

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

Kardiovaskuläre und renale

Risikoreduktion durch lipidsenkende

Therapie bei Patienten mit

chronischer Niereninsuffizienz

Traindl O, Watschinger B

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2014; 18

(1), 9-17

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Kardiovaskuläre und renale Risikoreduktion durch lipidsenkende Therapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

O. Traindl¹, B. Watschinger²

Kurzfassung: Eine renale Funktionseinschränkung ist mit einem hohen Mortalitätsrisiko und einer hohen Rate von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Während bei kardiovaskulären Risikopatienten ohne Nierenfunktionsstörung eine lipidsenkende Therapie als unbestrittener Bestandteil der medikamentösen Therapie gilt, ist bei renalen Patienten der Einsatz differenziert zu betrachten. Die Sinnhaftigkeit einer Lipidsenkung zur kardiovaskulären und renalen Protektion ist in der vorliegenden Zusammenfassung in Abhängigkeit vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung dargestellt.

Schlüsselwörter: Lipidsenker, chronische Niereninsuffizienz, Dialyse, Transplantation

Abstract: Reduction of Cardiovascular and Renal Risks by Means of Lipid-Lowering Medication in Patients with Chronic Kidney Disease. Chronic kidney disease is associated with a high risk of mortality and cardiovascular events. While cardiovascular patients without renal impairment undoubtedly benefit from lipid-lowering drugs, it is less clear whether these drugs are equally effective in patients with kidney

disease. This overview compiles evidence of the effectiveness of lipid-lowering measures for cardiovascular and renal protection in patients with chronic kidney disease with regard to the degree of renal impairment. **J Hypertonie 2014; 18 (1): 9–17.**

Key words: lipid-lowering drugs, chronic kidney disease, dialysis, transplantation

■ Einleitung

Kardiovaskuläre Ereignisse zählen zu den häufigsten Todesursachen in der westlichen Welt [1]. Das Risiko, an einem solchen Ereignis zu versterben, ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (*chronic kidney disease* [CKD]) stärker ausgeprägt als bei Patienten mit intakter Nierenfunktion [2, 3]. Es ist daher naheliegend, in Populationen mit verminderter Nierenfunktion kardiovaskulär präventive Medikamente einzusetzen. Die kardiovaskuläre Risikoreduktion konnte für RAAS-Hemmer aus der Klasse der Sartane und ACE-Inhibitoren bei Patienten mit CKD nachgewiesen werden [4, 5]. Die Risikoreduktion durch lipidsenkende Medikation bei kardiovaskulären Risikopatienten ohne CKD ist für Statine insbesondere durch die „Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration“- (CTT-) Metaanalysen [6, 7] bestätigt. Bei Patienten mit renalen Erkrankungen liegen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen vor. Bei Patienten in frühen Stadien der Niereninsuffizienz konnte eine Risikoreduktion durch Lipidsenkung gezeigt werden, bei Dialysepatienten waren diese Effekte nicht nachweisbar [8–13]. Insgesamt wurden bei renalen Patienten nur wenige, kontrollierte randomisierte Studien durchgeführt. Weitere Daten stammen aus Studien in anderen Patientenpopulationen, aus welchen Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen zu Sub- bzw. *Post-hoc*-Analysen herausgegriffen wurden. Diese Arten von Analysen sind in ihrer statistischen Aussagekraft deutlich eingeschränkt und eigentlich nur geeignet, Trends aufzuzeigen bzw. Hypothesen zu generieren. Registerdatenbanken erlauben es, Assoziatio-

nen zu beschreiben, lassen aber kausale Effekte nicht ableiten. Wir führten den vorliegenden Review der publizierten Literatur durch, um den Effekt einer Lipidsenkung bei Patienten mit renaler Funktionseinschränkung zu untersuchen und inkludierten Daten für CKD-Patienten aus randomisierten kontrollierten Studien, *Post-hoc*-Analysen und Registerdatenbanken (Tab. 1).

■ Methoden

Daten für lipidsenkende bzw. modulierende Präparate bei Patienten mit Niereninsuffizienz der Stadien II–V (CKD II–V), die in randomisierten Endpunktstudien (als primäres Studienziel oder im Rahmen von Subanalysen) erhoben oder in spezifischen Registeranalysen publiziert wurden, wurden in diesen Review aufgenommen. Wir suchten hierzu in PubMed, der Cochrane Library, Google Scholar (Suchbegriffe: „*chronic kidney disease AND statin*“; „*renal disease AND statin*“; „*GFR AND statin*“; „*chronic kidney disease AND ezetimibe*“; „*renal disease AND ezetimibe*“; „*GFR AND ezetimibe*“; „*chronic kidney disease AND fibrate*“; „*renal disease AND fibrate*“; „*GFR AND fibrate*“) und den Referenzen der ausgewählten Papers. Kongress-Abstracts wurden nicht berücksichtigt.

■ Ergebnisse

Die Recherche identifizierte 6 prospektive kontrollierte Studien, die als primäres Studienziel die Lipidsenkung bei renalen Patienten untersuchten: 4D [8], ALERT [19, 21], AURORA [11], OPACH [34], PREVEND-IT [28] und SHARP [12]. Zusätzliche Daten liegen aus 12 Substudien, in welchen Patienten mit CKD inkludiert waren [9, 10, 13–18, 20, 22–27, 29–33] (Abb. 1), sowie aus 2 Publikationen von Registerdatenbanken vor [35, 36]. Zur Cholesterin- bzw. Triglyzeridsenkung wurden Statine, Fibrate, Statin/Ezetimib in Fixkombination sowie ein Präparat mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) verwendet. Die Studien werden in Tabelle 1 charakterisiert.

Eingelangt am 16. Oktober 2013; angenommen nach Revision am 11. November 2013; Pre-Publishing Online am 4. Februar 2014

Aus der ¹Ärztlichen Direktion, Landeskrankenhaus Wien/Donau-Universität Wien und der ²Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Bruno Watschinger, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: bruno.watschinger@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Überblick über die Studien und Subgruppenanalysen, in denen lipidsenkende Therapien bei Patienten mit CKD getestet. Markierte Felder: Studien mit der primären Intention, die Lipidsenkung bei renalen Patienten zu untersuchen. a: Jahre; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; CV RRR (%): kardiovaskuläre relative Risikoreduktion in Prozent;

Studie [Ref]	Dauer (Jahre)	Primärer Endpunkt	Studie: Renale Einschlusskriterien; Substudie: Definition der CKD-Population (eGFR in ml/Min./1,73 m ² ; nach MDRD oder anders angegeben)	Baseline-CKD-Parameter (Median eGFR in ml/Min./1,73 m ² ; MDRD oder anders angegeben)	Untersuchte Population
Atorvastatin					
GREACE [13]	3,0	Gesamt- und koronare Mortalität, koronare Morbidität, Schlaganfall	Plasma-Kreatinin < 1,3 mg/dl & subsequente Zuordnung zu den CKD-Stadien/Cockcroft-Gault Formel	Kreatinin-Clearance 77 ml/Min.	Sekundärprävention, etablierte KHK
TNT [9, 14]	5,0	Schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis	< 60	52,9 ± 6,5	KHK
CARDS [15, 16]	3,9	Zeit bis zum Auftreten einer schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankung	< 60	54,1 ± 5,4 Placebo 53,5 ± 5,3 Atorva	DM2, kein vaskuläres Ereignis in Anamnese
ALLIANCE [17]	4,5	Zeit bis zum Auftreten des ersten kardiovaskulären Ereignisses	< 60	51,2 ± 8,1	KHK, Hyperlipidämie
IDEAL [18]	4,8	Schwerwiegendes koronares Ereignis	< 60	52,0 ± 6,6 (Simva) vs. 52,3 ± 6,5 (Atorva)	Post MCI
4D [8]	3,9	Zusammengesetzter Endpunkt: Tod kardialer Ursache, nichttödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall	Hämodialyse	Nierenversagen/Dialyse	DM2, Hämodialyse
Fluvastatin					
ALERT [19, 20]	5,1	Schwerwiegendes kardiales Ereignis	Post Nierentransplantation	Post Nierentransplantation; Kreatinin-Clearance 60,3 ml/Min.	Post Nierentransplantation
ALERT Extension [21]	2	Schwerwiegendes kardiales Ereignis	Post Nierentransplantation + Teilnahme in ALERT	Siehe oben; Serum-Kreatinin 1,63 ± 0,58 (Fluva); 1,57 ± 0,50 (Placebo)	Post Teilnahme in ALERT
Pravastatin					
PPP (WOSCOPS/CARE/LIPID) [22, 23]	ca. 5	Tödliches koronares Ereignis, nichttödlicher Myokardinfarkt oder koronare Revaskularisation	30–59 & 60–89,9	III: 55,0 ± 8,2; II: 73,7 ± 9,6	WOSCOPS: Kein MCI in Anamnese, hohe Cholesterinwerte; CARE/LIPID: Post MCI, normale Cholesterinwerte
CARE [24, 25]	4,9	Tod aufgrund KHK oder symptomatischer nicht-tödlicher Herzinfarkt	Kreatinin-Clearance ≤ 75 ml/Min.	Kreatinin-Clearance 61,3 ± 10,1 ml/Min., Serum-Kreatinin 1,2 mg/dl	Post MCI, TC < 240 mg/dl
ALLHAT-LLT [26, 27]	4,8	Gesamtmortalität	30–59,9 & 60–89,9	Stadium III: 50,8 ± 8,2 (Prava) vs. 50,6 ± 8,4 (usual care); Stadium II: 75,3 ± 8,0 (Prava) vs. 75,2 ± 8,1 (usual care)	Hypertonie + 1 zusätzlicher Risikofaktor
PREVEND-IT [28]	3,8	Kardiovaskuläre Mortalität und Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Erkrankung	Mikroalbuminurie 15–300 mg/24 Stunden	Mittlere Albuminausscheidung im Harn 22,8 (15,8–41,3) mg/24 h	Mikroalbuminurie
Rosuvastatin					
JUPITER [10]	1,9	Nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt aufgrund instabiler Angina pectoris, Revaskularisation oder kardiovaskulärer Tod	< 60	56 (IQR 51–58)	Primärprävention, subklinische Inflammation, LDL-C < 130 mg/dl, hsCRP ≥ 2 mg/l

wurden.

CV ARR (%): kardiovaskuläre absolute Risikoreduktion; NNT: number needed to treat über den angegebenen Studienzeitraum.

Getestete Substanz	Kontrollgruppe	n Baseline (nCKD/nGesamt-population)	LDL-C-Senkung	CV RRR (%)	CV ARR (%)	NNT über den untersuchten Zeitraum (Studiendauer)
Atorvastatin titriert bis LDL-C < 100 mg/dl; max 80 mg (Mittel 24 mg)	Usual care, Medikation in der Entscheidung des Arztes (97/800 Patienten auf Statinen)	1600/1600 → Stadium I, II, III	-46 % (Stadium I-III kombiniert)	-51 % (HR: 0,49; 95%-CI: 0,27-0,73; p < 0,0001; Stadium I-III kombiniert)	-12,5% (Stadium I-III kombiniert)	8
Atorvastatin 80 mg	Atorvastatin 10 mg	3107/10.001	-20,5 %	-32 % (HR: 0,68; 95%-CI: 0,55-0,84; p = 0,0003)	-4,1 %	24
Atorvastatin 10 mg	Placebo	970/2838	-40,8 %	-42 % (HR 0,58; 95%-CI: 0,36-0,96; p = 0,03)	-3,42 %	29
Atorvastatin titriert bis LDL-C < 80 mg/dl, max. 80 mg	Usual care, Medikation in der Entscheidung des Arztes	579/2442	-34,5 % vs. -24,2 %; p < 0,001; Atorva vs. usual care	-28 % (HR: 0,72; 95%-CI: 0,54-0,97; p = 0,02)	-8,6 %	12
Atorvastatin 80 mg	Simvastatin 20-40 mg	2321/8888	Nicht angegeben (Differenz zwischen den Behandlungsarmen -21 mg/dl)	+7 %; n. s. (HR: 1,07; 95%-CI: 0,85-1,35; p = 0,55)	+0,9 %	(NNH 111, n. s.)
Atorvastatin 20 mg	Placebo	1255	-0,42	-8 %; n. s. (HR: 0,92; 95%-CI: 0,77-1,10; p = 0,37).	-1,4 %	(71, n. s.)
Fluvastatin 40 mg; 65 % der Patienten: 80 mg nach 2,8 a	Placebo	2102	-0,32	-17 %; n. s. (HR: 0,83; 95%-CI: 0,64-1,06; p = 0,14)	-2,1 %	(48, n. s.)
Fluvastatin 80 mg post Fluvastatin 40-80 mg in ALERT	Fluvastatin 80 mg post PBO in ALERT	1652	(-36 % in ehemaliger PBO-Gruppe)	(-21 % [HR: 0,79; 95%-CI: 0,63-0,99; p = 0,036])	(-3,5 %)	(29)
Pravastatin 40 mg	Placebo	II: 12.333/19.700 & III: 4491/19.700	II: -28,5 %; III: -31,6 %	Stadium II: -19 % (HR: 0,81; 95%-CI: 0,74-0,88); Stadium III: -21 % (HR: 0,79, 95%-CI: 0,71-0,88)	Stadium III: -6,3 %, Stadium II: -4 %	Stadium III: 16, Stadium II: 25
Pravastatin 40 mg	Placebo	1711/4159	-0,269	-28 % (adjustierte HR: 0,72; 95%-CI: 0,55-0,95; p = 0,02)	-0,04 %	25
Pravastatin 40 mg	Usual care, Medikation in der Entscheidung des Arztes	Stadium II: 5863/10.060; Stadium III: 1557/10.060	-30,2 % (Stadium II & III kombiniert)	-1 %; n. s. (HR: 0,99; 95%-CI: 0,89-1,11; p = 0,88 /nur Gesamtgruppe)	-0,4 %	(250, n. s.)
Pravastatin 40 mg	Placebo	864	-24,4 %	-13 %; n. s. (HR: 0,87; 95%-CI: 0,49-1,57)	-0,8 %	(125, n. s.)
Rosuvastatin 20 mg	Placebo	3267/17.795	-0,52	-45 % (HR: 0,55; 95%-CI: 0,38-0,82; p = 0,002)	-1,9 %	53

Tabelle 1 – Fortsetzung

Studie [Ref]	Dauer (Jahre)	Primärer Endpunkt	Studie: Renale Einschlusskriterien; Substudie: Definition der CKD-Population (eGFR in ml/Min./1,73 m ² ; nach MDRD oder anders angegeben)	Baseline-CKD-Parameter (Median eGFR in ml/Min./1,73 m ² ; MDRD oder anders angegeben)	Untersuchte Population
AURORA [11]	3,2	Tod kardiovaskulärer Ursache, nichttödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall	Hämodialyse, mind. 3 Monate	Nierenversagen/Dialyse	Dialyse
Simvastatin					
HPS [29, 30]	5	Erstes schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis	Erhöhtes Kreatinin: ≥ 110 µmol/l (Frauen); ≥ 130 µmol/l (Männer); jeweils < 200 µmol/l	Nicht angegeben	KHK, PAVK, DM
4S [31, 32]	5,4	Gesamtmortalität	< 60	54,7 ± 4,6 (Simva) vs. 54,8 ± 4,9 (Placebo)	KHK
IDEAL [18]	4,8	Schwerwiegendes koronares Ereignis	< 60	52,0 ± 6,6 (Simva) vs. 52,3 ± 6,5 (Atorva)	Post MCI
Ezetimib/Simvastatin					
SHARP [12]	4,9	Erstes schwerwiegendes atherosklerotisches Ereignis	Erhöhtes Kreatinin: ≥ 1,5 mg/dl (130 µmol/l, Frauen); ≥ 1,7 mg/dl (150 µmol/l, Männer)	Nichtdialyse-Subgruppe 26,6 ± 13/Dialyse-Subgruppe: Nierenversagen/Dialyse	CKD, keine KHK
SHARP – nicht dialysepflichtige Patienten [12] SHARP – Patienten an der Dialyse [12]					
Gemfibrozil					
VA-HIT [33]	5,3	Schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis	Kreatinin-Clearance ≤ 75 ml/Min. → 2 Subgruppen: eGFR 60–75 und < 60	61,6 ± 12	Männer, etablierte KHK; HDL ≤ 40 mg/dl, LDL ≤ 140 mg/dl
PUFA					
OPACH [34]	2	Gesamtanzahl kardiovaskulärer Ereignisse und Tod	Hämodialyse	Hämodialyse	Etablierte kardiovaskuläre Erkrankung, Dialyse
Register					
SHENG et al. [35]	Im Mittel 2,6 a in einer 15-a-Periode	Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Ereignisse	Serum-Kreatinin ≥ 220 µmol/l	Serum-Kreatinin ≥ 220 µmol/l	Einwohner von Tayside, UK, Kreatinin ≥ 220 µmol/l; Primär- und Sekundärprävention
USRDS DMMS-2 [36]	2	Gesamtmortalität	Dialyse	Dialyse	Dialyse post 90 Tage initiales Überleben

Getestete Substanz	Kontrollgruppe	n Baseline (nCKD/nGesamt-population)	LDL-C-Senkung	CV RRR (%)	CV ARR (%)	NNT über den untersuchten Zeitraum (Studiendauer)
Rosuvastatin 10 mg	Placebo	2776	-42,9 % nach 3 Monaten	-4 %; n. s. (HR: 0,96; 95%-CI: 0,84-1,11; p = 0,59)	-0,97 %	(103, n. s.)
Simvastatin 40 mg	Placebo	1329/20.536	-29,5 % (5 a Mittel; Gesamtsample, keine signifikanten Differenzen in Subgruppen wie CKD)	ca. -28 % (sign.)	-11,0 %	9
Simvastatin 20-40 mg	Placebo	409/4444	(Gesamtsample -35 %/nicht für CKD-Gruppe separat ausgewiesen)	(Gesamtsample -30 % [HR: 0,70; 95%-CI: 0,58-0,85; p = 0,0003/nicht für CKD-Gruppe separat ausgewiesen])	(Gesamtsample -4 %/nicht für CKD-Gruppe separat ausgewiesen)	(25)
Atorvastatin 80 mg	Simvastatin 20-40 mg	2321/8888	s. o. (Atorvastatin)	s. o. (Atorvastatin)	s. o. (Atorvastatin)	s. o. (Atorvastatin)
Ezetimib/Simvastatin 10/20 mg	Placebo	9270 (5941 nicht an der Dialyse)	-0,295	-17 % (HR: 0,83; 95%-CI: 0,74-0,94)	-0,021	48
			-33,1 % (Stadien III-V, Nichtdialysepatienten kombiniert)	-22 % (HR: 0,78; HR: 0,67-0,91)	-2,5 %	40
			-23,0 %	-10 % (RR: 0,90; 95%-CI: 0,75-1,08)	-0,015 %	67
Gemfibrozil 1200 mg	Placebo	1046/2531	0 % (-4 % TC; Stadien II-III kombiniert)	Stadium II: -21 %; n. s. (HR: 0,79; 95%-CI: 0,53-1,19); Stadium III: -28 %; n. s. (HR: 0,72; 95%-CI: 0,51-1,02)	Stadium II: -6,8 %; Stadium III: -8,9 %	Stadium II: 15 (n. s.); Stadium III: -11 (n. s.)
1,7 g/d n-3 PUFA (20:5 n-3, Eicosapentaensäure [EPA] 45 %; 22:6 n-3, Docosahexaensäure [DHA] 37,5 %; Omacor 2x/d)	Olivenölkapseln 2x/d (77 % 18:1 n-9)	206	Nicht angegeben	62 vs. 59 Ereignisse; n. s.	n. v.	n. v.
Statine	Keine Statine	2369	Nicht angegeben; TC -12 % in Primärprävention; -13 % in Sekundärprävention	(1) Kardiovaskuläre Ereignisse: Primärprävention: -35 % (RR: 0,65; 95%-CI: 0,48-0,88), Sekundärprävention: -34 % (RR: 0,66; 95%-CI: 0,52-0,84). (2) Gesamtmortalität: Primärprävention: -41 % (RR: 0,59; 95%-CI: 0,48-0,73), Sekundärprävention: -44 % (RR: 0,56; 95%-CI: 0,47-0,68)	(1) Kardiovaskuläre Ereignisse: Primärprävention: -3,45 %, Sekundärprävention -13,46 %. (2) Gesamtmortalität: Primärprävention: -9,46 %, Sekundärprävention -21,79 %	n. v. (Register)
Statine (9,7 % der Patienten)	Keine Statine	3716	Nicht angegeben	-32 %; RR: 0,68; 95%-CI: 0,54-0,87	-2,7 %	n. v. (Register)

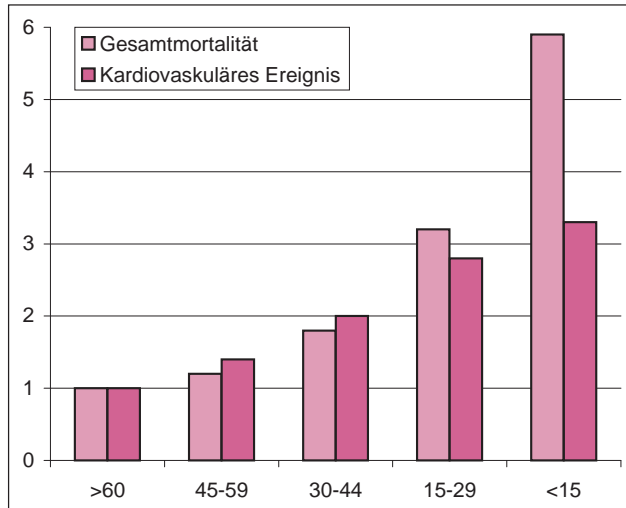


Abbildung 1: Adjustierte Hazard Ratios für Tod und kardiovaskuläre Ereignisse in der Population US-amerikanischer Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Mod. nach [10].
x-Achse: GFR entsprechend K/DOQI-CKD-Stadien [37], y-Achse: Hazard Ratio.

Die Einteilung nach den KDOQI-Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (CKD-Stadien) [37] zeigt folgende Studienverteilung:

CKD-Stadium II (GFR 60–89 ml/Min./1,73m²)

Gesamtzahl untersuchter CKD-Patienten: n = 20.106
3 Subgruppenanalysen Statin versus Placebo
1 Subgruppenanalyse Gemfibrozil versus Placebo

CKD-Stadium III (GFR 30–59 ml/Min./1,73m²)

Gesamtzahl untersuchter CKD-Patienten: n = 26.269
1 Endpunktstudie Pravastatin versus Placebo
12 Subgruppenanalysen für Statine (davon 2 Hochdosis versus niedrige Dosis)
1 Subgruppenanalyse für die Fixkombination Statin/Ezetimib versus Placebo
1 Subgruppenanalyse Gemfibrozil versus Placebo
1 Registerauswertung (Statin versus kein Statin)

CKD-Stadium IV (GFR 15–29 ml/Min./1,73m²)

Gesamtzahl untersuchter CKD-Patienten: n = 2565
1 Subgruppenanalyse Fixkombination Statin/Ezetimib versus Placebo

CKD-Stadium V/Prädialyse (GFR < 15 ml/Min./1,73m², Prädialyse)

Gesamtzahl untersuchter CKD-Patienten: n = 1221
1 Subgruppenanalyse Fixkombination Statin/Ezetimib versus Placebo

CKD-Stadium V/Dialyse

Gesamtzahl untersuchter CKD-Patienten: n = 10.976
2 Endpunktstudien (Statin versus Placebo)
1 Subgruppenanalyse Fixkombination Statin/Ezetimib versus Placebo
1 Studie PUFA versus Placebo
1 Registerauswertung

Patienten nach Nierentransplantation

Gesamtzahl untersuchter CKD-Patienten: n = 2102
1 Endpunktstudie Statin versus Placebo

Im Folgenden sollen die Studien entsprechend der verwendeten Studienmedikation eingeteilt und kurz zusammengefasst werden.

Atorvastatin

In den Endpunktstudien GREACE [13, 20], TNT [9, 14], CARDS [15, 16], ALLIANCE [17] und IDEAL [18] wurden als Teil der Gesamtpopulation auch Patienten mit frühen CKD-Stadien eingeschlossen. Die Identifikation der renalen Subgruppen erfolgte durch eGFR < 60 ml/Min./1,73 m², wobei die Mittelwerte zwischen 51,2 ± 8,1 und 54,1 ± 5,4 ml/Min. betragen. Alle Studien untersuchten den Einfluss der Therapie auf kardiovaskuläre (CV) Endpunkte.

Mit Ausnahme der IDEAL-Studie, in der Atorvastatin 80 mg vs. Simvastatin 20–40 mg getestet wurde (Endpunkt: schwerwiegendes koronares Ereignis), waren alle Substudien positiv. Die Subanalysen bei renalen Patienten zeigten bei einer LDL-C-Senkung zwischen 20,5 % und 46,0 % eine kardiovaskuläre Risikoreduktion von 28 % (Hazard Ratio [HR]: 0,72; 95-%-Konfidenzintervall [CI]: 0,54–0,97; p = 0,02; ALLIANCE) bis 51 % (HR: 0,49; 95-%-CI: 0,27–0,73; p < 0,001; GREACE). Die Atorvastatin-Dosis lag bei 10 mg in CARDS, wurde in GREACE und ALLIANCE auf Zielwert titriert und lag in TNT bei 80 mg (Vergleich mit Atorvastatin 10 mg).

Die 4D-Studie untersuchte den Effekt der LDL-Cholesterinsenkung mit Atorvastatin bei Diabetikern im CKD-Stadium V/Dialyse. Die LDL-Reduktion von 42 % führte bei diabetischen Hämodialysepatienten zu keiner signifikanten Reduktion des CV-Risikos (–8 %; n. s.; HR: 0,92; 95-%-CI: 0,77–1,10; p = 0,37). In einer *Post-hoc*-Analyse der 4D-Studie zeigte sich aber zumindest für die Gruppe jener Patienten, die vor Behandlungsbeginn ein LDL-Cholesterin > 145 mg/dl hatten, eine signifikante Reduktion von fatalen und nichtfatalen kardiovaskulären Ereignissen sowie der Gesamtmortalität unter Atorvastatin-Therapie [38].

Hinsichtlich der Änderung der Nierenfunktion liegen Subgruppenanalysen der angegebenen Studien vor (n = 8577). Hier kam es unter Atorvastatin zu einer Erhöhung der eGFR zwischen 0,3 % (p < 0,01; CARDS) und 10 % (Signifikanz nicht angegeben; IDEAL), beziehungsweise einer 12%igen Steigerung der Kreatinin-Clearance in GREACE (p < 0,001). In der TNT-Studie führte eine höhere Dosis (80 mg) von Atorvastatin zu einer deutlicheren Verbesserung der eGFR als eine niedrige Dosis (10 mg) [14].

Fluvastatin

Der Einfluss von Fluvastatin auf CV-Endpunkte wurde bei Nierenpatienten nur nach Nierentransplantation (n = 2102) untersucht (ALERT-Studie [19]). Die initiale Fluvastatin-Dosis von 40 mg wurde teilweise auf 80 mg erhöht. Nach 5,1 Jahren zeigte sich bei einer LDL-Cholesterinreduktion von 32 % eine nicht signifikante Ereignisreduktion von 17 % (–17 %; n. s., Risk Ratio: 0,83; 95-%-CI: 0,64–1,06; p = 0,14). Mit Fluvastatin behandelte Patienten wiesen im Vergleich zu Kon-

trollpatienten eine wenn auch nicht signifikant schlechtere Transplantatfunktion (Transplantatverlust oder Verdoppelung des Serum-Kreatinins) auf (17,4 % Fluvastatin vs. 15,7 % Placebo; n. s.). In der 2-jährigen Verlängerungsphase der Studie [21], in der alle Patienten Fluvastatin 80 mg erhielten, zeigte sich gemessen an der ursprünglichen Gruppenzuteilung eine Ereignisreduktion von 21 % (HR: 0,79; 95%-CI: 0,63–0,99; p = 0,036).

Pravastatin

Die Studie PREVENT-IT [28] wurde an Patienten mit Mikroalbuminurie durchgeführt, zusätzlich liegen Subgruppenauswertungen der Studien ALLHAT-LLT [26, 27], CARE [24, 25] sowie eine gepoolte Analyse aus CARE, LIPID und WOSCOP [22, 23] vor. In allen Studien betrug die Pravastatin-Dosierung 40 mg, die Studiendauer betrug jeweils ca. 5 Jahre.

PREVENT-IT brachte trotz einer 24,4%igen LDL-C-Reduktion keine signifikante Risikoreduktion (–13 %; HR: 0,87; 95%-CI: 0,49–1,57; n. s.).

In ALLHAT (schloss auch Patienten im CKD-Stadium II und III ein) wurde LDL-Cholesterin um 30,2 % gesenkt, der härteste kardiovaskuläre Endpunkt, Tod, wurde allerdings nicht signifikant beeinflusst (–1 %; HR: 0,99; 95%-CI: 0,89–1,11; p = 0,88 – Ergebnis für die gesamte Studienpopulation, keine separate Auswertung von CKD-Patienten).

CARE und PPP zeigen bei vergleichbarer LDL-Cholesterinsenkung eine signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion (PPP: CKD-Stadium II: –19 %; HR: 0,81; 95%-CI: 0,74–0,88; CKD-Stadium III: –21 %; HR: 0,79; 95%-CI: 0,71–0,88; CARE: –28 %; adjustierte HR: 0,72; 95%-CI: 0,55–0,95; p = 0,02).

Hinsichtlich des Einflusses auf die Progression der Niereninsuffizienz zeigte Pravastatin neutrale Ergebnisse.

Rosuvastatin

In die Endpunktstudie JUPITER [10] wurden 17.795 Patienten der Primärprävention, darunter 3267 Patienten mit Nierenfunktionsstörung im frühen Stadium, eingeschlossen (durchschnittliche eGFR 56 ml/Min.; IQR 51–58). Mit Rosuvastatin 20 mg wurde nach 1,9 Jahren eine 54%ige CV-Risikoreduktion erzielt (HR: 0,55; 95%-CI: 0,38–0,82; p = 0,002). Die Nierenfunktion wurde dabei nicht beeinflusst (–5,4 % [Rosuvastatin] vs. –5,7 % [Placebo]; p = 0,44).

AURORA [11] testete Rosuvastatin 10 mg über 3,2 Jahre bei Patienten im Stadium CKD V/Hämodialyse. Trotz einer LDL-Cholesterinsenkung von 42,9 % kam es zu keiner signifikanten Endpunktreduktion (–4 %; n. s.; HR: 0,96 [0,84–1,11]; p = 0,59).

Simvastatin

Für Simvastatin in Monotherapie liegen Subgruppenauswertungen von Endpunktstudien vor, in welchen Simvastatin mit Placebo (HPS, 4S) [29–32] bzw. mit Atorvastatin 80 mg (IDEAL) [18] verglichen wurde. Die Simvastatin-Dosis lag zwischen 20 und 40 mg. Die Studiendauer betrug ca. 5 Jahre, die LDL-Cholesterinsenkung zwischen 30 und 35 %. In

HPS konnte eine signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung nachgewiesen werden (HPS: –28 %, 95%-CI < 1), in IDEAL allerdings nicht. Für die 4S-Studie, die insgesamt eine signifikante Risikoreduktion nachwies, liegt keine separate Auswertung der kardiovaskulären Risikoreduktion in der Gruppe der Patienten mit CKD (CKD 3, n = 409) vor. Der Verlust der Nierenfunktion konnte durch Simvastatin in HPS, 4S und IDEAL positiv beeinflusst werden.

Ezetimib+Simvastatin-Fixkombination

In der SHARP-Studie (9270 Patienten mit CKD) wurde die Kombinationstherapie Ezetimib/Simvastatin 10/20 mg versus Placebo über 4,9 Jahre getestet [12]. 3023 Patienten waren dialysepflichtig (CKD-Stadium V/Dialyse), 2155 im CKD-Stadium III, 2565 im CKD-Stadium IV und 1221 im CKD-Stadium V (nicht dialysepflichtig). Die CV-Ereignisse konnten in der Gesamtpopulation signifikant reduziert werden (–16 %; p < 0,01), ebenso in den frühen Stadien bei einer LDL-C-Reduktion von 33,1 % (CKD-Stadium III: –25 %; HR: 0,75; 95%-CI: 0,57–1,00; CKD-Stadium IV: –22 %; HR: 0,78; 95%-CI: 0,62–0,98). Im CKD-Stadium V zeigte sich ein positiver Trend, aber keine signifikante Reduktion (Nichtdialyse: –18 %; HR: 0,82; 95%-CI: 0,59–1,13). Die LDL-Cholesterinsenkung war bei Dialysepatienten geringer ausgeprägt (–23,0 %), eine signifikante CV-Ereignisreduktion bei Dialysepatienten konnte nicht gezeigt werden (–10 %; RR: 0,90; 95%-CI: 0,75–1,08; n. s.). Die Nierenfunktion wurde insgesamt nicht signifikant beeinflusst.

Gemfibrozil

VA-HIT [33] verglich das Fibrat Gemfibrozil 1200 mg mit Placebo. Der Beobachtungszeitraum betrug 5,3 Jahre. 1046 Patienten litten unter Niereninsuffizienz der CKD-Stadien II und III (eGFR 61,6 ± 12 ml/Min./1,73 m²). Die LDL-Cholesterinsenkung (–4 %, Gesamtcholesterin) war gering, eine CV-Risikoreduktion durch Gemfibrozil konnte zwar gezeigt werden, war aber nicht signifikant (–21 %; RR: 0,79; 95%-CI: 0,53–1,19; n. s.).

PUFA

In der OPACH-Studie wurden Omega-3-Fettsäuren untersucht [34]. 206 Dialysepatienten (die kleine Anzahl der Patienten erlaubt keine endgültige Bewertung) wurden zu 1,7 g/d n-3-PUFA (20:5 n-3, Eicosapentaensäure [EPA, 45 %]; 22:6 n-3, Docosahexaensäure [DHA, 37,5 %]) bzw. Olivenölkapseln (77 % 18:1 n-9) randomisiert. Es konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

■ Zusammenfassung und Interpretation

Das kardiovaskuläre Morbiditätsrisiko steigt mit Verlust der Nierenfunktion dramatisch an [39]. Daten einer populationsbasierten Kohorte von 1,3 Millionen Patienten in Kanada identifizierten die chronische Nierenerkrankung als Risikoäquivalent zu Diabetes, wobei das Mortalitätsrisiko nach Myokardinfarkt bei Nierenpatienten sogar signifikant höher war [2].

Die European Society of Cardiology (ESC) und die European Atherosclerosis Society empfehlen die Gabe lipidsenkender Medikation bei Patienten mit einer eGFR < 60 ml/

Min./1,73 m², um einen LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl zu erreichen [3]. Patienten mit CKD haben ein absolut höheres Myokardinfarkttrisiko als Nierengesunde, allerdings nimmt die Aussagekraft von LDL-C als Risikomarker mit zunehmender Abnahme der GFR ab. LDL-C scheint somit bei Nierenpatienten ein weniger nützlicher Risikomarker zu sein als bei Personen mit normaler Nierenfunktion [40].

Die Effekte einer lipidsenkenden Medikation bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen wurden nur in wenigen, randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Zieht man auch Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen aus *Post-hoc*-Analysen anderer großer, primär nicht renaler Studien in Betracht, liegen aber Daten von etwa 61.000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung vor, die unter kontrollierten Bedingungen Lipidsenker erhalten haben.

Kardiovaskuläre Endpunkte

Die LDL-Cholesterinsenkung war in 10 Studien bei Patienten in den CKD-Stadien II–IV mit einer signifikanten kardiovaskulären Risikoreduktion verbunden. In großen Studien wie TNT (Atorvastatin 80 mg vs. 10 mg) [9], JUPITER (Rosuvastatin 20 mg vs. Placebo) [10] und SHARP (Ezetimib/Simvastatin 10/20 mg vs. Placebo) [12] wurden positive Ergebnisse einer Lipidsenkung nachgewiesen.

In lediglich 3 Studien bzw. Substudien konnte keine signifikante Risikoreduktion erzielt werden: IDEAL [18] verglich 2 Statinregimes miteinander. ALLHAT [27] zeigte trotz einer 30%igen LDL-C-Senkung durch Pravastatin 40 mg über 5 Jahre keinen Benefit auf die Gesamtmortalität im Vergleich zu *usual care*. In PREVENT-IT [28] konnte durch Pravastatin 40 mg bei Patienten mit Mikroalbuminurie keine signifikante Reduktion der „kardiovaskulären Mortalität und Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Erkrankung“ erreicht werden.

Für Patienten in den Stadien CKD IV und CKD V/Prädialyse sind ausschließlich Daten aus SHARP zur Fixkombination Ezetimib/Simvastatin verfügbar. Der primäre Endpunkt „schwerwiegende atherosklerotische Ereignisse“ wurde in der Therapiegruppe signifikant gesenkt.

Bei Dialysepatienten (CKD-Stadium V/Dialyse) wurde Atorvastatin in 4D [8], Rosuvastatin in AURORA [11] und Ezetimib/Simvastatin in SHARP [12] untersucht. Eine signifikante CV-Risikoreduktion war für Dialysepatienten in keiner der Studien nachweisbar. Erwähnenswert ist allerdings, dass die Verteilung kardiovaskulärer Komplikationen bei Dialysepatienten anders als bei Nierengesunden ist und vergleichsweise häufiger Arrhythmien als klassische Koronarereignisse (z. B. Myokardinfarkte) auftreten [41].

Nierenfunktion

Ob eine Lipidsenkung die Nierenfunktion positiv beeinflussen kann, kann aus den vorliegenden kleineren Studien und Metaanalysen nicht endgültig abgeleitet werden [42–44]. Während sich unter Pravastatin und Rosuvastatin keine Änderung zeigte, waren unter Fluvastatin eine Verschlechterung (–13,0 %; n. s.), unter Simvastatin (+8,3 % in einer Studie; positive Trends in 3 anderen Studien) und Atorvastatin (+0,3–12 %, signifikant in 4 Studien) Verbesserungen zu beobachten.

Konklusion und Relevanz für die Praxis

Für die frühen CKD-Stadien konnte eine signifikante kardiovaskuläre Risikoreduktion durch Statine und Ezetimib/Statin nachgewiesen werden. Die Risikoreduktion wurde durch die Höhe der erzielten LDL-C-Senkung bestimmt. Bei dialysepflichtigen Patienten zeigen die bisher vorliegenden kontrollierten Studien keinen Effekt einer Lipidsenkung für die Gesamtpopulation. Ob eine Lipidsenkung für Subgruppen im CKD-Stadium V/Dialyse vorteilhaft sein könnte, muss in weiteren, kontrollierten prospektiven Studien evaluiert werden.

Interessenkonflikt

OT: Vortrags- und Beratungstätigkeit für MSD, AstraZeneca, Takeda, Eli Lilly/Daiichi Sankyo und Bayer.

BW: Vortrags- und Beratungstätigkeit für MSD.

Literatur:

- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–57.
- Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380: 807–14.
- The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–9.
- Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, et al. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: A systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 695–707.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
- Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–48.
- Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: The TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1448–54.
- Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, et al. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention – an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1266–73.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–407.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–93.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. 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: 728–34.
- Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al.; Treating to New Targets Investigators. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1131–9.
- Colhoun HM, Betteridge J, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 810–9.
- CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
- Koren MJ, Davidson MH, Wilson DJ, et al. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 741–50.
- Holme I, Fayyad R, Faergemán O, et al. Cardiovascular outcomes and their relationships to lipoprotein components in patients with and without chronic kidney disease: results from the IDEAL trial. *J Intern Med* 2010; 267: 567–75.

19. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–31.
20. Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int* 2004; 66: 1549–55.
21. Holdaas H, Fellström B, Cole E, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: The ALERT extension study. *Am J Transplantat* 2005; 5: 2929–36.
22. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557–63.
23. Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 171–8.
24. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al.; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98–104.
25. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al.; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) 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: 1605–13.
26. Rahman M, Baimbridge C, Davis BR, et al. Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 412–24.
27. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
28. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809–16.
29. 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: 7–22.
30. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–16.
31. Huskey J, Lindenfeld J, Cook T, et al. Effect of simvastatin on kidney function loss in patients with coronary heart disease: Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atherosclerosis* 2009; 205: 202–6.
32. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
33. Veterans' Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) Investigators. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004; 66: 1123–30.
34. Svensson M, Schmidt EB, Jørgensen KA, et al.; on behalf of the OPACH Study Group. N-3 fatty acids as secondary prevention against cardiovascular events in patients who undergo chronic hemodialysis: a randomized, placebo-controlled intervention trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 780–6.
35. Sheng X, Murphy MJ, Macdonald TM, et al. Effectiveness of statins in chronic kidney disease. *QJM* 2012; 105: 641–8.
36. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG Co-A reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 297–304.
37. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney disease outcome quality initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–S246.
38. März W, Genser B, Drechsler C, et al.; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1316–25.
39. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
40. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 979–86.
41. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin in patients with Chronic Kidney Disease (CKD); US FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee, 2 November 2011. FDA Approval slides. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~sharp/slides.htm> [gesehen 8. April 2013].
42. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006–16.
43. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *BMJ* 2008; 336: 645–51.
44. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117–24.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)