

## Statintherapie bei Niereninsuffizienz

# Künftig bei allen Schweregraden

**Patienten, denen eine Niere transplantiert wurde, weisen ein schätzungsweise fünfmal höheres kardiovaskuläres Risiko auf als die Allgemeinbevölkerung. Diese ungünstige Risikokonstellation ist dafür verantwortlich, dass bis zu 70 % der Todesfälle bei erfolgreich transplantierten Nierenempfängern auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen sind.**

Obwohl diese Probleme schon lange bekannt sind, hatte man Bedenken, nierentransplantierten Patienten zusätzlich zu allen anderen Medikamenten noch ein Statin zu verabreichen. Man befürchtete Interaktionen mit den Immunsuppressiva – vor allem mit Ciclosporin. Mit der multizentrischen, doppelblinden ALERT-Studie<sup>1</sup> konnten diese Befürchtungen erstmals entkräftet werden. Bei über zweitausend Transplantatempfängern unter Ciclosporintherapie, die plazebokontrolliert

über durchschnittlich 5,1 Jahre zusätzlich mit 40 bis 80 mg Fluvastatin (Lescol®) behandelt wurden, liess sich nicht nur eine signifikante LDL-Senkung erreichen, sondern auch eine Abnahme des Risikos schwerwiegender kardialer Ereignisse. So nahm das Risiko des Herzstods gegenüber Plazebo um 38 % (p=0,031) und das eines nicht tödlichen Infarkts um 32 % (p=0,05) ab. An der ALERT Extension-Studie<sup>2</sup> (offenes Follow-up über zwei Jahre) beteiligten sich 92 % der Patienten,

die in der überwiegenden Mehrzahl mit Lescol® Retard (80 mg) behandelt wurden. Die Resultate bestätigten den langfristig günstigen Effekt auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie auch die sehr

gute Verträglichkeit von Fluvastatin. Im Unterschied zu anderen Statinen wird Fluvastatin in erster Linie über das CYP 2C9 verstoffwechselt und nicht über CYP 3A4. Dieser alternative Metabolismus wird dafür verantwortlich gemacht, dass in diesen Studien keine Interaktionen mit Ciclosporin auftraten.

Aufgrund dieser Resultate plädierte PD Dr. Ambühl (Interview) für den frühzeitigen Statineinsatz, um das kardiovaskuläre Risiko bereits im Stadium der Niereninsuffizienz zu kontrollieren.

**Referenzen:**  
<sup>1</sup> Assessment of LEScol® in Renal Transplantation; Holdaas, H. et al., The Lancet 2003; 361: 2024–2031

<sup>2</sup> Long-term Cardiac Outcomes in Renal Transplant Recipients Receiving Fluvastatin: The ALERT Extension Study; Holdaas, H. et al., American Journal of Transplantation 2005; 5: 2929–2936



## Praxisrelevanz der ALERT Extension-Studie

**Welche Zielsetzung wurde mit der ALERT Extension-Studie verfolgt?**



**Interview mit Herrn PD Dr. Patrice Ambühl, Universitätsklinik Zürich**

Dr. Ambühl: Bei der ALERT-Studie<sup>1</sup> hat sich relativ früh gezeigt, dass man während des geplanten Follow-up von fünf Jahren weniger kardiovaskuläre Endpunkte erreichen würde als angenommen. Zum einen befanden sich die Patienten in einem besseren Gesundheitszustand, und zum anderen war auch die Lipidstoffwechselstörung weniger ausgeprägt als vermutet. Daher hat man damals beschlossen, einerseits eine Verdoppelung der Dosis von Fluvastatin (auf 80 mg) vorzunehmen und andererseits eine offene Phase anzuschliessen, bei der sämtliche Patienten mit dem Verum behandelt wurden. Da sich kardiovaskuläre Veränderungen langsam über Jahre hinweg entwickeln, konnte man nicht davon ausgehen, dass die Behandlung eines Risikofaktors kurzfristig dramatische Verbesserungen bewirken würde. Man wollte also den klaren Trend der ALERT-Studie<sup>1</sup> langfristig bestätigen: Überlegenheit der Behandlung mit Fluvastatin vs. Plazebo bezüglich des primären Studienendpunkts kardiovaskulärer

Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und kardiale Interventionen.

**Wie würden Sie die Resultate kommentieren – hinsichtlich der Empfehlungen zum Therapie regime für Patienten mit Spendernieren sowie hinsichtlich der Verträglichkeit?**

Dr. Ambühl: Man muss unterscheiden zwischen transplantierten Patienten mit klinisch manifester koronarer Herzkrankheit (Sekundärprophylaxe) und solchen, für die das (noch) nicht zutrifft (Primärprophylaxe). Im Rahmen der Sekundärprophylaxe ist wie bei jedem anderen KHK-Patienten ein Statin auf jeden Fall indiziert, unabhängig vom Gesamt- und LDL-Cholesterinwert. Bei Patienten ohne KHK hängt das Prozedere vom Vorhandensein oder Fehlen der klassischen Risikofaktoren (Familienanamnese, Hypertonie, Diabetes, Rauchen) ab. Für Patienten mit diesen typischen Risikofaktoren kann man als Grenzwerte ein Gesamtcholesterin von >5,17 mmol/l und/oder ein LDL von >1,81 mmol/l definieren. Da bei 94 % der ALERT-Patienten keine KHK vorlag, handelte es sich eigentlich um eine Primärprävention. Ohne Vorliegen der klassischen Risikofaktoren wird eine Statintherapie bei einem Gesamtcholesterin von >6,0 mmol/l und/oder ein LDL von >2,59 mmol/l empfohlen. Die Verträglichkeit von Lescol® war ausgezeichnet. Trotz der Basissthe-

rapie mit Ciclosporin gab es zwischen Verum- und Plazebogruppe keinen Unterschied bezüglich Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen. Bei keinem einzigen Patienten kam es zu einer klinisch manifesten Rhabdomyolyse.

**Wird das in der Praxis umgesetzt? Erhalten nierentransplantierte Patienten Statine zur Verminderung des kardiovaskulären Risikos?**

Dr. Ambühl: Wir setzen das um – in Anlehnung an die Studiendaten, doch momentan gibt es noch keine Therapierichtlinien. Wir wollen dieses Vorgehen etablieren, da bisher wahrscheinlich nur etwa ein Drittel der Zentren den Ergebnissen der ALERT-Studie<sup>1</sup> Rechnung trägt.

**Wie erklärt man sich den Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz, Transplantation, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität?**

Dr. Ambühl: Bereits aus epidemiologischen Daten geht hervor, dass das kardiovaskuläre Risiko bei niereninsuffizienten Patienten deutlich erhöht ist: heute sterben diese Patienten nicht mehr am Nierenversagen, sondern an den Folgen der KHK. Die Probleme beginnen bereits während der *chronischen Niereninsuffizienz* (vor Beginn der Nierenersatzpflicht mittels Dialyse oder Transplantation): es kommt

zu einer Hypertonie, Dyslipidämie und Anämie, es entwickelt sich ein zunehmend urämisches Milieu, der Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel ist gestört. Es bilden sich Kalzium-Phosphat-Komplexe, die zu einer Mediasklerose der Gefässe führen. Nach der Transplantation persistiert die Hypertonie häufig, es treten unerwünschte Nebeneffekte der Immunsuppressiva sowie Abstoßungsreaktionen auf. Die chronische Grafnephropathie und Lipidstoffwechselstörungen verschlechtern die kardiovaskuläre Risikokonstellation zusätzlich.

**Wie sehen Sie die Rolle der Statintherapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – haben diese Patienten ein spezielles Lipidprofil, und ab welchem Zeitpunkt ist ein Statin indiziert?**

Dr. Ambühl: Ganz entscheidend ist der Umstand, dass das Gesamtcholesterin mit zunehmender Niereninsuffizienz „falsch tief“ liegen kann – mit Werten im Normbereich oder sogar darunter. Dies widerspiegelt allerdings oft den ungenügenden Ernährungsstatus der Patienten. Hingegen sind die Triglyzeride, das oxidierte LDL und das Lp(a) erhöht, während das HDL erniedrigt ist. Daher ergibt die Statintherapie auch bei „normalem“ Cholesterin einen Sinn. Neben der HDL-Erhöhung können die Patienten von lipidunabhängigen, pleiotropen (antioxidativen,

### Je früher, desto besser

**Dr. Ambühl:** Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patienten mit Niereninsuffizienz die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität signifikant erhöht sind. Die Effekte der Statintherapie sind zum Teil unabhängig von den Lipidwerten, wobei vor allem die bereits erwähnten pleiotropen Effekte eine Rolle spielen. Die ALERT-Studie<sup>1</sup> hat gezeigt, dass der Behandlungserfolg um so besser ist, je früher die Therapie einsetzt. Jüngere Patienten hatten einen höheren Nutzen, ebenso Patienten, bei denen die Nierenfunktion noch besser erhalten war. Dasselbe traf für die Zeitspanne von Dialysebeginn bzw. Transplantation an. Je kürzer diese war, desto besser waren die Erfolgchancen der Statintherapie.

antientzündlichen und antiproliferativen) Effekten der Statine profitieren.

Bei einer Niereninsuffizienz im Stadium 1–3 (GFR >30 ml/min) wird die kardiovaskuläre Ereignisrate durch Statine günstig beeinflusst. Für die Stadien 4 und 5 sind noch keine abschliessenden Aussagen möglich, da entsprechende Studien initiiert, aber noch nicht abgeschlossen sind.

**Lescol®:** Z: Kapseln zu 20 mg (milde), 40 mg sowie Retardtabletten zu 80 mg (Retard) Fluvastatin. I: Reduktion erhöhter Werte an totalem Cholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyceriden sowie Erhöhung des HDL-Cholesterins bei primärer Hypercholesterinämie und primär gemischter Dyslipidämie (Fredrickson Typ IIa/IIb), die auf eine Diät nicht genügend ansprechen. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zur Reduktion des Risikos einer erneuten koronaren Revaskularisationsmassnahme. D: Initialdosis 40 mg/d oder 80 mg/d (1 Kapsel Lescol oder 1 Retardtablette Lescol Retard). In milden Fällen: 1 Kapsel Lescol milde (20 mg) täglich. In Verbindung mit cholesterinsenker Diät. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner koronarer Intervention: 80 mg/Tag. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff/einem der Hilfsstoffe. Aktive Lebererkrankungen oder ungeklärte, persistierende Erhöhung der Serumtransaminasen. Schwangerschaft, Stillzeit und kein wirksamer Konzeptionschutz. VM: Anamnestisch bekannte Lebererkrankungen, Alkoholabusus, diffuse Muskelschmerzen unbekannter Genese, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskeln, Muskelstörungen in der persönl. oder fam. Anamnese, deutliche Erhöhung der CK-Werte, Nierenfunktionsstörungen, Neigung zu Rhabdomyolyse (Detaillierte Information s. Arzneimittel-Kompendium). UW: Häufig: Dyspepsie, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Flatulenz, Diarrhö; Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel. Selten: Myalgie, Muskelüberempfindlichkeit, -schwäche, Myopathie, Hypersensitivitätsreaktionen (Rash, Urtikaria). Sehr selten: siehe Kompendium. IA: Ionenaustauscherharze (z. B. Cholestyramin), Warfarin, Phenytoin, Rifampicin. Kinetische Interaktionen mit Fibraten, Ciclosporin, Cimetidin, Ranitidin, Omeprazol oder Glibenclamid hatten in IA-Studien keine klin. Bedeutung. IA mit CYP 3A4-Inhibitoren sind nicht zu erwarten. P: Kapseln zu 20 mg (milde): 28\* und 98\*. Kapseln zu 40 mg: 28\* und 98\*. Retardtabletten zu 80 mg (Retard): 28\* und 98\*. Verkaufskategorie: B. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.