

Standard der maximalen Lipidtherapie vor Apherese – Besonderheiten bei CKD

Christoph Wanner



4. Brandenburger Nephrologiekolleg
Am Schwielowsee, 19.-20. Juni 2014



Bekanntmachungen: Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

PP 2, Ausgabe August 2003, Seite 373

§ 3

Indikationen

3.1 LDL-Apheresen können nur durchgeführt werden bei Patienten

- mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung,
- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen.

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

David C. Goff, Jr, Donald M. Lloyd-Jones, Glen Bennett, Sean Coady, Ralph B. D'Agostino, Sr, Raymond Gibbons, Philip Greenland, Daniel T. Lackland, Daniel Levy, Christopher J. O'Donnell, Jennifer Robinson, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Jr, Paul Sorlie, Neil J. Stone and Peter W.F. Wilson

Circulation. published online November 12, 2013;

Table 2. High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy*

Statin Therapy	Daily Dose		
	High-Intensity†	Moderate-Intensity‡	Low-Intensity§
Atorvastatin	40 –80 mg	10 (20) mg	–
Rosuvastatin	20 (40) mg	(5) 10 mg	–
Simvastatin	–	20–40 mg¶	10 mg
Pravastatin	–	40 (80) mg	10–20 mg
Lovastatin	–	40 mg	20 mg
Fluvastatin	–	80 mg (Fluvastatin XL)	20–40 mg
Fluvastatin	–	40 mg**	–
Pitavastatin	–	2–4 mg	1 mg

Table 2. High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy*

Statin Therapy	Daily Dose		
	High-Intensity†	Moderate-Intensity‡	Low-Intensity§
Atorvastatin	40 –80 mg	10 (20) mg	–
Rosuvastatin	20 (40) mg	(5) 10 mg	–
Simvastatin	–	20–40 mg¶	10 mg
Pravastatin	–	40 (80) mg	10–20 mg
Lovastatin	–	40 mg	20 mg
Fluvastatin	–	80 mg (Fluvastatin XL)	20–40 mg
Fluvastatin	–	40 mg**	–
Pitavastatin	–	2–4 mg	1 mg

Ezetimib (Ezetrol®) 10 mg/d

Colesevelam (Cholestagel®) 625 mg Tbl, 2x3 Tbl tgl

Minus 50%

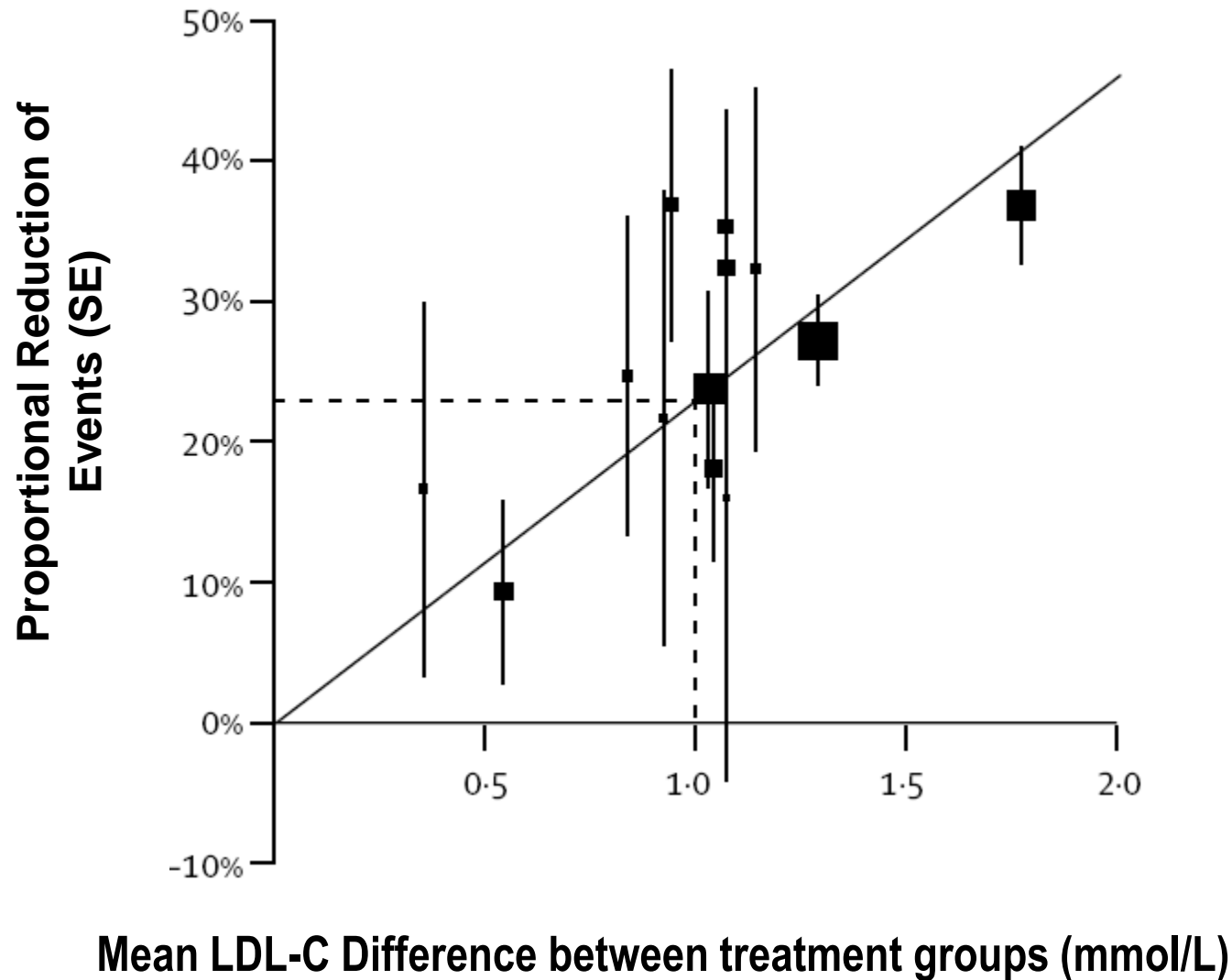
Minus 15%

Minus 10%

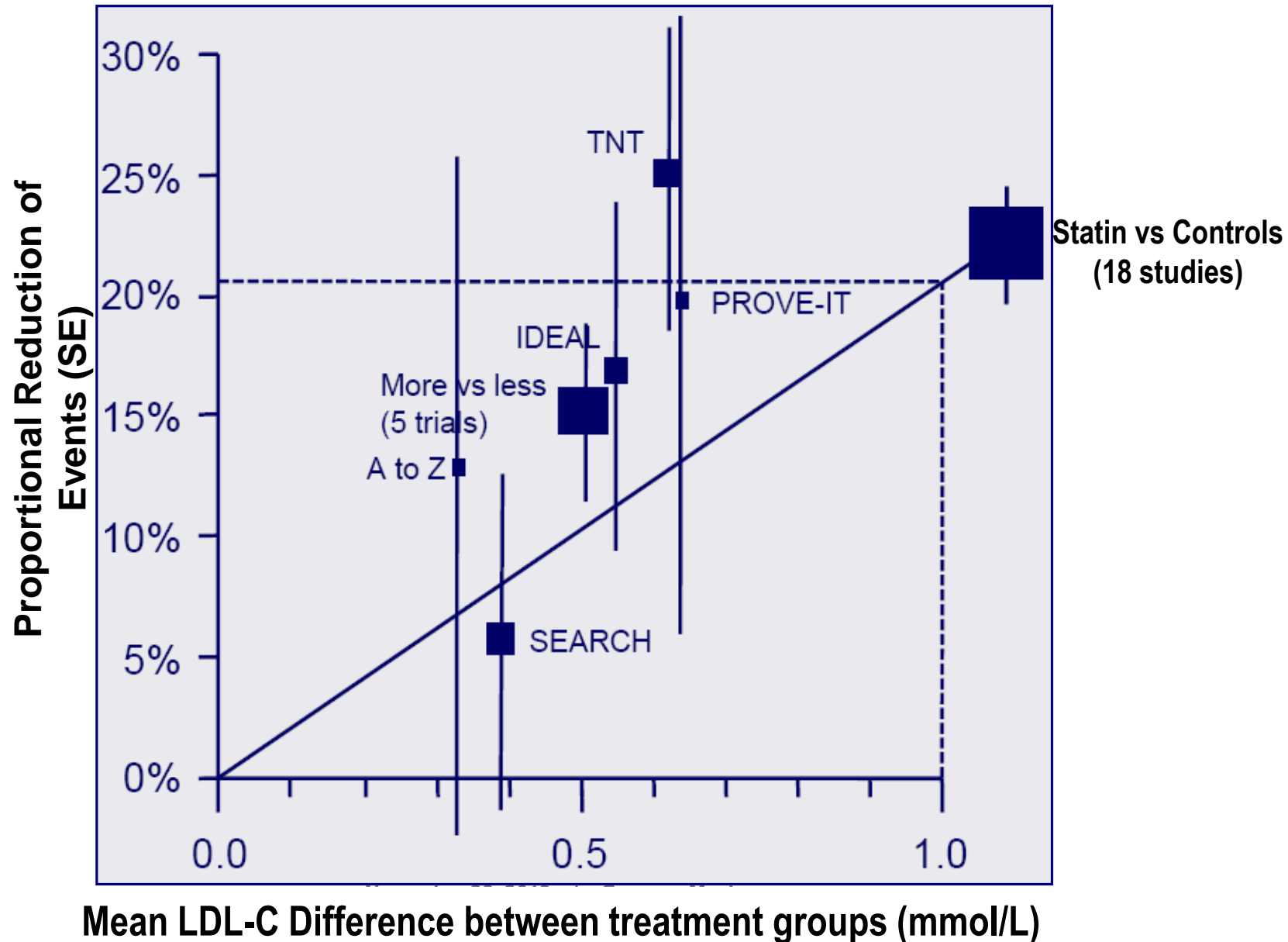
~~Nikotinsäure/Laropiprant (Tredaptive®)~~

CTT Metaanalysis: Proportional Reduction of Major Coronary Events versus absolute LDL Reduction

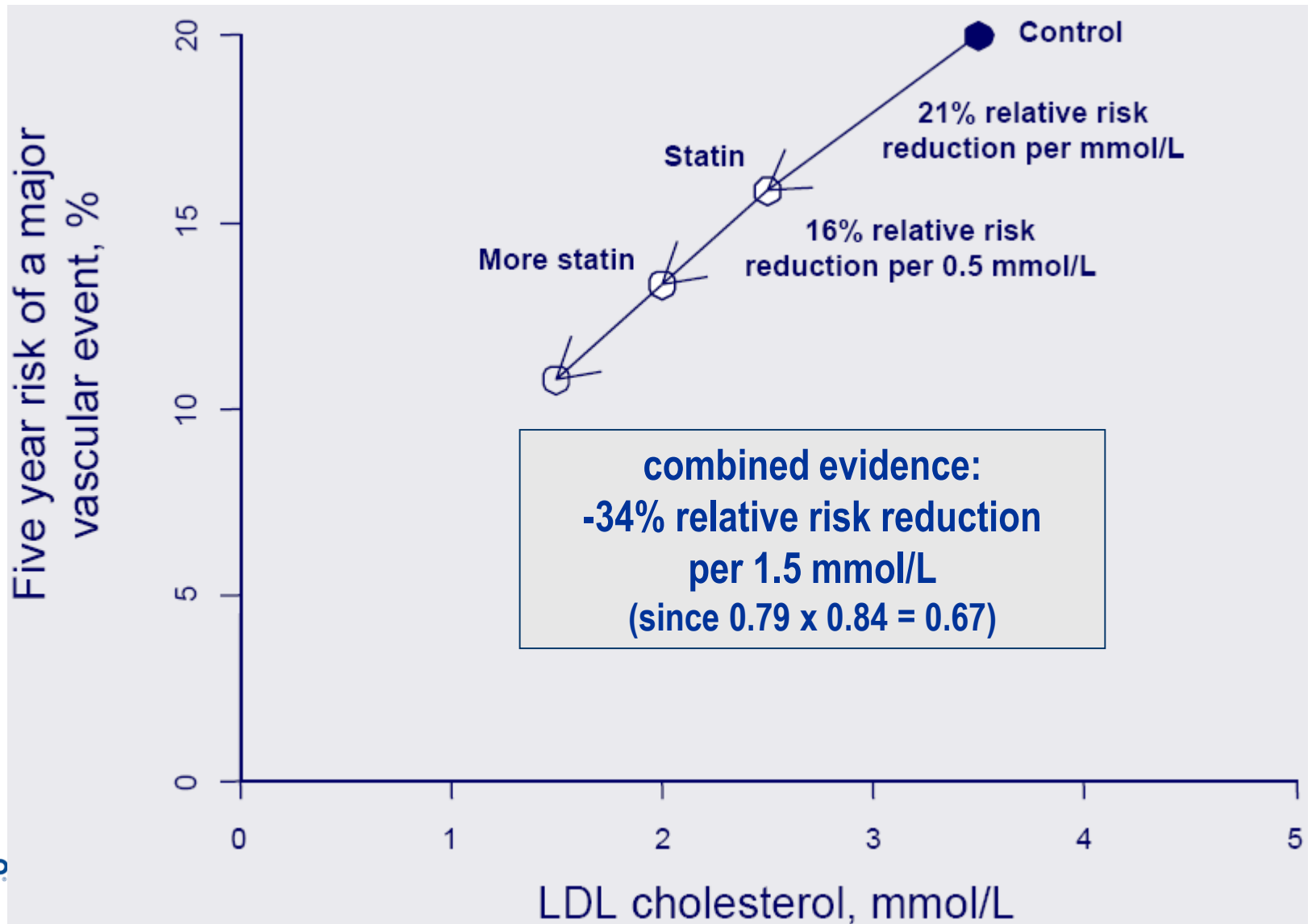
Lancet 2005



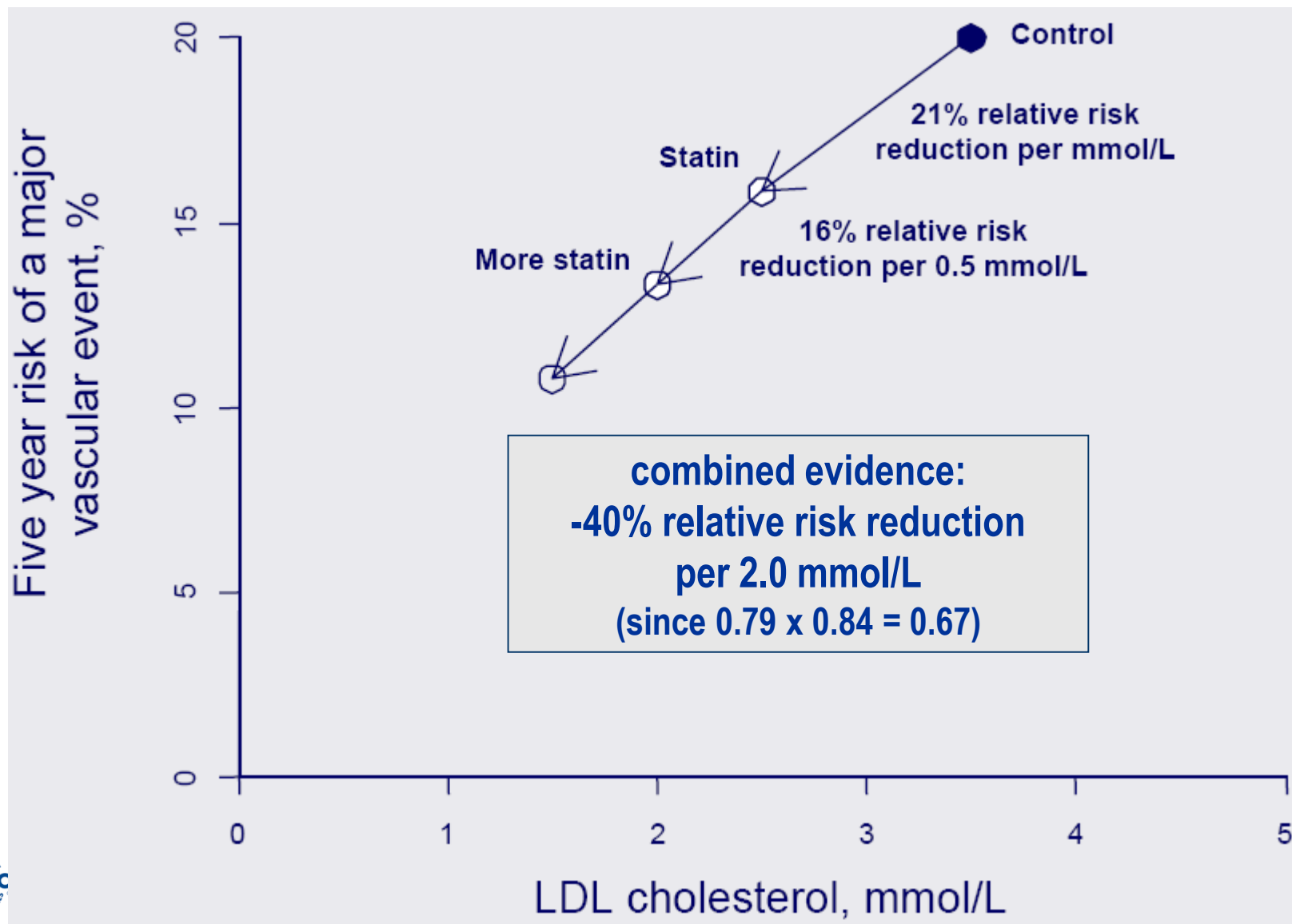
New CTT Metaanalysis: Proportional Reduction of Major Coronary Events versus absolute LDL Reduction



Absolute Effect of LDL-C Lowering by Statin Therapy on MACE



Absolute Effect of LDL-C Lowering by Statin Therapy on MACE



1994: Ein 53-jähriger Nichtraucher, Nicht-Diabetiker wird überwiesen zur Abklärung einer Proteinurie bei normaler Nierenfunktion.

3 Gefäß KHK mit St. n. Bypassoperation 1992, unklare Fettstoffwechselstörung, erhöhter Blutdruck

Im Rahmen der Anamnese, Klassifizierung und Prognoseerstellung ergibt sich eine chronische Nierenerkrankung CGA Einteilung G2A3 (nach KDIGO):

**Prognosis of CKD by GFR
and Albuminuria Categories:
KDIGO 2012**

Persistent albuminuria categories Description and range		
A1	A2	A3
Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol

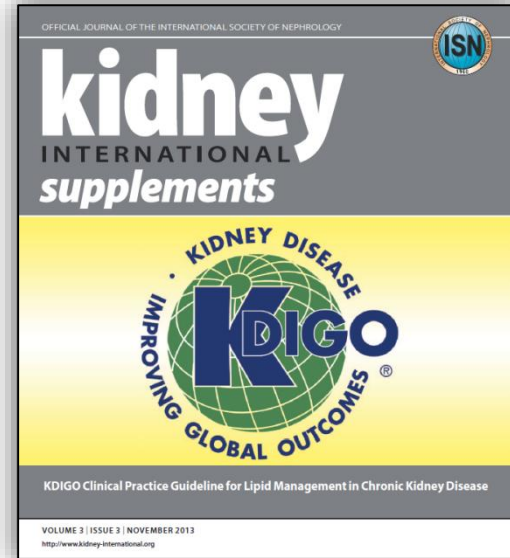
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

1994: Ein 53-jähriger Nichtraucher wird überwiesen zur Abklärung einer Proteinurie bei normaler Nierenfunktion.

3 Gefäß KHK mit St. n. Bypassoperation 1992, unklare Fettstoffwechselstörung, erhöhter Blutdruck.

Im Rahmen der Anamnese, Klassifizierung und Prognoseerstellung ergibt sich eine chronische Nierenerkrankung CGA Einteilung G2A3:

- C) Eine IgA-Nephritis wird bioptisch gesichert
- G) CKD-EPI eGFR 88 ml/min/1,73m² (GFR Kategorie G2 >60-89 ml/min/1,73m²)
- A) Albumin im Spontanurin 1,1 g/g Kreatinin (Kategorie A3). Eine Messung im 24 h Urin ergibt eine Proteinurie von 2,45 g und ein Albumin von 1,8 g)



11-2013

Klinische Anwendung der KDIGO Clinical Practice Guideline on Management of Dyslipidemia in CKD

Ein Befund zu den Serumlipiden lag nicht vor, sodaß ein Nüchtern Lipidprofil erstellt wird (*Leitlinie 1.1*).

1C

1.1. Wir empfehlen bei Erwachsenen mit neu identifizierter chronischer Nierenerkrankung (mit eingeschlossen chronische Dialysepatienten oder Nierentransplantierte) die Evaluierung mit einem Lipidprofil (Gesamtcholesterin, LDL Cholesterin, HDL Cholesterin, Triglyzeride)

1 = die meisten Patienten sollten die empfohlene Intervention erhalten.

C = **geringe** *Qualität der Evidenz*. Die wahre Wirkung könnte substantiell unterschiedlich von der geschätzten Wirkung sein.

Gesamtcholesterin 310 mg/dl, HDL-C 39 mg/dl, Triglyzeride 150 mg/dl
LDL-C 241 mg/dl (Medikation 20 mg/d Lovastatin-Mevinacor); Lp(a) normal

1994: LDL-Cholesterin $\sim > 200$ mg/dl

Statin (Simvastatin), Gallensäurebindung,
3-fach antihypertensive/antiproteinurische Therapie (ACE-
Hemmer, Diuretikum, Betablocker), Aspirin

LDL-Cholesterin weiterhin über 100 mg/dl erhöht

Indikation zur LDL-Apherese und Durchführung in wöchentlichem
Abstand

Zwanzig Jahre später (**2014**): Patient 73 Jahre an der LDL-Apherese in 2 wöchentlichen Abständen (ggf > bei Urlaub) mit folgender Medikation.

Atorvastatin 80 mg/d

Ezetimib 10 mg/d

Cholestagel 2 Tbl/d (unregelmäßig)

4-fach antihypertensive Medikation (+Ca-Antagonist)

Vitamin D (20.000 IE am Sonntag)

2 x Jahr Eisen iv., andere Vitamine 1x pro Woche,

LDL-C vor Apherese: ~ 110-130 mg/dl

LDL-C nach Apherese: ~ 30 mg/dl

G4A2: Serum Kreatinin: 3,2 mg/dl, eGFR 23 ml/min/1,73m²

1A

2.1.1: Wir empfehlen, daß Erwachsene im Alter über 50 Jahre mit einer eGFR <60 ml/min/1,73 m² (nicht an der chronischen Dialyse oder Nierentransplantiert) mit einem Statin oder einer Statin/Ezetimib Kombination behandelt werden (GFR Kategorien G3a-G5).

1 = die meisten Patienten sollten die empfohlene Intervention erhalten.

A = *starke Qualität der Evidenz*. Wir sind zuversichtlich, dass die wahre Wirkung in der Nähe der geschätzten Wirkung liegt.



Am Heart J 2010;0:1-10.e10.

Lancet 2011;377:2181-2192

n=9.052	Hemodialysis	2.527	20 mg Simvastatin / 10 mg Ezetimibe
	Peritonealdialysis	496	
	CKD	6.029	
	CKD3b	1.853	
	CKD4	2.565	
	CKD5	1.221	

versus placebo, median follow-up 4.9 years

Patients: 62 years, 37% women, 23% diabetics,
eGFR 27 ml/min/1.73m² in CKD stages 3-5



SHARP: Major Atherosclerotic Events

Lancet 2011;377:2181-92.

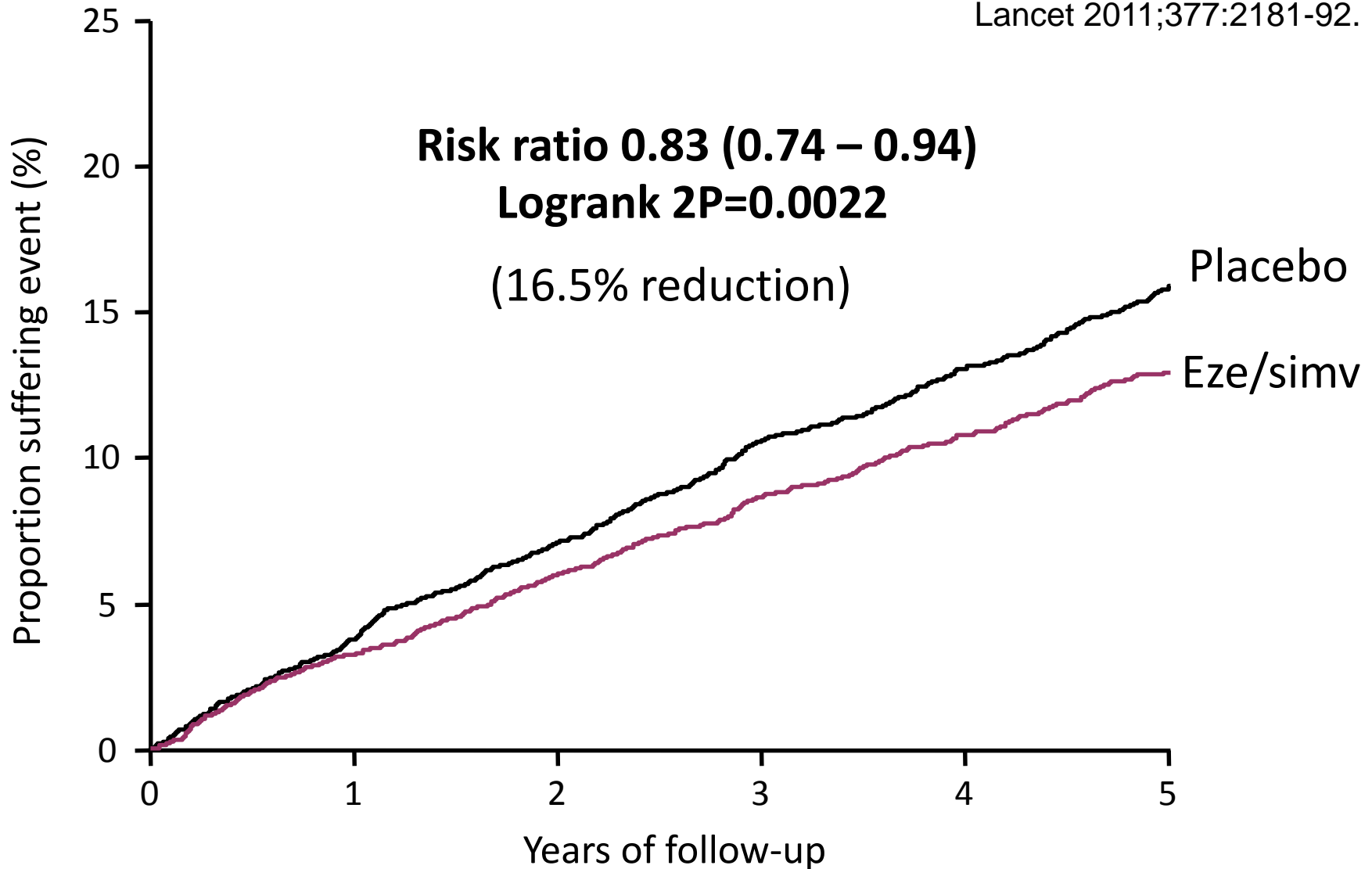


Table 4 | Recommended doses (mg/d) of statins in adults with CKD

Statin	eGFR G1-G2	eGFR G3a-G5, including patients on dialysis or with a kidney transplant
Lovastatin	GP	nd
Fluvastatin	GP	80 ¹
Atorvastatin	GP	20 ²
Rosuvastatin	GP	10 ³
Simvastatin/Ezetmibe	GP	20/10 ⁴
Pravastatin	GP	40
Simvastatin	GP	40
Pitavastatin	GP	2

Lower doses than those used in major trials of statins in CKD populations may be appropriate in Asian countries.

1 ALERT, 2 4D, 3 AURORA, 4 SHARP

Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 259–305



**nicht
gewichtet**

1.2. Die meisten Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (mit eingeschlossen chronische Dialysepatienten oder Nierentransplantierte) benötigen keine Folgemessung der Serumlipide.

Nicht gewichtet, wurde typischerweise verwendet, wenn eine vernunftbasierte Entscheidungshilfe angeboten werden sollte, oder wenn die Sachlage keine vernünftige Anwendung der Evidenz erlaubte.

Why do other guidelines emphasize regular monitoring of LDL-cholesterol ?

‘ATPIV’ workgroup:

- (1) A lipid panel should be done 4-12 weeks after initiation of statin therapy to determine a patients adherence.
- (2) Down titrating statin dose due to unacceptable adverse effects when taking the recommended intensity of statin therapy (decide on new prescriptions and intensity of therapy).

Hypothese: Hr. B wird eines Tages dialysepflichtig



2A

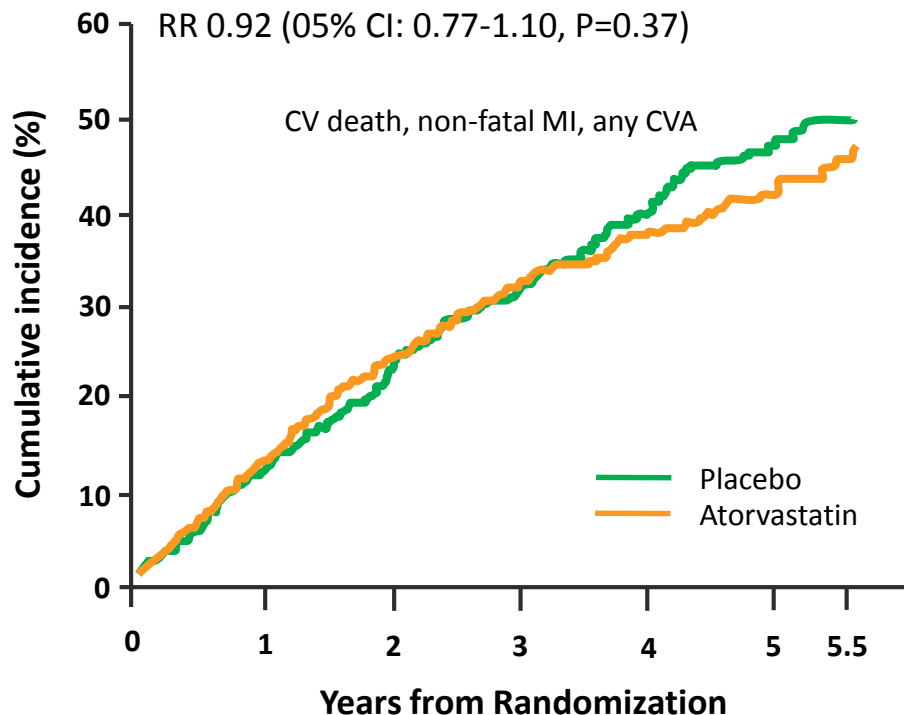
2.3.1: Wir schlagen vor, daß bei Erwachsenen mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz keine Statin oder Statin/Ezetimib Kombinationstherapie begonnen wird.

2 = Verschiedene Möglichkeiten können für unterschiedliche Patienten angebracht sein. Jeder Patient benötigt eine Entscheidungshilfe die mit seinen Vorstellungen und Präferenzen übereinstimmen.

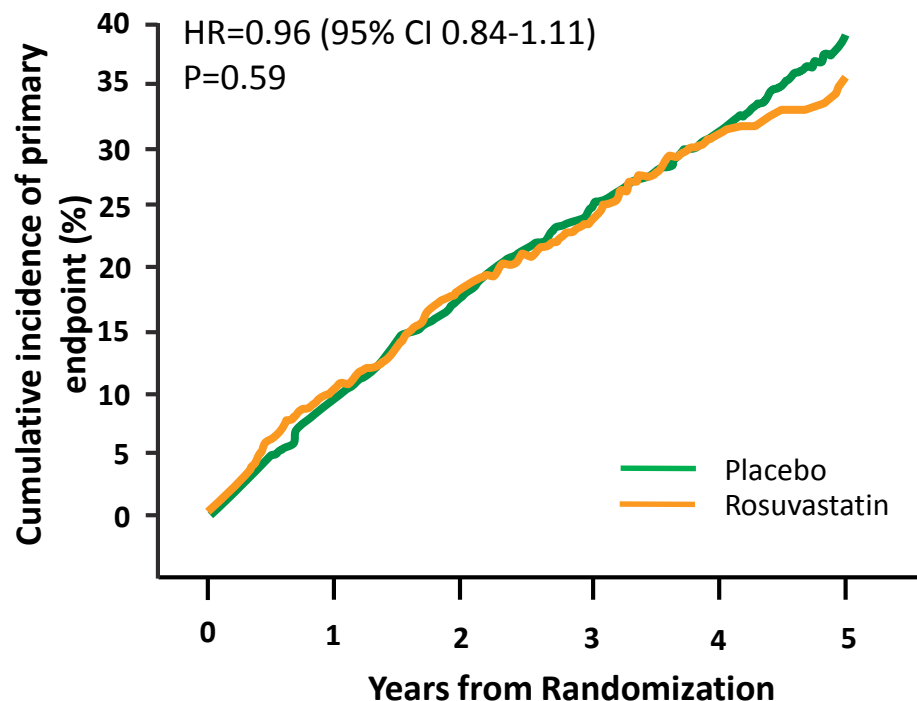
A = *starke Qualität der Evidenz*. Wir sind zuversichtlich, dass die wahre Wirkung in der Nähe der geschätzten Wirkung liegt.

RCTs in hemodialysis patients have shown no benefits of statins

4D: Primary composite end point



AURORA: primary endpoint
CV death, non-fatal MI, or stroke



No. at risk:

Rosuvastatin	1390	1152	962	826	551	148
Placebo	1384	1163	952	809	534	153

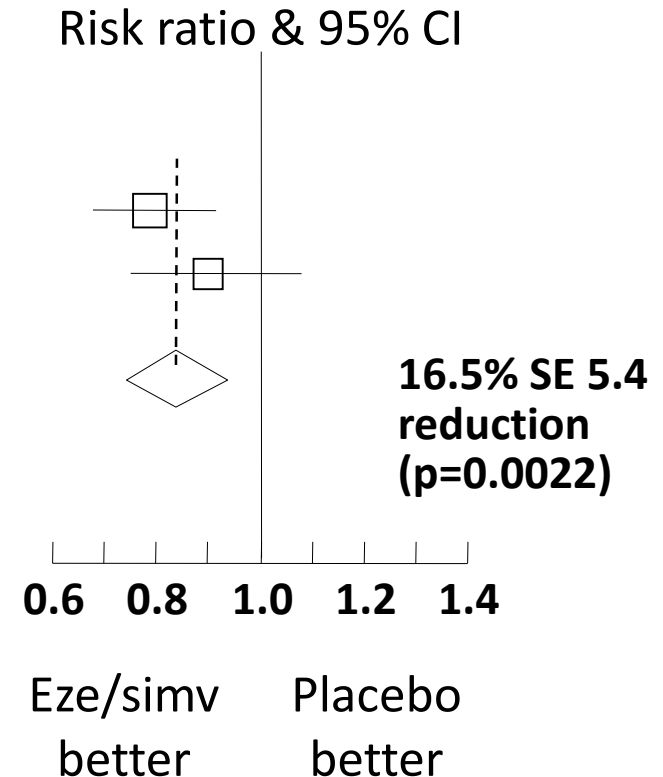
SHARP: Major Atherosclerotic Events by renal status at randomization

	Eze/simv (n=4650)	Placebo (n=4620)
Non-dialysis (n=6247) *	296 (9.5%)	373 (11.9%)
Dialysis (n=3023) **	230 (15.0%)	246 (16.5%)
Major atherosclerotic event	526 (11.3%)	619 (13.4%)

No significant heterogeneity between
non-dialysis and dialysis patients
($p=0.25$)

* LDL-Reduction: 37 mg/dl (0,96 mmol/l)

** LDL-Reduction: 23 mg/dl (0,60 mmol/l)



Hypothese: Hr. B ist dialysepflichtig geworden

2C

2.3.2: Wir schlagen vor, daß Patienten mit einem Statin oder einer Statin/Ezetimib Kombination weiterbehandelt werden, wenn sie diese bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme in ein Dialyseprogramm erhalten haben.

2 = Verschiedene Möglichkeiten können für unterschiedliche Patienten angebracht sein. Jeder Patient benötigt eine Entscheidungshilfe die mit seinen Vorstellungen und Präferenzen übereinstimmen.

C = *geringe Qualität der Evidenz*. Die wahre Wirkung könnte substantiell unterschiedlich von der geschätzten Wirkung sein.

2.3.2: Rationale

- SHARP, 4D and AURORA don't address this issue
- 2141 (34%) of SHARP participants in non-dialysis group initiated dialysis during follow-up
 - benefit observed in non-dialysis group for SHARP
- Reasonable to continue statins
 - recognize that benefits may be lower than in ND pts
 - could discontinue if patient preferences warrant it

1B

2.1.2: In adults aged ≥ 50 years with CKD and $eGFR \geq 60$ ml/min/1.73 m² (GFR categories G1-G2) we recommend treatment with a statin.

2A

2.2: In adults aged 18-49 years with CKD but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation, we suggest statin treatment in people with one or more of the following:

- known coronary disease (myocardial infarction or coronary revascularization)
- diabetes mellitus
- prior ischemic stroke
- estimated 10-year incidence of coronary death or non-fatal myocardial infarction $>10\%$

Klinische Anwendung der KDIGO-Leitlinien zum Lipid-Management bei Erwachsenen mit chronischen Nierenerkrankungen

2014



Leitlinien

KDIGO-Leitlinien zum Lipidmanagement bei chronischen Nierenerkrankungen

Deutsche Übersetzung

C. Wanner

Medizinische Klinik und Poliklinik I, Abteilung Nephrologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg



2014



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit !