Höchstisikopatienten wird ein neues, niedrigeres LDL-Ziel von 70 mg/dl (1,81 mmol/l) als mögliche therapeutische Option genannt.

Für das Kollektiv der Dialysepatienten, und hier speziell für die Diabetiker, liefert nun erstmals die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D-Studie) prospektive, randomisierte und kontrollierte Daten [14]. Der Effekt von 20 mg Atorvastatin versus Placebo auf den kombinierten primären Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall, wurde bei 1255 Patienten mit hämodialysepflichtiger Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Das Ausgangs-LDL-Cholesterin lag bei 121 mg/dl und wurde auf 72 mg/dl gesenkt. Wie in der ALERT-Studie zeigten sich auch in der 4D-Studie keine signifikanten Ergebnisse in der Reduktion des primären Endpunktes (8 % relative Risikoreduktion), die eine Statintherapie auch in dieser Patientengruppe begründen könnten [15].

Die nichtdiabetischen Hämodialysepatienten und die Peritonealdialysepatienten sowie Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne Nierenersatztherapie werden in 2 weiteren Studien erfaßt, die in einigen Jahren valide Daten für Therapieempfehlungen liefern werden.

1. Die AURORA-Studie (A STUDY TO EVALUATE THE USE OF ROSUVASTATIN IN SUBJECTS ON REGULAR HEMODIALYSIS: AN ASSESSMENT OF SURVIVAL AND CARDIOVASCULAR EVENTS) untersucht den Gebrauch von Rosuvastatin bei chronisch hämodialysepflichtigen Patien-

ten hinsichtlich Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Ereignisse. Die Patientenrekrutierung konnte im letzten Jahr abgeschlossen werden. [16]

2. Die SHARP-Studie (STUDY OF HEART AND RENAL PROTECTION) ist eine »investigator initiated study« und untersucht den Effekt einer Kombinationstherapie, bestehend aus Simvastatin und Ezetimib, auf den kombinierten primären Endpunkt aus kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen. Ziel ist es, weltweit 3000 Dialysepatienten (Hämo- und Peritonealdialyse) sowie 6000 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$) für Frauen und $\geq 1,7$ mg/dl (150 $\mu\text{mol/l}$) für Männer) zu rekrutieren. 50 % der angestrebten Patientenzahl konnte bisher randomisiert werden. Bei den Prädialysepatienten wird im Rahmen der Sekundärauswertungen auch der Einfluß einer lipidsenkenden Therapie auf den Erhalt der Nierenrestfunktion untersucht. Durch diese Untersuchungen werden in einigen Jahren klare Daten auch zur Statintherapie in den CKD-Stadien 3–4 zur Verfügung stehen. [17]

Patienten nach Nierentransplantation

Für die Therapie nierentransplantiertter Patienten verfügen wir über Daten aus der ALERT-Studie (Assessment of Lescol in Renal Transplantation), einer multizentrischen, prospektiven und randomisierten Studie, in der 2102 Patienten mit stabiler Transplantatfunktion doppelblind mit Fluvastatin versus Placebo behandelt wurden. Trotz einer mittleren LDL-Senkung von 1 mmol/l über einen Zeitraum von $5,1 \pm 1,1$ Jahren konnte keine signifikante Minderung des kombinierten primären Endpunktes, bestehend aus kardialem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und koronarer Revaskularisation gesehen werden. Aufgrund der nicht signifikanten Minderung des primären Endpunktes ist die signifikante Reduktion des sekundären Endpunktes (Herztod und nichttödlicher Myokardinfarkt) nur unter Vorbehalt zu betrachten. Ein positiver Effekt auf renale Endpunkte hat sich ebenfalls nicht nachweisen lassen.

Als ursächlich wurde von den Autoren die deutlich unter den Erwartungen liegende Ereignisrate angenommen, so daß die Fallzahl-schätzung zu gering und die Patientenzahl zu

klein war, um signifikante Effekte auf den primären Endpunkt nachweisen zu können. Hierfür wurden folgende patientenspezifische Gründe diskutiert: Patienten mit zugrunde liegenden kardialen Erkrankungen und einer deshalb höheren Ereignisrate wurden aufgrund einer bereits bestehenden Statintherapie nicht in die Studie eingeschlossen. Außerdem wurden Patienten aufgrund der Komplexität der vorbestehenden Behandlungsregime und ernsthafter Komorbiditäten oder wegen erst kürzlich zurückliegender Nierentransplantation nicht in die Studie randomisiert.

Des Weiteren fand sich eine unerwartet hohe Rate nichtkardiovaskulärer Todesfälle. Der Anteil der kardialen Todesfälle an der Gesamtmortalität (ca. 33 %) war deutlich geringer als in Studien, bei denen die Statintherapie die Gesamtmortalität reduzieren konnte [5].

Eine Post-hoc-Analyse dieser Daten zeigte, daß der Erfolg einer lipidsenkenden Therapie davon abhängig ist, wann diese nach Transplantation begonnen wird. So fand sich bei Patienten, die innerhalb der ersten 4,5 Jahre nach Nierentransplantation eine Fluvastatintherapie begannen, tatsächlich eine signifikante Reduktion kardialer Endpunkte (4,6 % unter Fluvastatin verglichen mit 9,2 % unter Placebo ($p = 0,007$)) [18].

In Anbetracht dessen, daß die ALERT-Studie als »underpowered« angesehen wird und vor dem Hintergrund dieser Post-hoc-Analyse meinen wir, daß trotz des Fehlens direkter Beweise die Hyperlipidämie bei nierentransplantierten Patienten einer Behandlung mit Fluvastatin bedarf, um ein LDL-Ziel entsprechend den NCEP-ATP-III-Empfehlungen zu erreichen. Eine gegensätzliche Sichtweise, basierend auf puristischer Betrachtung der ALERT-Daten, ist jedoch auch dann zu rechtfertigen, wenn es sich um einen Niedrigrisikopatienten handelt. Die »Number needed to treat« in der ALERT-Studie liegt im Bereich der Primärprävention. Bei Therapie mit anderen Statinen sollten in jedem Fall mögliche Arzneimittelinteraktionen und eine Änderung des immunsuppressiven Protokolls bei der Behandlung der Dyslipidämie nierentransplantiertter Patienten höchste Beachtung finden.

Progressionsverzögerung

Abgesehen von dem Einfluß lipidsenkender Medikamente auf kardio- und zerebrovasku-

läre Ereignisse ist ihre Bedeutung für den Erhalt der Nierenrestfunktion von größter Bedeutung für betroffene Patienten und Sozialsysteme.

Dementsprechend erfolgte eine Subanalyse der *GREACE-Studie* (Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation Study), die zeigte, daß bei unbehandelten Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Dyslipidämie und normalem Ausgangskreatinin die mittels Cockcroft-Gault-Formel geschätzte GFR über einen Zeitraum von 3 Jahren abnimmt. Statintherapie kann diese Abnahme verhindern und zu einer signifikanten Verbesserung der Nierenfunktion führen [19].

Eine andere Post-hoc-Subgruppenanalyse der *CARE-Studie* (Cholesterol and Recurrent Event) zeigte, daß bei Patienten mit einer MDRD-GFR < 50 ml/Min. (n = 208) und bei Patienten mit Proteinurie zu Studienbeginn Pravastatin in der Lage war, den Verlust der Nierenfunktion signifikant zu mindern [20].

Im Rahmen der *CARDS-Studie* (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) erfolgte eine Subgruppenanalyse, um den Effekt einer Therapie mit 10 mg Atorvastatin auf renale Endpunkte bei 2838 Typ-2-Diabetikern zu untersuchen. Die Behandlung mit Atorvastatin zeigte keinen Einfluß auf die Mikroalbuminurie, jedoch kam es innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 3,9 Jahren zu einer geringen Verbesserung der nach Cockcroft-Gault geschätzten GFR [21]. Dies stimmt mit den Ergebnissen der GREACE-Subgruppenanalyse überein.

Weiterhin liegen 12 prospektive randomisierte Studien mit insgesamt 362 Patienten vor, die in einer Metaanalyse kürzlich zusammengefaßt wurden [22]. Die lipidsenkende Therapie erbrachte eine signifikante Progressionsverzögerung von 0,19 ml/Min. × Monat ($p < 0,008$). Bianchi et al. zeigten einen deutlichen proteinurisesenkenden Effekt von Atorvastatin bei 56 Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen [23]. Möglicherweise verzögert die Statintherapie somit auch den progredienten Verlust der Nierenrestfunktion bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3 und 4.

Zusammenfassung

Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen wurden bisher nur 2 kleine Subkol-

lektive prospektiv, randomisiert und plazebo-kontrolliert hinsichtlich des Effektes einer Statintherapie auf kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse sowie renale Endpunkte untersucht. Für den deutlich größeren Teil der chronisch nierenkranken Patienten im CKD-Stadium 1–4 (Prävalenz von 10,8 % in der Bevölkerung) liegen bisher keine prospektiven, randomisierten und kontrollierten Daten vor, obwohl klar gezeigt werden konnte, daß allein die eingeschränkte Nierenfunktion bereits einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt [24]. Sowohl bei den nieren-transplantierten Patienten als auch bei den hämodialysepflichtigen Typ-2-Diabetikern konnte keine signifikante Reduktion des primären Endpunktes nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse zeigen klar die Bedeutung prospektiver, randomisierter und kontrollierter Studien auf, nämlich die durch retrospektive Kohortenstudien oder Subgruppenanalysen generierten Hypothesen zu bestätigen oder aber zu widerlegen. Hier geht es nicht nur um den Nachweis der Wirksamkeit eines Präparates, sondern auch um die Sicherheit desselben in einem spezifischen Patientenkollektiv, das z. B. eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweist oder durch die durchschnittlich sehr hohe Rate an Begleitmedikationen für Medikamenteninteraktionen und hieraus resultierende Nebenwirkungen prädisponiert ist. Die Ergebnisse beider Studien plädieren eindeutig dafür, möglichst viele Patienten in prospektive, kontrollierte Studien zu randomisieren, denn nur so kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer lipidsenkenden Therapie bei nierenkranken Patienten wirklich erfaßt und entschieden werden, ob die gegebenen Empfehlungen vielleicht doch entsprechend einer neueren und sichereren Datenlage revidiert werden müssen, um langfristig eine bessere Prognose für unsere Patienten zu erreichen.

Literatur

1. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group: K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4 Suppl 3):1–IV,S1–S91.
2. Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15(5):458–482.
3. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, Tracy RP, Powe NR, Klag MJ: Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291(4):451–459.

4. U. S. Renal Data System, USRDS: 1996 Annual Data Report. National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1996.
5. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, et al; Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2024–2031.
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67(6):2089–2100.
7. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; National Kidney Foundation: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139(2):137–147.
8. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143–3421.
9. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, Sacks FM, Furberg C, Cobbe SM, Simes J, et al: Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110(12):1557–1563.
10. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, et al; ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149–1158.
11. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7–22.
12. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112–S119.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):720–732.
14. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Asmus HG, Kramer W, Kuhn KW, Kutemeyer H, Mann JF, Ruf G, et al; Deutsche Diabetes-Dialyse-Studie (4D) Study Group: Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res* 2004;27(4):259–266.
15. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E, for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Statins in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005. In press.
16. Fellstrom B, Zannad F, Schmieder R, Holdaas H, Jardine A, Rose H, Wilpshaar W; AURORA Study Group: Effect of rosuvastatin on outcomes in chronic haemodialysis patients – design and rationale of the AURORA study. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;6(1):9.
17. Baigent C, Landry M: Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003;(84):S207–S210.
18. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Nyberg G, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, et al; ALERT Study Group: Beneficial effect of early initiation of lipid-lowering therapy following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(5):974–980.
19. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Elisaf M: The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol* 2004;57(7):728–734.
20. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC; Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(6):1605–1613.
21. Neil HAW, Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Fuller JH: The effect of atorvastatin on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: data from the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS) (abstract 502-P). Congress of the American Diabetes Association, 2005.
22. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59(1):260–269.
23. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM: A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3):565–570.
24. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296–1305.

Verfasser

Prof. Dr. C. Wanner
Medizinische Klinik und Poliklinik I der
Universität
Schwerpunkt Nephrologie
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Deutschland
E-Mail: C.Wanner@medizin.uni-wuerzburg.de