

# Lipidsenkung bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Mag. Dominik Lautsch

## Kardiovaskuläre Ereignisse bei/versus Nierenerkrankung

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen heute nicht nur zu den häufigsten Diagnosen in der ärztlichen Praxis, sondern auch zu den häufigsten Todesursachen in Österreich<sup>1</sup>. Das Risiko eines Patienten, an einem schwerwiegenden atherosklerotischen Ereignis wie Herzinfarkt oder Schlaganfall zu versterben, ist im wesentlichen durch Geschlecht, Alter und genetische Risikofaktoren geprägt. Zu den durch medikamentöse Behandlung und Lifestyle veränderbaren Faktoren zählen in diesem Zusammenhang erhöhte Cholesterinwerte, Hypertonie, Adipositas, Diabetes und Rauchen<sup>2</sup>.

Wie in vielen großen epidemiologischen Studien gezeigt werden konnte, kommt gerade der Hyper-, bzw. Dyslipidämie, gepaart mit Hypertonie und Diabetes, in der Ätiologie des kardiovaskulären Ereignisses eine besondere Rolle zu<sup>2,3</sup>. Derzeit werden in diesem Zusammenhang die Rolle geringgradiger Entzündungen in der Entstehung oder als eine Folge der Atherosklerose diskutiert<sup>4</sup>. Insgesamt dürften diese weiter zum atherosklerotischen Geschehen beitragen, was sich letztendlich nicht nur in Plaques sondern insgesamt einer progressiven Insuffizienz lebenswichtiger Organe manifestieren kann. Als Beispiele sei hier die nicht-alkoholische Fettleber genannt<sup>5</sup>.

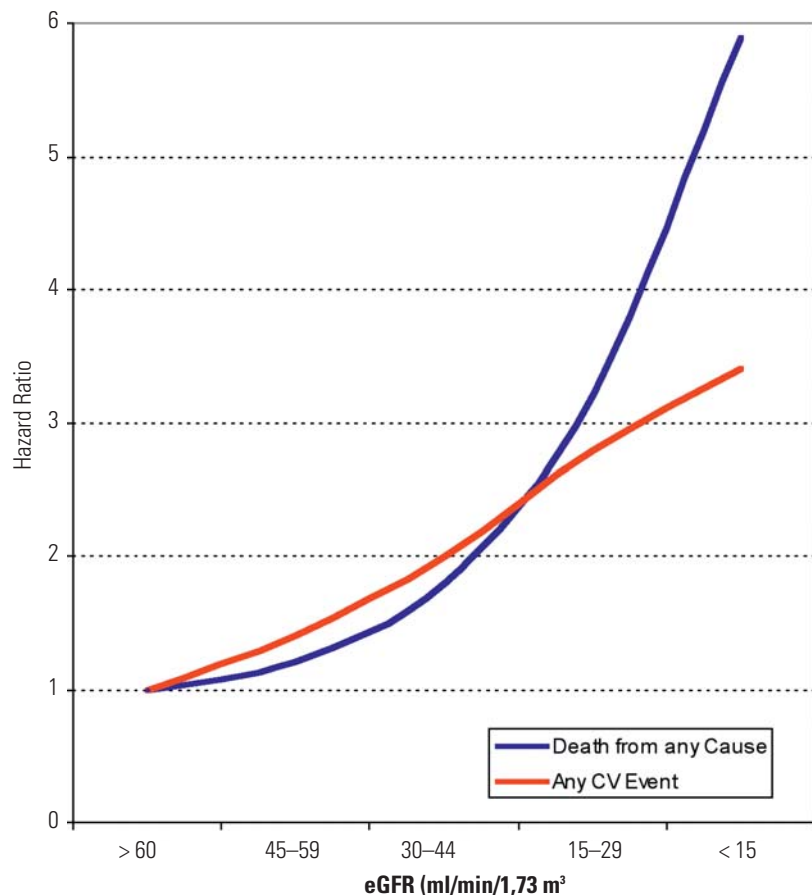
Dem gegenüber steht die chronische Nierenerkrankung, die in weitaus geringerem Maße in ihrer Entstehung von erhöhten Lipidspiegeln beeinflusst wird. Diabetes mellitus, der nicht nur durch

Freisetzung von Cytokinen, sondern vor allem auch durch die mechanische Belastung durch glykosilierte Moleküle die renalen Gewebe schädigt sowie erhöhtes Aldosteron, das zu Fibrosen führen kann, über Jahre bestehender hoher

Kochsalzkonsum, sowie erhöhter Blutdruck (oft erst durch Hypervolämien infolge Hyponatriämie ausgelöst) und Rauchen als Lifestyle Faktor sind führende Ursachen in der Progredienz der chronischen Niereninsuffizienz (CKD,

Abbildung 1

### Adjustierte Hazard Ratios für Tod und kardiovaskuläre Ereignisse in der Population US-amerikanischer Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.



Berechnet nach den Angaben aus New Engl J Med 2004; 351: 1296-305.

chronic kidney disease)<sup>6-9</sup>. Lipidhaltige Plaques können in der Niere genauso wie in den anderen Organen existieren, nehmen hier jedoch keine prädominante Stellung ein.

Das Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nimmt aber linear in dem Maße zu<sup>10</sup>, wie die Nierenfunktion abnimmt. Parallel kommt es zu einem starken Anstieg der Gesamtmortalität (siehe Abbildung 1).

Diese Überlegungen sind wichtig in der Bewertung der medikamentösen, lipidsenkenden Therapie in der Population der Patienten mit Nierenerkrankung, die heute etwa 10% der westlichen Bevölkerung ausmacht<sup>9</sup>.

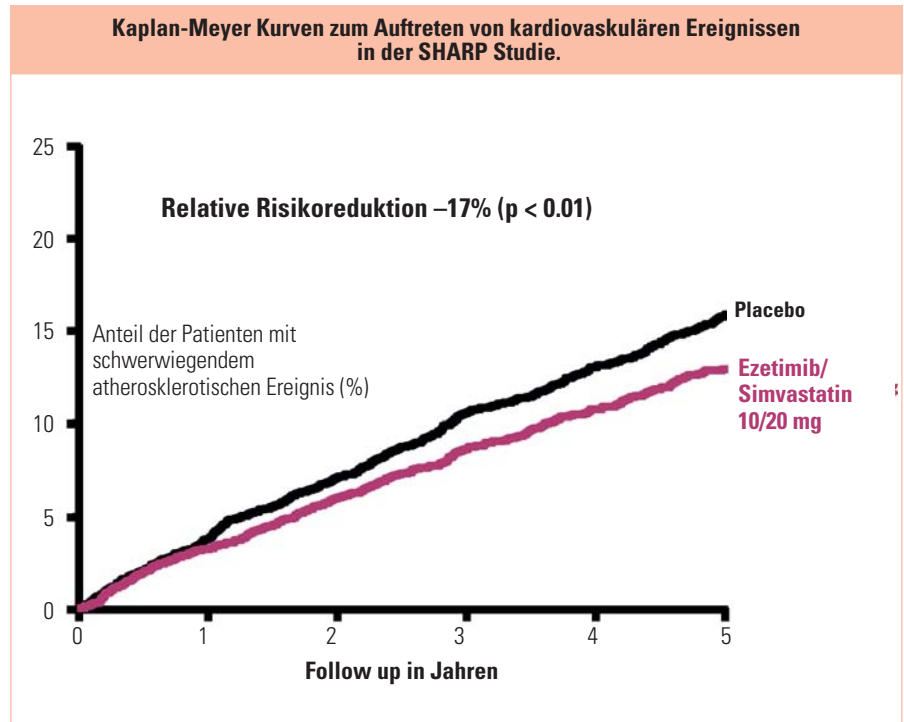
### Studienlage zu Lipidtherapie und CKD

Zwei randomisierte, Placebo kontrollierte, prospektive Endpunktstudien<sup>11,12</sup> wurden zu Statintherapie bei dialysepflichtigen Patienten durchgeführt. Zu den Stadien 1–3 der Chronischen Nierenerkrankung liegen Subgruppenauswertungen großer Studien mit Statinen vor<sup>13,14</sup>.

Die Ergebnisse dieser Studien sind auf den ersten Blick inhomogen. Während die Subgruppenanalysen in den frühen Stadien eine äquivalente bis sogar größere Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse unter Lipidtherapie zeigt, haben weder Atorvastatin 20 mg, noch Rosuvastatin 10 mg gegenüber Placebo zur signifikanten Reduktion bei Patienten an der Dialyse geführt<sup>11,12</sup>. Diesem Umstand wird auch in der Publikation der Subgruppenergebnisse der JUPITER Studie in der Diskussion Rechnung getragen<sup>14</sup>.

### Study of Heart and Renal Protection

Rezert, am 20. November 2010, ist auf der Jahrestagung der Amerikanischen Nephrologischen Gesellschaft (ASN) in Denver die SHARP Studie präsentiert worden<sup>15</sup>. SHARP wurde von der Studiengruppe der Universität Oxford initiiert und durchgeführt. 9500 Patienten mit Nierenerkrankung der Stadien 4–5 (davon 1/3 an der Dialyse) wurden über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Unter der Therapie mit Simvastatin/Ezetimib 10/20 mg kam es zu signifikant weniger ischämischen Schlaganfällen,



Herzinfarkten, sowie weiteren schwerwiegenden atherosklerotischen Ereignissen (Abbildung 2).

Die Risikoreduktion betrug –17% (p < 0,01). Die für die Therapieentscheidung oft ausschlaggebende Number Needed to Treat lag bei 37 über fünf Jahre.

Colin Baigent, Lead investigator, führte aus, dass die LDL-Cholesterin Senkung in dem Ausmaß mit der erzielten Risikoreduktion korreliert, wie es durch Statintherapie zu erwarten wäre. Als Basis hierfür wird die erst Mitte November 2010 aktualisierte CTT Metaanalyse<sup>16</sup> herangezogen.

SHARP zeigte zum ersten Mal, dass Lipidtherapie – die Kombination Simvastatin/Ezetimib 10/20 mg – bei chronisch nierenkranken Patienten der späten Stadien mit positivem Outcome assoziiert war. In der Population der Prädialysepatienten war die Reduktion signifikant, bei jenen, die bereits bei Einschluss in die Studie dialysepflichtig waren, zeigte sich ein positiver Trend. Hier ist anzumerken, dass eine durchgeführte Heterogenitätsanalyse keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt hat und die Daten, wie viel Prozent der Patienten im Verlauf der Studie dialysepflichtig wurden, noch nicht vorliegen.

### Zusammenfassung

**SHARP hat gezeigt, dass der Einsatz der cholesterinsenkenden Kombinationstherapie Simvastatin/Ezetimib 10/20 mg zur signifikanten Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse in der Gruppe der Patienten mit Chronischer Nierenerkrankung (durchschnittliche GFR 27 mg/dl/1,73 m<sup>2</sup>) führte.**

### Referenzen

1. Statistik Austria, Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2008.
2. European Heart Journal 2008;29:932-940.
3. Lancet 2009; 373:929-940.
4. N Engl J Med 2008; 359:1953.
5. Int J Pediatr Obes. 2010 Oct 15. [epub ahead of print]
6. Kidney Int. 2009; 75(5):475-81.
7. J. Am. Soc. Nephrol. 2003;14: 2934-2941.
8. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5(6): 1132-40.
9. Pharmacol. Ther. 2010; 128(1):61-81.
10. N Engl J Med 2004;351:1296-305.
11. N Engl J Med 2005;353:238-48.
12. N Engl J Med 2009;360:1395-407.
13. J Am Coll Cardiol 2008;51:1448-54.
14. J Am Coll Cardiol 2010;55:1266-73.
15. Baigent C, Landray M. Mündliche Präsentation ASN 2010. www.ctsu.ox.ac.uk/~sharp/
16. Lancet 2010; epub November 9, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.