

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl



Erythropoietin-Resistenz bei Dialysepatienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Martina Fischer

aus Würzburg

Würzburg im März 2010

Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. med. Christoph Wanner

Koreferent: Prof. Dr. med. Martin Eigenthaler

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:
05.08.2010

Die Promovendin ist Ärztin.

Gewidmet meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Chronische Niereninsuffizienz und Dialyse	1
1.2	Entwicklung einer EPO Resistenz bei Dialyse Patienten	4
1.3	Statine und EPO Resistenz	5
1.4	Ziel der Arbeit	7
2	Material und Methoden	8
2.1	Konzept der 4D-Studie	8
2.2	Studiendesign und Teilnehmer	8
2.3	Randomisierung	10
2.4	Endpunkte	11
2.5	Datenerhebung	12
2.6	Studienmedikation	15
2.7	Statistische Auswertung	16
3	Ergebnisse	19
3.1	Ergebnisse der Primärstudie	21
3.2	Spezielle Ergebnisse der EPO Analysen	28
3.2.1	Effekt von Atorvastatin auf Hämoglobin-Status, Erythropoietin-Dosis und Erythropoietin-Resistenz-Index	28
3.2.2	Assoziation des Erythropoietin-Resistenz Status mit Mortalität, kardiovaskulären Ereignissen und plötzlichem Herztod	31
3.2.3	Hämoglobin Variabilität und klinische Endpunkte	36
3.2.4	Assoziation von Inflammation mit Erythropoietin-Resistenz	38
4	Diskussion	40
5	Zusammenfassung	45
6	Literaturverzeichnis	48
7	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	51
8	Anhang	53
9	Danksagung	55
10	Curriculum Vitae	56

1 Einleitung

1.1 Chronische Niereninsuffizienz und Dialyse

Die chronische Niereninsuffizienz ist definiert als die Folge einer irreversiblen Verminderung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktionen beider Nieren.¹

Sie wird in der Regel in fünf Stadien eingeteilt (s. Abbildung 1). Dabei kommt es unabhängig von der Ätiologie der Grunderkrankung häufig über Jahre hinweg progredient zu terminaler Niereninsuffizienz. Die Folgen dieser oben beschriebenen chronischen, beziehungsweise terminalen Niereninsuffizienz sind:

- Versagen der exkretorischen Nierenfunktion
- Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalt
- Abnahme der inkretorischen Nierenfunktion mit verminderter Sekretion von Erythropoietin, Renin, aktivem Vitamin D und Prostaglandinen.

Zudem entstehen durch die retinierten, harnpflichtigen Substanzen, Kreatinin und Harnstoff, Organschäden.

Stadium I	Normale GFR > 90 ml/min pro 1,73 m ² und persistierende Albuminurie
Stadium II	GFR 60-89 ml/min pro 1,73 m ² und persistierende Albuminurie
Stadium III	GFR 30-59 ml/min pro 1,73 m ²
Stadium IV	GFR 15-29 ml/min pro 1,73 m ²
Stadium V	GFR < 15 ml/min pro 1,73 m ²

Abbildung 1: Die fünf Stadien der chronischen Niereninsuffizienz.²

Spätestens bei einer Abnahme der GFR auf unter 10-15 ml/Min, dies entspricht Stadium V - terminales Nierenversagen - benötigen die Patienten eine Nierenersatztherapie. Diese kann sowohl durch eine Nierentransplantation, als auch durch Dialyse erfolgen. Als Hauptursache des terminalen Nierenversagens gilt hierbei, wie in Abbildung 2 zu sehen, mit 35 % als deutlich hervorzuheben die diabetische Nephropathie des Diabetes mellitus I/II, gefolgt von entzündlichen Erkrankungen.³

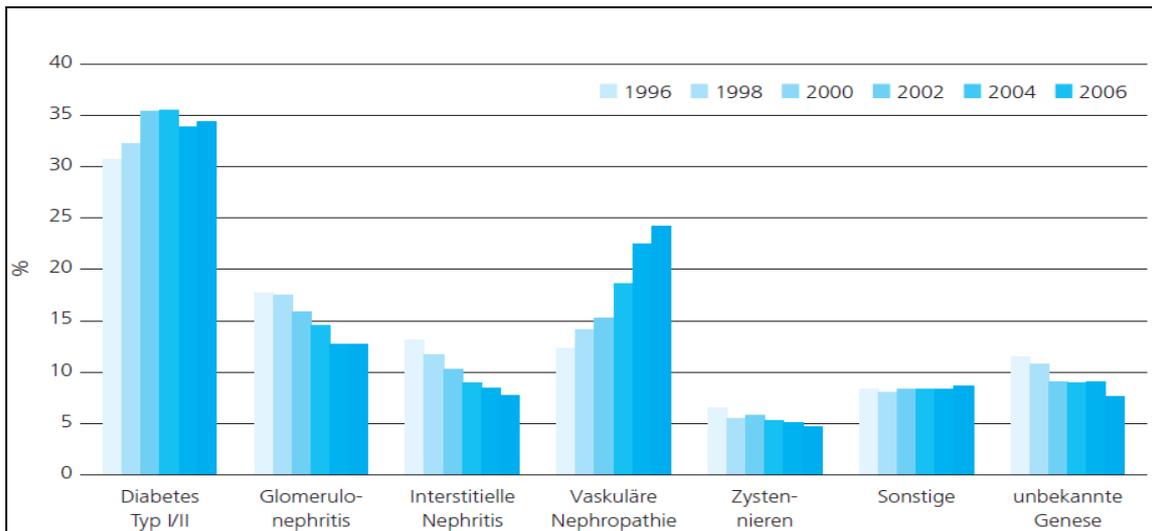


Abbildung 2: Verteilung der Ursachen von Nierenerkrankungen bei Dialysebeginn.⁴

Unter Dialyse versteht man ein komplexes Verfahren zur Elimination von Wasser, harnpflichtigen Substanzen und toxischen Stoffwechselprodukten.

Dabei wird unter anderem zwischen extrakorporaler Hämodialyse (HD) und Peritonealdialyse (PD) unterschieden.

Die Zahl der auf eine Dialysetherapie angewiesenen Patienten ist wie in den Vorjahren weiterhin angestiegen (s. Abbildung 3). Im Jahr 2006 wurden 17.548 Neuaufnahmen in die chronische Nierenersatztherapie gezählt. Die Anzahl der neu aufgenommenen Patienten stieg im Vergleich zum Vorjahr um 4,6 %. Insgesamt erhalten momentan fast 92.000 Patienten eine Nierenersatztherapie. Waren es 1995 nur 54.656 Betroffene gab es Ende 2006 bereits 91.718. Dies entspricht einer Steigerung um 67% in nur elf Jahren. 11.606 erwachsene Dialysepatienten, 518 Transplantierte und 6 in Nierenersatztherapie befindliche Kinder wurden 2006 als verstorben gezählt. Die Zunahme des Altersmedians zu Beginn der Nierenersatztherapie von 63 Jahre im Jahr 1996 auf heutzutage 70 Jahre ist auch im internationalen Vergleich bemerkenswert.⁴

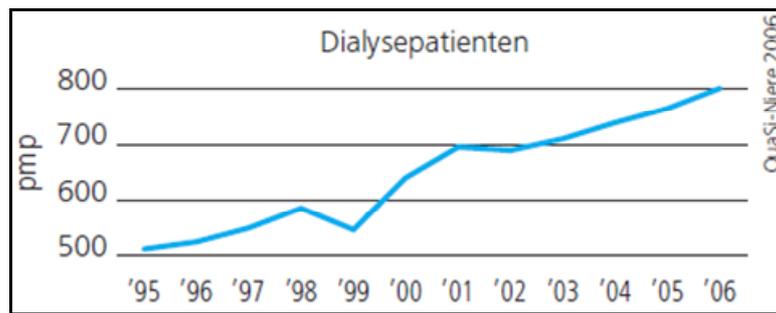


Abbildung 3: Anzahl der Dialysepatienten im statistischen Verlauf. ⁴

Bei Patienten, die chronisch eine Dialysetherapie benötigen, stellen kardiale und vaskuläre Erkrankungen die hauptsächliche Todesursache dar.⁵

Auf sie sind 43% aller Todesfälle zurückzuführen. Die Mortalität von Dialysepatienten liegt bei circa 20 % pro Jahr.⁵ Wie Abbildung 4 zeigt ist bei dieser Gruppe im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung die kardiovaskuläre Mortalität extrem hoch. Bei jungen Patienten zwischen 25-35 Jahren ist das Risiko 500-fach erhöht, bei älteren Patienten über 85 Jahren circa 5 fach. Mögliche Ursachen beinhalten das häufige Vorhandensein traditioneller Risikofaktoren, wie sie aus der Allgemeinbevölkerung bekannt sind, sowie weiterer urämiespezifischer Risikofaktoren.

Jedoch sind die zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht geklärt und bisher identifizierte Risikofaktoren können die exzessive Mortalität von Dialysepatienten nicht erklären. Daher ist es sehr wichtig, neue Risikofaktoren für kardiale und vaskuläre Ereignisse zu erforschen, um Interventionen zu entwickeln mit deren Hilfe die Mortalität von Dialysepatienten gesenkt werden kann.⁶

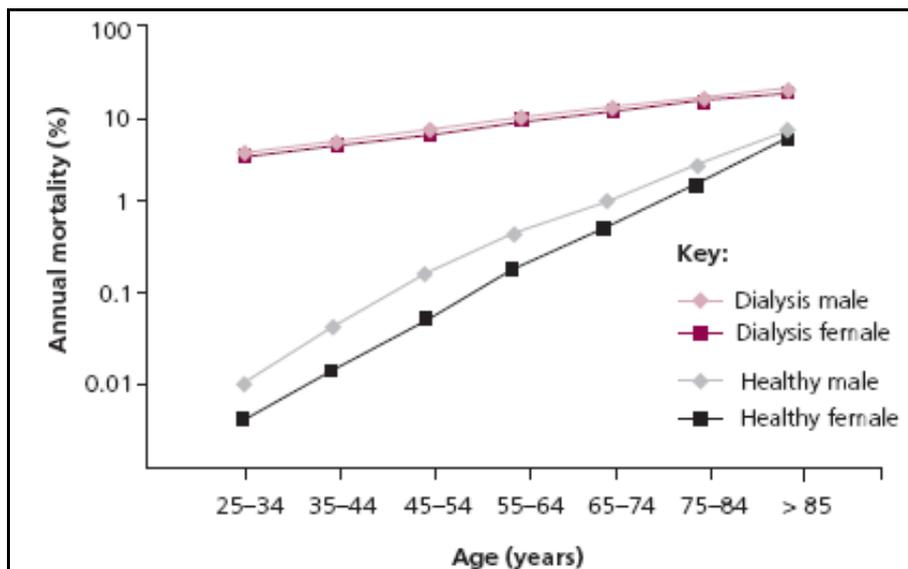


Abbildung 4: Jährlichen Mortalitätsrate bei Hämodialyse Patienten.⁷

1.2 Entwicklung einer EPO Resistenz bei Dialyse Patienten

Neben vielen anderen Nebenwirkungen einer Nierenersatztherapie steht häufig die renale Anämie im Vordergrund, die durch Erythropoietin (EPO) Mangel, toxisch-urämische Abbauprodukte und eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten von 25-50% mit folglich hervorgerufenen wird. Da eine gesunde Niere im Regelfall nicht nur für die Ausscheidung von Giftstoffen und die Regelung des Säure-Base-Haushaltes verantwortlich ist, sondern über das Hormon Erythropoietin auch die normale Blutbildung im Knochenmark reguliert, kommt es bei vielen Patienten regelhaft zur Anämie. Die oben genannten Urämietoxine und chronische Entzündungen führen zu einer verminderten Ansprechbarkeit der erythrozytären Vorläuferzellen auf EPO. Die meisten schwer nierenkranken Patienten erhalten daher seit mehr als 20 Jahren gentechnologisch hergestelltes Erythropoietin. Ein Behandlungsziel sollte laut aktueller Leitlinien zur Nierenersatztherapie dabei sein, den Hämoglobin Wert von 11 g/dl nicht dauerhaft zu unterschreiten, sowie mindestens ein Serum Ferritin $> 100 \mu\text{g/l}$, einen Hämatokrit von 33 % und eine Transferrinsättigung (TSAT) $> 20 \%$ zu erreichen.⁸ Einige der Patienten leiden unter einer, von der Dialysebehandlungsdauer abhängigen Resistenzentwicklung gegen Erythropoietin-stimulierende Substanzen (EPO = erythropoietin stimulating agents). Von einer Therapieresistenz gegen EPO kann ausgegangen werden, wenn die

Behandlung eines Patienten mehr als 300 IU/kg/Woche eines Erythropoietinpräparates oder 1,5 µg/kg Darbepoetin α umfasst, worunter entweder der Ziel Hb-Wert nicht erreicht wird oder diese hohen Dosierungen kontinuierlich benötigt werden, um den Zielwert zu erreichen. Die Dosierung und Häufigkeit der EPO Gaben wurden durch die Nephrologen der Patienten dokumentiert. Die gängige Anwendung der verschiedenen EPO Präparate wird in Tabelle 1 beschrieben.

	CNI Stadien 1 - 5, keine Dialyse	Hämodialyse	Peritonealdialyse	Transplantation
Applikationsart	s.c.	s.c. oder i.v.	s.c.	s.c.
Häufigkeit Korrekturphase	EA: n. a. EB: 1 – 3x/Woche DA: 1x/Woche	EA: 3x/Woche (nur i.v.) EB: 3x/Woche (i.v. oder s.c.) DA: 1x/Woche (i.v. oder s.c.)	EA: n. a. EB: 3x/Woche DA: 1x/Woche	EA: n. a. EB: 1 – 3x/Woche DA: 1x/Woche
Erhaltungsphase	EA: n. a. EB: 1 – 3x/Woche DA: 1x/Woche bis 1x/2 Wochen	EA: 3x/Woche (nur i.v.) EB: 1 – 2x/Woche (s.c.) 2 – 3x/Woche (i.v.) DA: 1x/Woche bis 1x/2 Wochen (i.v. oder s.c.)	EA: n. a. EB: 1 – 3x/Woche DA: 1x/Woche bis 1x/2 Wochen	EA: n. a. EB: 1 – 3x/Woche DA: 1x/Woche bis 1x/2 Wochen
<small>*Modifiziert nach [1]; CNI = Chronische Niereninsuffizienz; EA = Epoetin alfa; EB = Epoetin beta; DA = Darbepoetin alfa; n. a. = nicht anwendbar (für s.c.-Gabe nicht zugelassen)</small>				

Tabelle 1: Empfehlungen zu Art und Häufigkeit der Applikation von EPO.⁸

Laut neuesten Erkenntnissen einer Studie im New England Journal of Medicine sei die notwendige EPO Behandlung allerdings nicht ohne Nebenwirkungen. Es bestehen rheologische Risiken wie beispielsweise die eines Schlaganfalls, hervorgerufen durch die Veränderung der Hämokonzentration und somit der Blutviskosität bei einer Dialysebehandlung. Ebenso führt eine EPO Behandlung zu einer Steigerung der Plättchenaktivität, welche Thrombosen begünstigen kann. Aufgrund des hohen EPO Bedarfs resistenter Patienten mit den potentiellen Risiken ist es daher von besonderem Interesse Therapiemöglichkeiten zu finden um die EPO Resistenz zu verringern.

1.3 Statine und EPO Resistenz

Bei der steigenden Anzahl nierenkranker Patienten, darunter in besonderem Maße Patienten mit Diabetes mellitus, wären neue Therapieansätze zur Behandlung der EPO Resistenz von großer Bedeutung.

Zwei aktuelle kleine Studien postulierten, dass die Gabe von Atorvastatin die EPO Resistenz bei Hämodialyse-Patienten möglicherweise reduzieren könnte. Statine senken die LDL Konzentration im Blut durch Hemmung der β -HMG-CoA-Reduktase und

nehmen so positiven Einfluss auf den Lipidstoffwechsel. Dies ist vor allem bei Patienten mit Diabetes mellitus, die häufig an Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie leiden, von Bedeutung. Darüber hinaus existieren verschiedene Diskussionen und Kontroversen über die Auswirkungen des Ziel-Hämoglobinwertes und der EPO Responsivität auf Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse. Wie die Studie von Chiang. et al. darstellt, habe angeblich eine Statintherapie nicht nur antiinflammatorische Wirkung, sondern verbessere ebenfalls die EPO Hyporesponsivität bei Dialyse-Patienten. Dafür nahmen 30 Patienten mit einem Baseline-Cholesterin > 220 mg/dl eine niedrige Dosis Atorvastatin (10 mg/Tag) für 12 Wochen ein. Laut dieser Studie seien statistisch signifikante Veränderungen des Cholesterinwerts nach 4 beziehungsweise 12 Wochen aufgetreten. Ebenfalls sei die EPO Hyporesponsivität, die als Erythropoietin zu Hämatokrit-Verhältnis ausgedrückt wurde, gesunken. Da für proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Spiegel, die gleiche Tendenz nachgewiesen wurde, gehen die Autoren dieser Studie von einem Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungen und der EPO-Resistenz aus.⁹

In der zweiten Studie wurden prospektiv 33 stabile, eisenüberladene Hämodialyse-Patienten mit Low-Density-Lipoprotein Cholesterin (LDL) $> 100,5$ mg/dl ($> 2,58$ mmol/l) untersucht. Diese erhielten 20 mg Atorvastatin, um einen Ziel LDL-Wert von $< 100,5$ mg/dl ($< 2,58$ mmol/l) über einen Zeitraum von 9 Monaten zu erreichen.

20 der 25 Patienten (80%) erreichten den Ziel LDL-Wert von $< 100,5$ mg/dl ($< 2,58$ mmol/l). Es ergab sich laut dieser Studie eine signifikante Abnahme des Gesamt-Cholesterins, während der Erythropoietin-Resistenz-Index (in wöchentliche Dosis Erythropoietin/Kilogramm/Hämoglobin) von $8,34 \pm 3,70$ auf $7,87 \pm 3,11$ IE / kg pro Hämoglobin ($P < 0,05$) sank. Das CRP sank nicht maßgeblich. Die Therapie mit Statinen führte gemäß der Autoren zu einer signifikanten Erhöhung des Hämoglobinwertes und zur Verbesserung der Ansprechbarkeit auf Erythropoietin, ohne eine signifikante Reduktion des CRP Wertes. Die Autoren dieser Studie interpretieren die Ergebnisse als einen Hinweis darauf, dass die positive Wirkung von Statinen auf die Erythropoietin Responsivität auf einen anderen Mechanismus als die Reduktion des CRP Wertes zurückzuführen sein dürfte.¹⁰

Beide Studien waren zwar prospektiv, aber ohne Kontrollgruppe. Zudem enthielten beide Studien sehr wenige Patienten: In der ersten Studie waren 30 Hämodialyse Patienten eingeschlossen, in der weiteren Studie waren es 33. Die kleinen Fallzahlen und insbesondere das Fehlen einer Kontrollgruppe sind jedoch problematisch. Sie machen die Untersuchungen weniger aussagekräftig, sodass es zur Interpretation dieser Fragestellungen großer randomisierter Studien bedarf.

1.4 Ziel der Arbeit

Ziel unserer Untersuchung ist daher, den Einfluss von Statinen auf EPO-Resistenz in einer großen randomisierten Studie zu testen. Als Grundlage der Analyse dienen Daten der 4D-Studie („Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie“), einer multizentrischen, randomisierten, prospektiven Doppelblind-Studie mit 1255 an Diabetes mellitus erkrankten Patienten. Die Patienten waren Typ 2 Diabetiker an der Hämodialyse und erhielten randomisiert, entweder 20 mg Atorvastatin pro Tag oder das entsprechende Placebo über einen Beobachtungszeitraum von gemittelt 4 Jahren.¹¹ Hierbei untersuchten wir:

- 1.) Ob eine Wirkung von 20 mg Atorvastatin auf die EPO Resistenz bei Dialysepatienten mit Diabetes mellitus besteht.
- 2.) Inwiefern der erreichte Hämoglobinwert mit klinischen Endpunkten in Zusammenhang steht.
- 3.) Den Effekt der EPO-Ansprechbarkeit auf die primären und sekundären Endpunkte.
- 4.) Die Beziehung zwischen Inflammation und EPO-Resistenz in der 4D-Studie.

2 Material und Methoden

2.1 Konzept der 4D-Studie

Statine senken die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen bei Diabetes mellitus Typ 2 ohne fortgeschrittene Nierenerkrankung. Allerdings ist der Nutzen von Statinen bei dialysepflichtigen Patienten, die zur Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen mit Todesfolge zählen, noch nicht ausreichend untersucht.

Dies war Ziel der 4D-Studie einer multizentrischen, randomisierten, prospektiven Doppelblind-Studie bei 1255 an Diabetes mellitus erkrankten Patienten, welche eine Hämodialyse Therapie erhielten. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder 20 mg Atorvastatin pro Tag oder das entsprechende Placebo. Der primäre Endpunkt entsprach einer Kombination aus kardialen Todesfällen, nicht tödlichem Herzinfarkt und Schlaganfall. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Gesamtmortalität und separat die spezifischen kardialen und zerebrovaskulären Ereignisse.¹¹

Die Studie war für den primären Endpunkt negativ und es bestand kein Unterschied in der Sterblichkeitsrate in beiden Therapiearmen (Intervention und Placebo). Die vorliegende Arbeit nutzt die Daten der Studie, um eine Post-hoc Untersuchung durchzuführen und den Effekt von Statinen auf die Verbesserung der EPO-Resistenz zu evaluieren.

2.2 Studiendesign und Teilnehmer

Die Studienteilnehmer waren zwischen 18 und 80 Jahre alt und weniger als 2 Jahre in chronischer Hämodialyse Behandlung. Zwischen März 1998 und Oktober 2002 wurden die Patienten in 178 Dialysezentren in Deutschland rekrutiert und bis zum Ende der Studie im März 2004 beobachtet. Das medizinische Personal vor Ort wählte die Patienten, die sich in regelmäßiger Dialyse (3 x pro Woche) befanden, entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien aus.

Ein- und Ausschlusskriterien der 4D-Studien-Patienten

Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der 4D-Studie waren wie folgt:

Einschlusskriterien

Typ II Diabetiker (Männer und Frauen) an der Hämodialyse

1. Dialysebeginn innerhalb von 24 Monaten
2. Alter: 18-80 Jahre

Ausschlusskriterien

1. LDL-Cholesterin < 80 mg/dl oder > 190 mg/dl.
2. Nüchtern Triglyzeride > 1000 mg/dl.
3. Abnormale Leberfunktion mit Serum GOT- und Serum GPT-Werten oberhalb des dreifachen oberen Normwertes.
4. Bekanntes positives Ergebnis für HBs-Ag oder HIV. Bekannte Hepatitis C.
5. Cholestase oder symptomatische Gallensteinerkrankungen.
6. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem Studienmedikament oder anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren.
7. Hepatische oder hämatopoetische Erkrankung oder Systemerkrankung, die nicht in Verbindung zur terminalen Niereninsuffizienz steht, außer urämiebedingte Anämie.
8. Nicht-amenorrhoeische Frauen im gebärfähigen Alter, die keine medizinisch relevante Kontrazeption betreiben.
9. Vaskuläres Ereignis:
Dekompensierte Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt während der letzten 3 Monate vor Aufnahme in die Studie und/oder bereits vor Aufnahme in die Studie geplante vaskuläre Intervention (ACVB, PTCA, Carotis-TEA).
10. Vorausgegangene nicht erfolgreiche Nierentransplantation.
11. Therapierefraktäre Hypertonie (systolischer Blutdruck konstant > 200 mmHg oder diastolischer Blutdruck konstant > 110 mm Hg).
12. Unverträglichkeit gegenüber oraler Medikation oder gastrointestinale Erkrankung einschließlich chronischer Pankreatitis mit

Malabsorption oder stattgehabte gastrointestinale Operation mit Malabsorption.

13. Notwendigkeit der antiepileptischen Therapie.
14. Bekannte Alkoholanamnese (≥ 3 alkoholische Getränke pro Tag; 1 Getränk = 45 ml eines 45 % -igen alkoholischen Getränks oder Äquivalenz) oder Drogenabhängigkeit.
15. Teilnahme an einer weiteren Studie mit Prüfmedikation während der letzten 30 Tage vor Studienaufnahme.
16. Jeglicher medizinischer Grund, der nach Meinung des Untersuchers nicht zum Wohle des Patienten war, um die Teilnahme an der Studie fortzusetzen.
17. Bekannte Myopathie.

2.3 Randomisierung

Nach einer Probephase von 4 Wochen wurden die Patienten placebokontrolliert randomisiert, um entweder mit 20 mg Atorvastatin ($n = 619$) oder einem Placebo ($n = 636$) einmal täglich behandelt zu werden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert durch eine computergenerierte Sequenz, welche von einem unabhängigen Statistiker erstellt wurde. Alle 1255 Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert und solange weiter beobachtet, bis 424 der Patienten einen der Endpunkte erreicht hatten. Die zunächst angewendete Dosierung von 20 mg Atorvastatin wurde zur Sicherheit auf 10 mg reduziert wenn der LDL Wert unter 50 mg/dl (1,3 mmol/l) sank. Eine entsprechende Dosisreduktion wurde dann ebenso konsequenterweise in der Placebo Gruppe vorgenommen.

Atorvastatin in 10 und 20 mg Tabletten und das jeweils passende Placebo wurden von Pfizer (Freiburg, Germany) bezogen. Die Patienten wurden angewiesen, die Studienmedikation mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden zu phosphatbindenden Medikamenten und Antazida einzunehmen. Andere lipidsenkende Medikamente wurden vor Studienbeginn abgesetzt. Die Einnahme folgender Medikamente war für die Zeit der Studie nicht zulässig:

- Systemische Kortikoide (sofern regelmäßig eingenommen)
- Antibiotika vom Makrolid-Typ
- Immunsuppressiva.

Die Patienten wurden mindestens sechsmal zur Erhebung vorstellig. Studienbesuche der Patienten fanden dreimal vor der Randomisierung statt (Besuch 1-3 in den Wochen -4,-2,-1), zum Zeitpunkt der Randomisierung (Besuch 4), außerdem nach vier Wochen (Besuch 5) und anschließend alle sechs Monate (Besuch 6 usw.) nach der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes, Ausschluss aus der Studie oder bis zum Ende der Studie im März 2004.¹²

2.4 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der 4D-Studie war ein kombinierter Endpunkt, definiert als kardialer Tod, tödlicher oder nicht tödlicher Schlaganfall, oder nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI), je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat. Zu kardialem Tod zählten der plötzliche Herztod, tödlicher Herzinfarkt, Tod infolge von Herzinsuffizienz, Tod infolge koronarer Herzkrankheit während oder innerhalb von 28 Tagen nach einer Intervention und alle anderen Todesfälle, die auf eine koronare Herzkrankheit zurückzuführen sind. Als plötzlicher Herztod galt: Tod durch terminale Herzrhythmusstörungen verifiziert in einem Elektrokardiogramm, sowie von Zeugen beobachteter Tod innerhalb einer Stunde nach Beginn der kardialen Symptome, bestätigt durch die Autopsie. Des Weiteren unerwarteter Tod, mit wahrscheinlicher oder möglicherweise kardialer Genese und unter Ausschluss eines Kalium-Spiegels größer oder gleich 7,5 mmol/l vor Beginn der letzten drei Sitzungen der Hämodialyse. Myokardinfarkt wurde diagnostiziert, wenn zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt waren:

- 1.) Typische Symptome
- 2.) Erhöhte kardiale Enzyme (beispielsweise ein Kreatinkinase-MB-Wert über 5 % des Gesamt-Kreatinkinase-Wertes, ein Laktat-Dehydrogenase-Wert 1,5-fach oberhalb der Normgrenze, einen Troponin T Wert größer als 2 ng pro Milliliter)

3.) Diagnostische Veränderungen im Elektrokardiogramm

Wenn der Tod innerhalb von 28 Tagen nach einem Myokardinfarkt wie oben diagnostiziert auftrat, wurde er als tödlicher Myokardinfarkt gewertet.

Schlaganfall wurde definiert als neurologisches Defizit, das länger als 24 Stunden anhält. Computertomographische oder magnetresonanztherapeutische Untersuchungen des Kopfes wurden dazu in allen (bis auf 16 Fälle) durchgeführt.

Sekundäre Endpunkte waren spezifische, kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse und Tod durch andere Ursachen, beispielsweise Infektionen oder Karzinom. Die 4D Endpunkte der Studie wurden von drei Mitgliedern des Endpunkt Komitees nach den vorher definierten Kriterien verifiziert. Das Studienprotokoll wurde von unabhängigen medizinischen Ethikkommissionen genehmigt und alle Patienten gaben ihre schriftliche Einwilligung vor der Studienteilnahme.

2.5 Datenerhebung

Akademisches Forschungspersonal organisierte und koordinierte die Studie. Die Leiter der klinischen Prüfung schrieben das Protokoll. Die primäre Datenerhebung erfolgte bis zum 13. August 2004.

Informationen über Alter, Geschlecht, Medikamentenanamnese und Rauchverhalten wurde durch Patienten Befragungen in der Run-In-Phase der Studie (vor der Randomisierung) gewonnen. Als Raucherstatus standen „nie“, „früher“ oder „aktuell“ zur Auswahl.

Die Nephrologen der Patienten gaben Auskunft über Begleiterkrankungen, einschließlich des Vorliegens einer koronaren Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz und der Dauer des Diabetes mellitus. Eine koronare Herzkrankheit wurde definiert durch die Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, eine koronare Bypass-Operation, eine perkutane koronare Intervention oder koronargangiographisch nachgewiesene Stenosen. Die angewandte EPO-Therapie wurde durch die Nephrologen der Patienten dokumentiert. Der Erythropoietin-Resistenz-Index (ERI) wurde festgelegt als EPO Dosis (IU/kg/Woche) dividiert durch den Hb-Wert g/dl.

In Bezug auf Komedikation wurden die Teilnehmer regelmäßig befragt. Ebenso wurden Körpergewicht, Blutdruck und Puls, analog zu den bereits oben erwähnten Studienbesuchen dokumentiert. Der Blutdruck wurde im Sitzen gemessen. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde errechnet aus Gewicht (kg) dividiert durch die Körpergröße (m) im Quadrat. Im Abstand von jeweils 6 Monaten erfolgten jeweils eine medizinische Untersuchung des Allgemeinzustandes, sowie ein Compliance Check (durch Zählen der Tabletten). Sowohl Studienendpunkte, als auch schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse wurden kontinuierlich von den Prüffärzten dokumentiert. Des Weiteren wurde ein 12 Kanal EKG zum Zeitpunkt der Randomisierung und danach alle 6 Monate aufgezeichnet. Jedes Elektrokardiogramm wurde zentral von zwei unabhängigen Fachleuten ausgewertet. Alle Messungen der Laborparameter (unter Anderem CRP-Messungen) wurden zentral und verblindet, innerhalb von 24 Stunden nach Blutentnahme im Labor der Abteilung für Klinische Chemie der Universität Freiburg, Deutschland, durchgeführt. Darüber hinaus wurden in den Studienzentren die Aliquots von Serum- und Plasmaproben unverzüglich eingefroren und auf Trockeneis zum Zentrallabor der Studie versandt. Die Datenerhebung des CRP-Wertes erfolgte durch Trübungsmessung auf einem modularen PP-Analysator (Roche Diagnostik, Mannheim, Deutschland). Baseline und 6-Monats-Samples wurden parallel gemessen. Im Zentrallabor wurden die Proben bei -80 ° C gelagert um weitere Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt zu ermöglichen. Alle Blutproben wurden vor Beginn der Dialyse Sitzungen und vor der Verabreichung von Medikamenten entnommen.¹²

Routinemäßige, hämatologische und biochemische Labor-Messungen wurden in den Wochen -4 und 4 durchgeführt und danach in sechsmonatigen Abständen. Gemessen wurden hierbei:

- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Erythrozyten
- Leukozyten
- Thrombozyten

- MCV, MCH, MCHC
- Kalzium
- Eiweiß
- Phosphat
- Serum-Kreatinin, Harnstoff
- ALT, AST, Gesamt-Bilirubin
- alkalische Phosphatase
- Nüchtern-Glukose
- Kreatinkinase

Gesamt-Cholesterin, Triglyceride, High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL) und Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL)-Cholesterin sowie HbA1c wurden in den Wochen -2, -1, 4 und danach alle 6 Monate bestimmt.

Die Blutabnahmen für Lipid-Messungen wurden bei den Hämodialyse-Patienten morgens nach zwölfstündiger Nahrungskarenz durchgeführt. VLDL, LDL und HDL Cholesterin-Werte wurden durch Elektrophorese auf einem Agarosegel und mittels anschließender, enzymatischer Färbung bestimmt. Um die Verblindung weiterhin zu gewährleisten, wurden die gemessenen Blutfettwerte nach der Randomisierung weder den Patienten, noch ihren betreuenden Ärzten oder den Prüfarzten mitgeteilt. Alkoholeinnahme war innerhalb von 24 Stunden vor der Blutentnahme nicht zulässig. Patienten, die ihre Dialyse am Nachmittag erhielten, durften ein standardisiertes, kohlenhydrathaltiges Frühstück mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 6 Stunden vor der Blutentnahme einnehmen.^{11, 12}

Für die vorliegende Arbeit wurden im Speziellen im zeitlichen Überblick erhoben:

- Hämoglobin (g/dl) Messung zum Zeitpunkt -1, 0, 1, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 Monate.
- EPO Dosis (IU/kg/Woche) Messung zum Zeitpunkt -1, 0, 1, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 Monate.
- EPO Index (EPO Dosis/Hb) Messung zum Zeitpunkt -1, 0, 1, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 Monate.
- CRP (mg/L) Messung zum Zeitpunkt 0 und 6 Monate.

Hierbei errechnet sich die Dosis Darbepoetin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Woche}$) durch die Multiplikation mit 200 zur EPO Dosis und der ERI aus der EPO-Dosis in wöchentlichen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht geteilt durch Hämoglobin in g/dl.

2.6 Studienmedikation

Die Atorvastatin Dosis wurde unter regelmäßigen Messungen der Lipoproteinwerte angepasst, sofern dies notwendig war. Betrug der LDL-Cholesterinspiegel an zwei aufeinander folgenden Messungen $>190 \text{ mg/dl}$ ($> 4,9 \text{ mmol/l}$), wurde den Patienten angeboten, die Studie zugunsten einer Cholesterin-Behandlung entsprechend der aktuellen Forschungsmeinung zu beenden. Weitere Gründe für die Beendigung der Studienmedikation waren:

- Erreichen des primären Endpunktes der Studie.
- Eine Erhöhung der Kreatinkinase um das 110-fache des Normwertes an 2 (von 2-3 Tagen getrennten) Blutentnahmen.
- Eine Erhöhung der ALT oder AST um das 14-fache des Durchschnittswertes bei zwei Messungen innerhalb von 7 Tagen.
- Entschluss der Prüfarzte zur Sicherheit des Patienten.
- Auf Grund schlechter Compliance des Patienten.
- Widerruf der Zustimmung.

Durch den Intention-to-treat Ansatz der Studie blieben die Patienten, auch wenn die Einnahme der Studienmedikation beendet werden musste, unter Beobachtung und ihr Gesundheitszustand wurde weiterhin engmaschig verfolgt.^{11, 12}

2.7 Statistische Auswertung

Kontinuierliche Variablen wurden als Durchschnittswert mit Standardabweichung oder als Median mit passendem Interquartilenabstand (IQR) beschrieben und kategoriale Variablen wurden prozentual dargestellt.

In den folgenden Abschnitten werden die spezifischen Analysen zur Beantwortung der vier Hypothesen dieser Arbeit beschrieben:

Analyse 1: Effekt von Atorvastatin auf Hämoglobin-Status, Erythropoietin-Dosis und Erythropoietin-Resistenz-Index.

Der durchschnittliche Hämoglobin Wert, die mittlere EPO Dosierung und der Mittelwert des Erythropoietin-Resistenz-Index pro Patient wurden über 5 Jahre hinweg regelmäßig bestimmt. Sowohl im Gesamtkollektiv, als auch separat für die mit Atorvastatin und die mit Placebo behandelten Patienten der Studie. Die entsprechenden Mittelwerte wurden über den Verlauf der Studie zwischen der Atorvastatin- und der Placebo-Gruppe verglichen. Ein Unterschied wurde als signifikant bei einem P-Wert < 0,05 erachtet.

Analyse 2: Assoziation des Erythropoietin-Resistenz Status mit Mortalität, kardiovaskulären Ereignissen und plötzlichem Herztod.

Analyse 2 beschreibt den Zusammenhang des EPO-Resistenz-Status mit Gesamtmortalität, plötzlichem Herztod und kardiovaskulärem Endpunkt. Die Daten wurden am Gesamtkollektiv evaluiert. Patienten die weniger als 3 Monate mit EPO behandelt wurden, wurden ausgeschlossen. Die Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt, entsprechend des Hb-Wertes bei mittlerer EPO-Dosierung.

Die Gruppen waren:

- 1.) $Hb \leq 11$, $EPO \leq 100$ IU/kg/Woche
- 2.) $Hb \leq 11$, $EPO > 100$ IU/kg/Woche
- 3.) $Hb > 11$, $EPO \leq 100$ IU/kg/Woche
- 4.) $Hb > 11$, $EPO > 100$ IU/kg/Woche

Im Folgenden wurden Kaplan-Meier Kurven erstellt und Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Gruppe 3 diente dabei als Referenzgruppe. In den Cox-Regressionsanalysen wurden der primäre Endpunkt, plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und die Gesamtmortalität entsprechend der definierten Patientengruppen ausgewertet und für potentielle Störfaktoren adjustiert. Letztere beinhalten Alter, Geschlecht, Dauer des Diabetes, die Dauer der Hämodialyse, Co-Morbiditäten, Lipid- und Inflammationsstatus.

Analyse 3: Hämoglobin Variabilität und klinische Endpunkte.

In Analyse 3 wurde der Zusammenhang zwischen Hb-Variabilität (im Verhältnis zu Mortalität) und kardiovaskulären Endpunkten evaluiert. Es wurde wiederum das Gesamtkollektiv analysiert. Patienten, die weniger als 3 Monate mit einer EPO-Therapie behandelt wurden, wurden analog zur Analyse 2 ausgeschlossen. Die Mittelwerte und Standarddeviationen des Hämoglobin eines jeden Patienten wurden für die ersten 5 Zeitpunkte (-1, BL, 1, 6 und 12 Monate) ermittelt. Die Patienten wurden in Quartilen gemäß ihrer Hb Standardabweichung eingeteilt. Die Cox-Regressionsanalysen wurden entsprechend Analyse 2 durchgeführt. Multivariate Analysen beinhalten Adjustierungen für potentielle Risikofaktoren. Die Gruppe mit der niedrigsten Hämoglobin-Variabilität (niedrigster Standardabweichung) wurde als Referenzgruppe definiert.

Analyse 4: Assoziation von Inflammation mit Erythropoietin-Resistenz.

Analyse 4 eruierte die Assoziation von Inflammation mit EPO Dosierung und EPO Resistenz. Primär wurde das Gesamtkollektiv analysiert, wobei wiederum Patienten die

weniger als 3 Monate mit einer EPO Therapie behandelt wurden von der Studie ausgeschlossen waren. Es wurden Vergleiche hinsichtlich EPO Dosierung und Erythropoietin-Resistenz-Index zwischen Patienten mit niedrigem versus höherem Inflamationsstatus getätigt. Hierbei wurden 2 Gruppen gebildet: Eine mit niedrigem Inflamationsstatus (CRP < 5mg/L) und eine zweite mit höherem Inflamationsstatus (CRP > 5mg/L). Die Mediane der EPO-Dosierung und des ERI wurden in den jeweiligen Gruppen errechnet und miteinander verglichen. Ein P-Wert von < 0,05 wurde als signifikant erachtet. In zusätzlichen Analysen wurden die Mediane in weiteren Subgruppen ermittelt, stratifiziert nach einem CRP Wert ≤ 10 mg/L versus ≥ 10 mg/L.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 1522 Patienten für die Studie vor ausgewählt, aus denen letztlich 1255 Patienten eingeschlossen wurden. 267 Patienten waren nicht geeignet und konnten nach der Run-In-Phase nicht aufgenommen und randomisiert werden (s. Abbildung 5). Von den 1255 eingeschlossenen Patienten wurden 636 zu Placebo und 619 zu Atorvastatin randomisiert. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von gemittelt 4 Jahren verfolgt (3,96 Jahre in der Atorvastatin- und 3,91 Jahre in der Placebo-Gruppe/ Median jeweils 4,0 und 4,08 Jahre).¹²

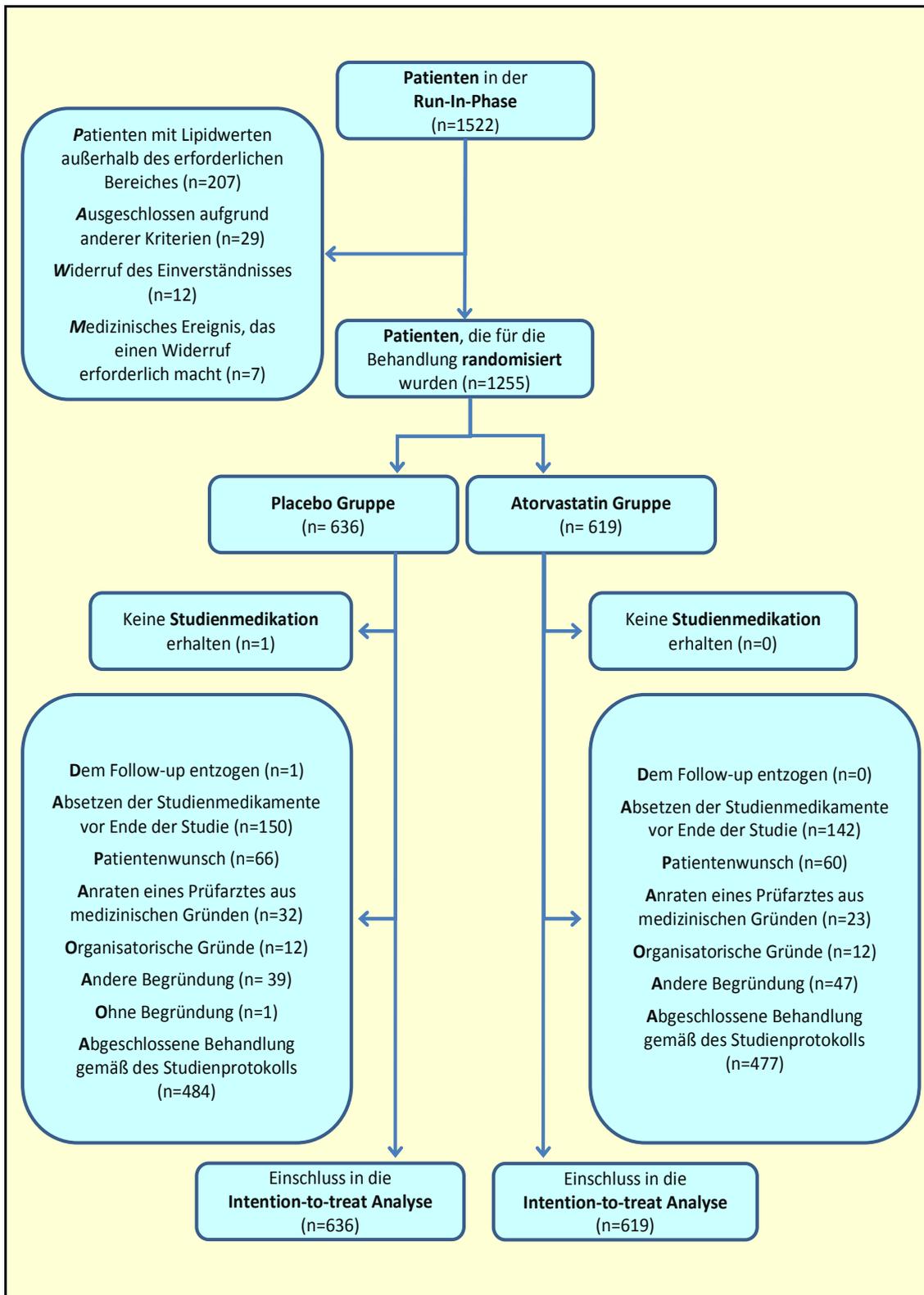


Abbildung 5: Anzahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen, einer Gruppe zugeteilt wurden und das Protokoll erfüllten.¹¹

3.1 Ergebnisse der Primärstudie

Baseline Charakteristika der Patienten

Die demographischen und klinischen Baseline Daten der Studienpatienten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Studie umfasste 677 Männer (54 %) und 578 Frauen (46 %) im Alter zwischen 30 und 83 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 65,7 Jahre, wobei Männer gemittelt 3,7 Jahre jünger (64 Jahre) waren als Frauen (67,7 Jahre). Der Body Mass Index war bei den Männern ebenfalls niedriger (27,0 kg/m²) als bei den Frauen (28,2 kg/m²). 8,6 % der Patienten gaben regelmäßigen Zigarettenkonsum an. 31,8 % gaben an, in der Vergangenheit geraucht zu haben. Der mittlere systolische beziehungsweise diastolische Blutdruck lag bei 146 und 76 mmHg, beziehungsweise in Prozent ausgedrückt ≥ 140 mmHg (systolisch) bei 65 % der Patienten und ≥ 90 mmHg (diastolisch) bei 14 % der Patienten. Die durchschnittliche Dauer des Diabetes mellitus Typ 2 betrug 18,1 Jahre bei den 4D Patienten. Sie waren im Schnitt 8,3 Monate an der Hämodialyse. Von vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen wurde in 98% der Fälle berichtet. Bei 89 % der Studienteilnehmer war zusätzlich ein Bluthochdruck und bei 21% eine KHK bekannt. 17,8 % hatten anamnestisch einen Schlaganfall oder eine transischämische Attacke (TIA) erlitten und 45 % der Patienten gaben eine periphere, arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) an. In 85% der Fälle traten Begleiterkrankungen auf, beispielsweise:

- Diabetische Retinopathie (71 % / Erblindungen auf dem rechten oder linken Auge 8,6 %)
- Vorgeschichte eines nephrotischen Syndroms (31 %)
- Polyneuropathie (PNP, 60 %)
- Diabetisches Gangrän (14 %)

Ergebnisse

Baseline Charakteristika von Patienten der Placebo und Atorvastatin Gruppen¹		
Charakteristika	Placebo-Gruppe (N=636)	Atorvastatin-Gruppe (N=619)
Alter (Jahre)	65,7 ± 8,3	65,7 ± 8,3
weibliches Geschlecht - Nr. (%)	292 (45,9)	286 (46,2)
bekannte Dauer des Diabetes (Jahre)	18,7 ± 8,8	17,5 ± 8,7
Zeitdauer der erhaltenen Dialyse (Monate)	8,4 ± 6,9	8,2 ± 6,9
anamnestische kardiovaskuläre Krankheit und Intervention (%)²		
Myokardinfarkt	17,3	17,9
Myokardinfarkt, entweder CABG, PTCA oder KHK	28,1	30,7
Myokardinfarkt oder entweder CABG oder PTCA ³	22,5	23,7
CABG oder PTCA	11,8	14,2
kongestive Herzinsuffizienz ^x	34,9	35,9
Herzklappenfehler	7,7	7,3
pAVK	43,6	45,7
Schlaganfall oder TIA	18,2	17,4
Body-Mass Index ⁴	27,5 ± 5,0	27,6 ± 4,6
Hämoglobin - g/dl	10,9 ± 1,4	10,9 ± 1,3
Lipid-Werte - mg/dl		
Gesamtcholesterin	220 ± 42	218 ± 43
LDL-Cholesterin	127 ± 30	125 ± 29
HDL-Cholesterin	36 ± 14	36 ± 13
Triglyceride	267 ± 168	261 ± 165
LDL-Cholesterin Werte - Nr. (%)		
< 100	120 (18,9)	122 (19,7)
100 - 129	241 (37,9)	252 (40,7)
130 - 159	186 (29,2)	169 (27,3)
≥ 160	89 (14,0)	76 (12,3)
Antihypertensive Medikation - %		
ACE-Hemmer	47	49
AT-II-Rezeptor Antagonisten	12	12
Betablocker	38	37
Calciumantagonisten	40	41
Antikoagulantien	50	54
Gebrauch von Erythropoietin - %	81	81
¹ Plus-Minus-Werte sind ± Standard Deviationen. Um Hämoglobin-Werte auf Millimol pro Liter umzurechnen mit 0,6206 multiplizieren. Um Werte des Gesamtcholesterins, Low-Density-Cholesterin (LDL) und High-Density-Cholesterin (HDL) auf Millimol pro Liter umzurechnen mit 0,02586 multiplizieren. Um Werte für Triglyceride auf Millimol pro Liter umzurechnen, mit 0,01129 multiplizieren. CABG benennt einen koronaren Bypass (coronary-artery bypass grafting), PTCA eine Koronarangioplastie (percutaneous transluminal coronary angioplasty), TIA: Transischämische Attacke, ACE: Angiotensin-converting enzyme.		
² Krankheitstyp und Intervention schliessen sich nicht aus		
³ Krankheit wurde durch Koronarangiographie dokumentiert		
⁴ Der Body-Mass Index ist definiert als Gewicht in Kilogramm dividiert durch Körpergrösse in Metern zum Quadrat		

Tabelle 2: Baseline Charakteristika der Patienten der Atorvastatin bzw. der Placebo-Gruppe.¹¹

Lipidparameter

Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug der Median des LDL Cholesterins 121 mg/dl (3,13 mmol/l) in der Atorvastatin-Gruppe und 125 mg/dl (3,23 mmol/l) in der Placebo-Gruppe. Nach 4 Wochen hatte sich der Median des LDL Cholesterins in der Atorvastatin-Gruppe auf 72 mg/dl reduziert (1,86 mmol/l; Medianveränderung zum Baseline-Wert - 42 %), während er in der Placebo Gruppe weitgehend unverändert blieb (120 mg/dl bzw. 3,1 mmol/l; Medianveränderung zum Baseline-Wert - 1,3%). Die durchschnittlichen Lipid- und Lipoprotein-Werte zu Beginn der Studie betragen im Gesamtkollektiv: Cholesterin 219 ± 43 mg/dl, LDL Cholesterin 126 ± 30 mg/dl, HDL Cholesterin 36 ± 13 mg/dl und Triglyceride 264 ± 167 mg/dl.^{11, 12}

Medikamentenanamnese

Wegen der hohen Prävalenz an Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen bei den an Diabetes mellitus erkrankten Patienten an der Dialyse wurden eine Vielzahl der 4D Patienten bereits vor Studienbeginn antihypertensiv und antiplatektanginös vorbehandelt. ACE-Hemmer (Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren), AT II-Blocker (Angiotensin II Rezeptor Antagonisten), β -Blocker, Calcium-Antagonisten und Diuretika waren hierbei die am häufigsten angewandten Medikamente. Acht Frauen nahmen darüber hinaus Östrogene oder eine Östrogen/Androgen-Kombination ein. 19,7 % der Patienten wurden vor der Randomisierung mit lipidsenkenden Medikamenten behandelt, hiervon meist mit β -HMG-Reduktase-Inhibitoren (Statine, 97 %). Erythropoietin wurde in 81,5 % der Fälle verabreicht mit einer mittleren Dosierung von 6213 IU/Woche (Intervall 500 - 35000). Weitere Begleitmedikationen waren phosphatbindende Medikamente, Aspirin und Vitamine.

Dialysemodalitäten

Zu Beginn der Studie unterzogen sich fast alle Patienten der Bikarbonat-Hämodialyse-Therapie (92,5 %). Die restlichen Patienten wurden mit anderen Dialyseverfahren behandelt (z. B. Hämodiafiltration 5,8 %). Nur ein Patient erhielt eine Acetat-Hämodialyse-Therapie. Im Durchschnitt verbrachten die Patienten $12,3 \pm 1,9$ (Zeitintervall 4-24) Stunden/Woche an der Dialyse. Als Antikoagulanz wurde in der Regel Standard Heparin (85 % der Patienten) mit einer mittleren Dosierung von 6767 (Intervall

500-30000) IU/Dialysesitzung verwendet. Niedermolekulares Heparin wurde bei 12,3 % der Patienten genutzt.¹²

Primärer Endpunkt

Die kumulative Inzidenz des primären Endpunktes betrug 12,6 % innerhalb eines Jahres und 31,9 % innerhalb von 3 Jahren in der Atorvastatin Gruppe und im Vergleich dazu 11,2 % und 30,5 % unter den Placebo-Patienten. Die relative Risikoreduktion, ermöglicht durch aktive Behandlung im Vergleich zur Placebo Behandlung betrug 8 % (Hazard Ratio von 0,92 bei einem 95 % Konfidenz Intervall von 0,77 - 1,10; P = 0,37). Eine vergleichbare Anzahl zwischen den beiden Gruppen verstarb aufgrund kardialer Ursachen (20 % in der Atorvastatin- und 23 % innerhalb der Placebo Gruppe, Relatives Risiko 0,81; 95 % Konfidenz Intervall, 0,64 - 1,03; P = 0,08). Insgesamt 70 Patienten (11 %) erlitten einen nicht tödlichen Myokardinfarkt innerhalb der Atorvastatin-Gruppe, verglichen mit 79 Patienten (12 %) innerhalb der Placebo-Gruppe (Relatives Risiko 0,88; 95 % Konfidenz Intervall, 0,64 - 1,21; P = 0,42). Einen tödlichen Schlaganfall erlitten mehr Patienten (27 Teilnehmer) aus der Atorvastatin-Gruppe als aus der Placebo-Gruppe (13 Teilnehmer) (Relatives Risiko, 2,03; 95 % Konfidenz Intervall, 1,05 – 3,93; P = 0,04). Nicht tödliche Schlaganfälle kamen in beiden Patientengruppen etwa gleichhäufig vor (33 Patienten in der Atorvastatin- und 32 Patienten in der Placebo-Gruppe, Relatives Risiko, 1,04; 95 % Konfidenz Intervall, 0,64 – 1,69; P = 0,89) (s. Tabelle 3).¹¹

Häufigkeit des primären Endpunktes und seiner Komponenten kardialer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall ¹				
	Placebo Gruppe (N=636)	Atorvastatin Gruppe (N=619)	RR-Werte (95%CI)	P-Wert
Primärer Endpunkt (%)	243 (38)	226 (37)	0,92 (0,77–1,10)	0,37
Tod durch kardiale Ursachen	149 (23)	121 (20)	0,81 (0,64–1,03)	0,08
plötzlicher Herztod	83 (13)	77 (12)		
tödlicher Herzinfarkt	33 (5)	23 (4)		
Tod infolge Herzinsuffizienz	24 (4)	17 (3)		
Tod nach KHK Interventionen	4 (0,6)	3 (0,5)		
andere Todesursachen bedingt durch KHK	5 (0,8)	1 (0,2)		
nicht tödlicher Myokardinfarkt	79 (12)	70 (11)	0,88 (0,64–1,21)	0,42
asymptomatisch (still)	50 (8)	41 (7)		
symptomatisch	35 (6)	33 (5)		
tödlicher Schlaganfall	13 (2)	27 (4)	2,03 (1,05–3,93)	0,04
ischämisch	7 (1)	18 (3)		
hämorrhagisch	5 (0,8)	3 (0,5)		
andere (nicht klassifiziert)	1 (0,2)	6 (1)		
nicht tödlicher Schlaganfall	32 (5)	33 (5)	1,04 (0,64–1,69)	0,89

¹ Die Gesamtzahl der Patienten, die den primären Endpunkt erreichten ist nicht gleich der Summe der Zahlen für jede einzelne Komponente des primären Endpunktes, denn nur das erste Ereignis wurde in den primären Endpunkt mit eingerechnet. Daher wurden Patienten, die sowohl einen Herzinfarkt als auch einen Schlaganfall erlitten nur einmal gezählt, erscheinen aber in den einzelnen Summen für Schlaganfall und Herzinfarkt. Der RR zeigt das relative Risiko an, CI das Konfidenz Intervall.

Tabelle 3: Häufigkeit des primären Endpunktes und seiner Komponenten: Kardialer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall.¹¹

Sekundäre Endpunkte

Tabelle 4 beschreibt die sekundären Endpunkte. Die Gesamtmortalität war mit 48 % in der Atorvastatin-Gruppe und 50 % in der Placebo-Gruppe ähnlich (Relatives Risiko 0,93; 95 % Konfidenz Intervall, 0,79 - 1,08; P = 0,33). Eine Signifikanz von 18 % zeigte sich bei den kardialen Ereignissen: Diese traten bei 33 % der Patienten der Atorvastatin-Gruppe auf, verglichen mit 39 % in der Placebo-Gruppe (relatives Risiko 0,82; 95 % Konfidenz Intervall, 0,68 – 0,99; P = 0,03). Dieses Ergebnis resultiert hauptsächlich aus den Unterschieden in der Anzahl für CABGs und PTCA. Die Inzidenz aller zerebrovaskulären Ereignisse unterschied sich nicht maßgeblich zwischen der Atorvastatin- und der Placebo-Gruppe (relatives Risiko 1,12; 95 % Konfidenz Intervall, 0,81 - 1,55; P = 0,49).¹¹

Ergebnisse

Häufigkeit der sekundären Endpunkte¹				
Sekundäre Endpunkte (No %)	Placebo Gruppe (N=636)	Atorvastatin Gruppe (N=619)	RR-Werte (95%CI)	P-Wert
Alle kombinierten kardialen Ereignisse	246 (39)	205 (33)	0,82 (0,68–0,99)	0,03
Tod durch kardiale Ursachen	149 (23)	121 (20)		
nichttödlicher Myokardinfarkt	79 (12)	70 (11)		
PTCA	45 (7)	34 (5)		
CABG	30 (5)	24 (4)		
andere Interventionen zur Behandlung von KHK	0	1 (0,2)		
Alle kombinierten cerebrovaskulären Ereignisse	70 (11)	79 (13)	1,12 (0,81–1,55)	0,49
Schlaganfall	44 (7)	59 (10)	1,33 (0,90–1,97)	0,15
ischämisch	33 (5)	47 (8)		
hämorrhagisch	8 (1)	5 (1)		
andere (nicht klassifiziert)	6 (1)	10 (2)		
TIA oder PRIND	31 (5)	26 (4)		
Alle Todesursachen	320 (50)	297 (48)	0,93 (0,79–1,08)	0,33
Andere Todesursachen außer cardiovascularer oder cerebrovaskulärer Erkrankungen	158 (25)	149 (24)	0,95 (0,76–1,18)	0,62
tötliche Infektion	68 (11)	60 (10)		
tötliches Karzinom	19 (3)	17 (3)		
Andere	71 (11)	72 (12)		

¹ Der RR zeigt das relative Risiko an, CI das Konfidenz Intervall, CABG einen koronaren Bypass (coronary-artery bypass grafting), TIA eine transischämische Attacke, PTCA eine Koronarangioplastie (percutaneous transluminal coronary angioplasty) und PRIND ein prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit.

Tabelle 4: Häufigkeit der sekundären Endpunkte.¹¹

Wie in der Abbildung 6 zu sehen, ähneln sich die beiden randomisierten Patientengruppen bezüglich des Risikos den primären Endpunkt zu erreichen. Erst im fünften und sechsten Jahr der Studie zeigt sich ein geringfügig besseres Outcome für die Atorvastatin - Gruppe.¹¹

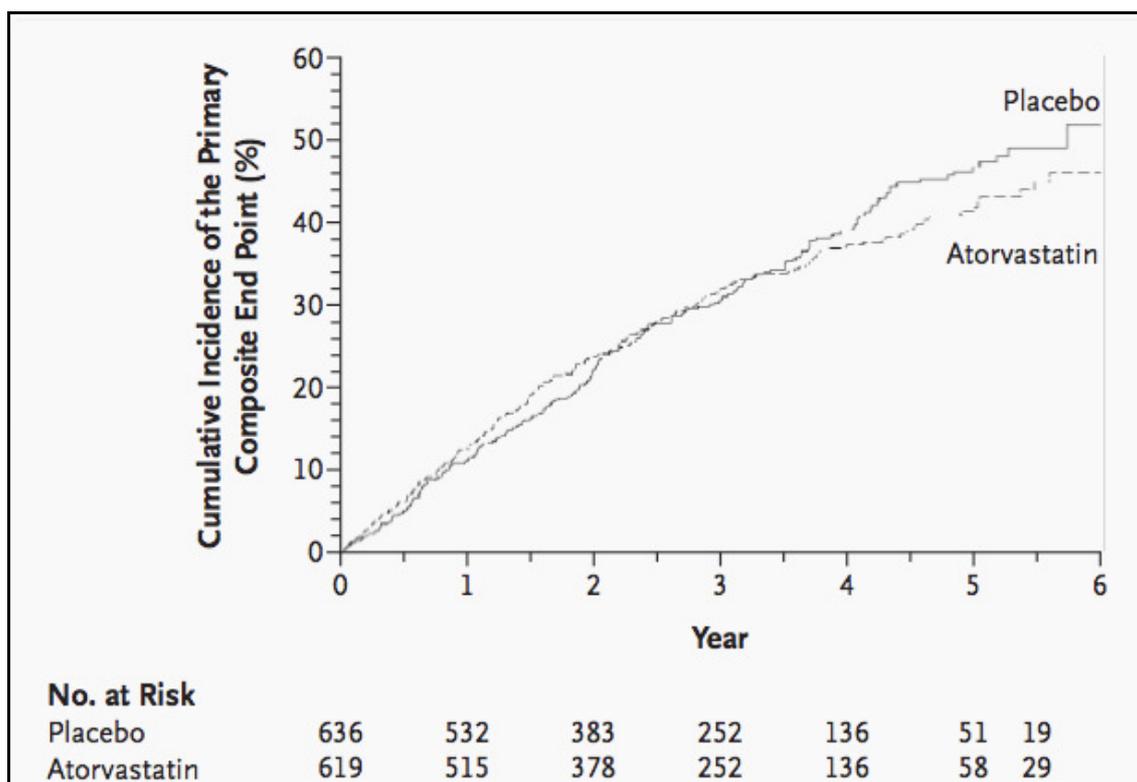


Abbildung 6: Vermutliche kumulative Inzidenz des zusammengesetzten primären Endpunkte.¹¹

Compliance, Tolerabilität und unerwünschte Ereignisse

Die durchschnittliche Dauer (\pm SD) der Placebo-Einnahme betrug $27,2 \pm 17,9$ Monate (Abgrenzung, 0,03 bis 70,2), die Atorvastatin-Exposition $28,5 \pm 18,6$ Monate (mindestens 0,07 maximal 69,9).¹² In der Placebo-Gruppe nahmen 82 % der Studienteilnehmer die Medikation ohne Unterbrechung ein, in der Atorvastatin-Gruppe waren es 80 %. Die mittlere Anzahl an Tagen an denen die Behandlung unterbrochen wurde, belief sich auf 12 ± 36 in der Placebo-Gruppe und 13 ± 40 Tage in der Atorvastatin-Gruppe. Während der Behandlung wurde die Dosis in der Atorvastatin-Gruppe bei 190 Patienten halbiert (15 %), analog dazu auch für die gleiche Anzahl an Patienten in der Placebo-Gruppe. Während der Studie nahmen 98 Patienten der Placebo-Gruppe (15 %) Statine außerhalb der Erhebung ein, verglichen mit 10 % in der Atorvastatin-Gruppe. Nach einem Jahr erhielten weiterhin noch 74 % der lebenden Patienten ohne Endpunkt die Studienmedikation. Nach 2 Jahren waren es 51 % in der Atorvastatin-Gruppe und 48 % in der Placebo-Gruppe. In einem Fall wurde das Testing bei einem Patienten der Placebo-Gruppe

durch die Prüfer abgebrochen, da bei diesem Myalgien und ein erhöhter Kreatinkinase Wert auftraten.¹¹

3.2 Spezielle Ergebnisse der EPO Analysen

3.2.1 Effekt von Atorvastatin auf Hämoglobin-Status, Erythropoietin-Dosis und Erythropoietin-Resistenz-Index

In Analyse 1 der Studie wurden, wie bereits erwähnt, der durchschnittliche Hämoglobin Wert, die mittlere EPO Dosierung und der Mittelwert des Erythropoietin-Resistenz-Index in beiden Behandlungsgruppen pro Patient über einen Zeitraum von 5 Jahren bestimmt. Für diese drei Parameter wurden Vergleiche zwischen den mit Atorvastatin und Placebo behandelten Gruppen vorgenommen. (s. Abbildungen 7-9).

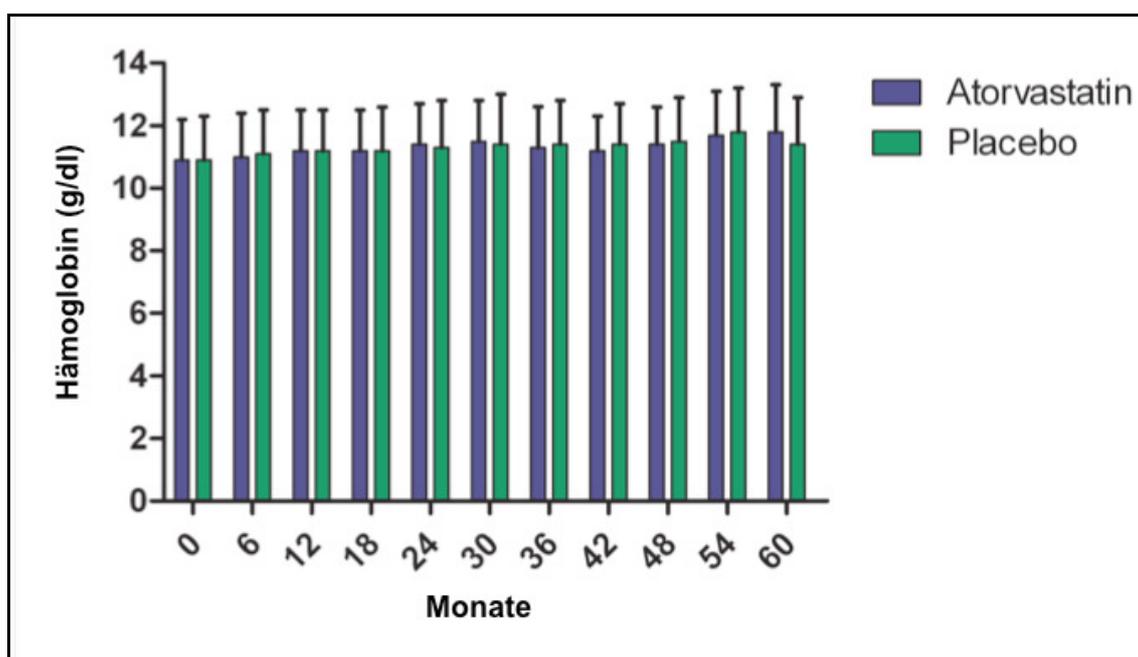


Abbildung 7: Verhältnis des Hämoglobin Wertes zur Atorvastatin/Placebo Gabe

Der Zielhämoglobin Wert bei Dialysepatienten sollte laut aktueller Leitlinien nicht dauerhaft unterhalb 11 g/dl liegen. Aber auch ein Hb-Wert von bereits 12 g/dl birgt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und die Gefahr eines Schlaganfalls steigt. Die Hämoglobinwerte der 4D-Patienten befanden sich mit kleinen Abweichungen für die gesamte Dauer der Studie nahe diesem Zielwert. Im Gesamtdurchschnitt hatten alle Patienten, wie in Tabelle 5 ersichtlich, einen Hämoglobinwert von 11,30 g/dl (Atorvastatin-

Gruppe: 11,33 g/dl; Placebo: 11,28 g/dl), Dieser Hämoglobinwert konnte aufrechterhalten werden, ohne die Dosierung von Erythropoietin maßgeblich zu steigern. Während der 60-monatigen Beobachtungsphase gab es keinen signifikanten Unterschied der Hb-Werte zwischen den beiden Patientengruppen.

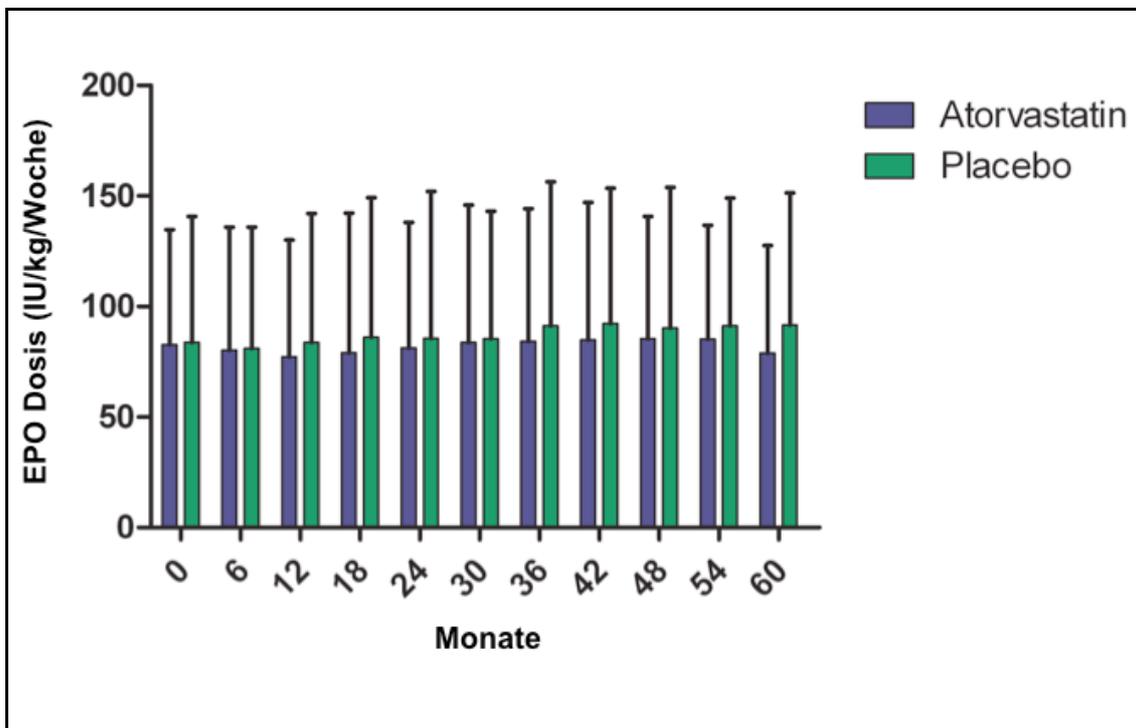


Abbildung 8: Verhältnis der wöchentlichen EPO Dosierung zur Atorvastatin/Placebo Gabe

Abbildung 8 verdeutlicht, dass über den Beobachtungszeitraum von 60 Monaten sowohl die Patientengruppe, die mit Atorvastatin behandelt wurde, als auch die Gruppe mit dem entsprechenden Placebo durchschnittlich eine ähnliche Menge an Erythropoietin benötigten. Die Gruppe der Atorvastatin Patienten erhielt durchschnittlich 83,64 IU/kg/Woche, die Gruppe der Placebo Patienten 86,57 IU/kg/Woche. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied des EPO Verbrauches zwischen den beiden Gruppen während der 5 jährigen Beobachtungszeit (s. Tabelle 5).

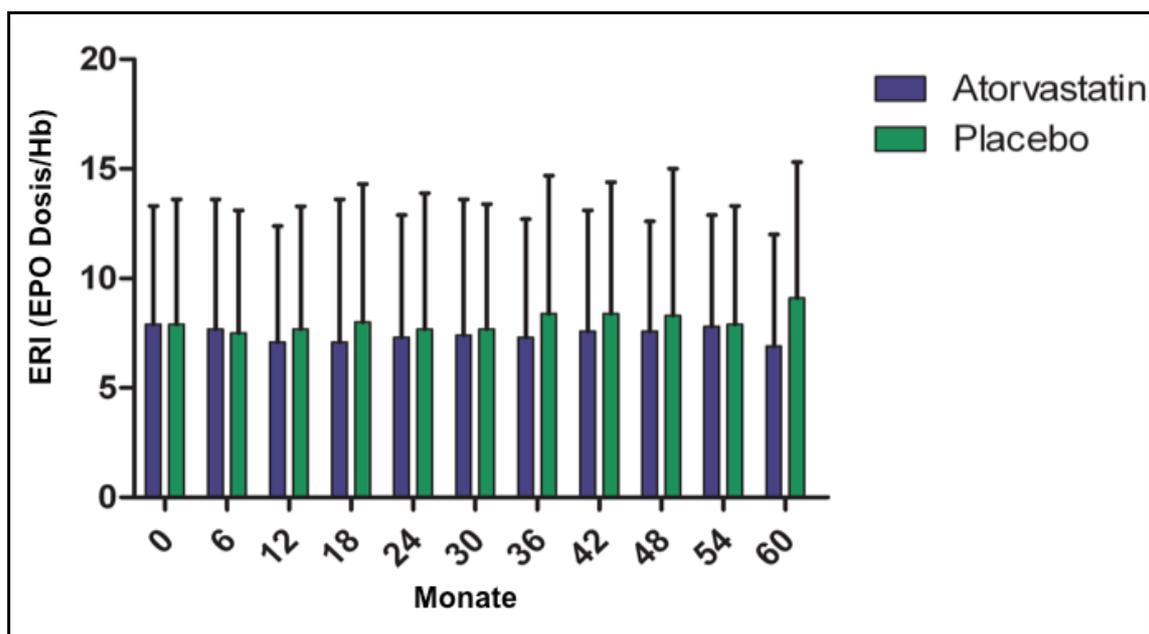


Abbildung 9: Verhältnis des ERI zur Atorvastatin/Placebo Gabe

Der ERI (Erythropoietin-Resistenz-Index) setzt sich zusammen als Quotient aus der benötigten EPO Dosierung und dem zu diesem Zeitpunkt gemessenen Hämoglobinwert. Der ermittelte ERI lag durchschnittlich über den gemessenen Zeitraum von 60 Monaten bei $7,82 \pm 4,87$ in der Atorvastatin-Gruppe und $7,89 \pm 4,76$ in der Placebo Gruppe. Ein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen trat interessanterweise erst im 5. Jahr der Studie auf. Der Index der Placebo Gruppe stieg in diesem Jahr deutlich auf $9,1 \pm 6,2$ an, während die Patientengruppe mit der Atorvastatin Medikation zur gleiche Zeit einen Rückgang auf $6,9 \pm 5,1$ zu verzeichnen hatte. Da sich zu diesem Zeitpunkt nur noch eine kleine Zahl von Patienten in der Studie befand und die Standardabweichungen groß gesetzt waren, ist dieser Unterschied jedoch als nicht signifikant zu werten.

	Hb (g/dl) Atorvast	Hb (g/dl) Placebo	EPO dose Atorvast	EPO dose Placebo	ESA index Atorvast	ESA index Placebo
Baseline	10.9 (1.3)	10.9 (1.4)	82.8 (51.9)	83.7 (57.0)	7.9 (5.4)	7.9 (5.7)
+12 mo	11.2 (1.3)	11.2 (1.3)	77.3 (52.8)	83.8 (58.2)	7.1 (5.3)	7.7 (5.6)
+24 mo	11.4 (1.3)	11.3 (1.5)	81.2 (56.9)	85.5 (66.5)	7.3 (5.6)	7.7 (6.2)
+36 mo	11.3 (1.3)	11.4 (1.4)	84.2 (60.0)	91.3 (65.1)	7.3 (5.4)	8.4 (6.3)
+48 mo	11.4 (1.2)	11.5 (1.4)	85.4 (55.4)	90.3 (63.6)	7.6 (5.0)	8.3 (6.7)
+60 mo	11.8 (1.5)	11.4 (1.5)	78.9 (48.6)	91.5 (59.9)	6.9 (5.1)	9.1 (6.2)

Tabelle 5: Ergebnisse der Blutentnahmen

3.2.2 Assoziation des Erythropoietin-Resistenz Status mit Mortalität, kardiovaskulären Ereignissen und plötzlichem Herztod

In Analyse 2 wurde die Assoziation des Erythropoietin-Resistenz-Status mit klinischen Endpunkten untersucht.

Gesamtsterblichkeit

Abbildung 10 zeigt die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen. Dabei wurden die Patienten in 4 Gruppen, je nach Eigenschaften ihrer Baseline-Blutwerte eingeteilt:

- Patienten-Gruppe 1, n = 419 / Hb \leq 11 g/dl, EPO \leq 100 IU/kg/Woche
- Patienten-Gruppe 2, n=195/ Hb \leq 11 g/dl, EPO > 100 IU/kg/Woche
- Patienten-Gruppe 3, n=408 / Hb > 11 g/dl, EPO \leq 100 IU/kg/Woche
- Patienten-Gruppe 4, n=110 / Hb > 11 g/dl, EPO > 100 IU/kg/Woche

Dabei konnte festgestellt werden, dass die Patientengruppe 3 (roter Graph) mit der Kombination aus geringer EPO-Dosierung (EPO \leq 100 IU/kg/Woche) bei gutem Hb-Wert

(Hb > 11 g/dl) die günstigste Prognose für das Gesamt-Überleben aufwiesen, während Patientengruppe 2 (blauer Graph) mit der Kombination aus hoher EPO-Dosierung (EPO > 100 IU/kg/Woche) und niedrigem Hb-Wert Hb (\leq 11g/dl) die schlechteste Überlebensrate zeigte. Die Anzahl der Todesfälle in den verschiedenen Patientengruppen ist Tabelle 6 zu entnehmen. Ebenso sind dort die Ergebnisse der Cox-Regressions-Analysen dargestellt. Daraus wird ersichtlich, dass Patienten mit einem höheren EPO Gebrauch (> 100 IU/kg/Woche) auch eine 70 % höhere Mortalität aufwiesen (Gruppe 2 und 4), als die Referenzgruppe (Gruppe 3, n=408 / Hb > 11 g/dl, EPO \leq 100 IU/kg/Woche). Jedoch waren auch Patienten, die mit mäßigem EPO Gebrauch (\leq 100 IU/kg/Woche) einen Hämoglobinwert von 11 g/dl nicht erreichten von einer um 51 % erhöhten Mortalität betroffen.

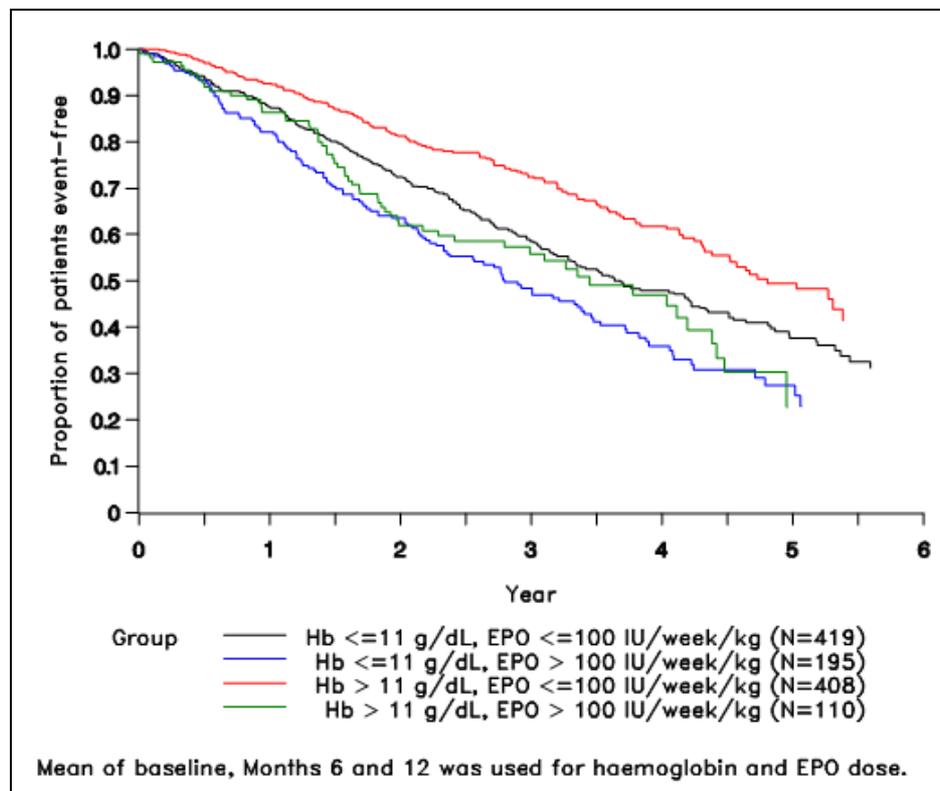


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (5 Jahres Überlebensrate) bezogen auf die Gesamtsterblichkeit bei durchschnittlichem Hämoglobinwert und durchschnittlicher EPO-Dosierung in der Intention-to-treat Population

Plötzlicher Herztod

Analog zur Gesamtmortalität wurde auch der plötzliche Herztod entsprechend der 4-Gruppen-Konstellation nach Hämoglobin und EPO-Dosierung analysiert.

Aus Abbildung 11 wird deutlich, dass Referenzgruppe 3 mit $Hb > 11$ g/dl und $EPO \leq 100$ IU/kg/Woche das geringste Risiko trägt, einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Im Vergleich dazu war das Risiko der anderen Gruppen um 69 – 79 % erhöht (s. Tabelle 6).

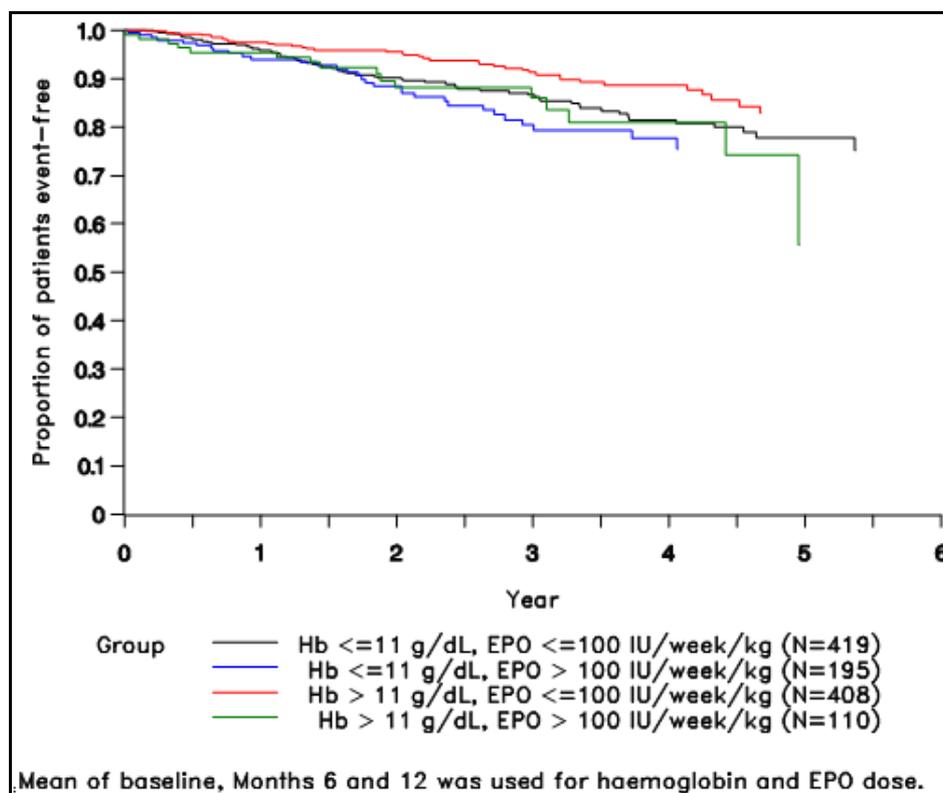


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (5 Jahres Überlebensrate) bezogen auf den plötzlichen Herztod bei durchschnittlichem Hämoglobinwert und durchschnittlicher EPO-Dosierung in der Intention-to-treat Population

Kardiovaskulärer Endpunkt

Die Abbildung 12 verdeutlicht, dass wiederum die Patientengruppe 3 (roter Graph) mit der Kombination aus geringer EPO-Dosierung ($EPO \leq 100$ IU/kg/Woche) und einem hohem Hb-Wert ($Hb > 11$ g/dl) das geringste Risiko aufwies einen kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen. Demgegenüber zeigte die Patientengruppe 4 (grüner Graph) mit der Kombination aus hoher EPO-Dosierung ($EPO > 100$ IU/kg/Woche), und hohem

Hb-Wert ($Hb > 11$ g/dl) das höchste Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Nach Adjustierung für mögliche Störvariablen belief sich die Hazard-Ratio (95 % CI) auf 1,73 (1,22 - 2,45). Dies bedeutet, dass die kardiovaskuläre Ereignisrate bei diesen Patienten um 73 % höher ist als in der Referenzgruppe (s. Tabelle 6).

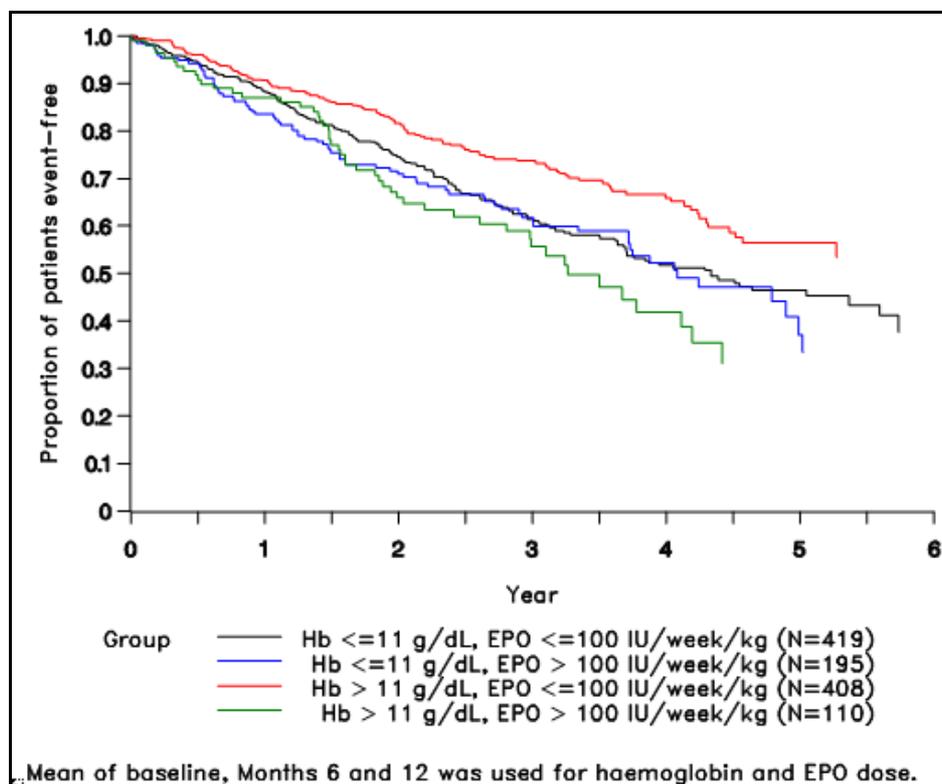


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (5 Jahres Überlebensrate) bezogen auf den kardiovaskulären Endpunkt bei durchschnittlichem Hämoglobinwert und durchschnittlicher EPO-Dosierung in der Intention-to-treat Population

Schlaganfall

Einen Schlaganfall erlitten am häufigsten Patienten, die Gruppe 4 angehörten (Inzidenz = $16/100 = 14,5$ %), verglichen mit der Referenzgruppe 3 (niedrigste Ereignisrate mit 26 Schlaganfällen pro 408 Patienten = $6,3$ %). Wie in Tabelle 6 zu sehen, hatte die Gruppe 4 ein 2,5-fach erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (HR 2,48 von 1,27 - 4,86 / 95 % CI).

Myokardinfarkt

Bezüglich des Myokardinfarktes zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den 4 Gruppen. Die relativen Risiken bei 95 % Konfidenz Intervall sind in Tabelle 6 ersichtlich.

Assoziation von Hämoglobin Wert und EPO Dosierung (in Kategorien) mit klinischen Endpunkten: Gesamtsterblichkeit und dem kombinierten primären Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Ereignis, plötzlichem Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt				
Outcome	Hb ≤ 11, EPO ≤ 100 ⁴ (Patienten-Gruppe 1, n=419)	Hb ≤ 11, EPO > 100 ⁴ (Patienten-Gruppe 2, n=195)	Hb > 11, EPO ≤ 100 ⁴ (Patienten-Gruppe 3, n=408)	Hb > 11, EPO > 100 ⁴ (Patienten-Gruppe 4, n=110)
Gesamtsterblichkeit				
Zahl der Ereignisse ¹ (kumulativ ²)	225	122	146	58
Adj. HR. ³ (95% CI)	1,51 (1,21 - 1,88)	1,70 (1,31 - 2,20)	1	1,70 (1,23 - 2,35)
Kardiovask. Ereignis				
Zahl der Ereignisse ¹ (kumulativ ²)	177	79	120	50
Adj. HR. ³ (95% CI)	1,46 (1,14 - 1,86)	1,39 (1,03 - 1,89)	1	1,73 (1,22 - 2,45)
Plötzlicher Herztod				
Zahl der Ereignisse ¹ (kumulativ ²)	62	31	38	16
Adj. HR. ³ (95% CI)	1,69 (1,10 - 2,60)	1,70 (1,02 - 2,82)	1	1,79 (0,96 - 3,33)
Schlaganfall				
Zahl der Ereignisse ¹ (kumulativ ²)	38	18	26	16
Adj. HR. ³ (95% CI)	1,17 (0,68 - 2,01)	1,76 (0,94 - 3,31)	1	2,48 (1,27 - 4,86)
Myokardinfarkt				
Zahl der Ereignisse ¹ (kumulativ ²)	72	33	60	17
Adj. HR. ³ (95% CI)	1,27 (0,89 - 1,83)	1,18 (0,75 - 1,87)	1	1,21 (0,69 - 2,11)
¹ Anzahl während des Jahres				
² kumulative Anzahl der Ereignisse am Ende des Jahres (Kaplan-Meier)				
³ angepasst an Alter, Geschlecht, Die Zeitspanne der erhaltenen Dialyse (Monate), Dauer des Diabetes (Jahre), arrhythmische Anamnese, Anamnese von PTCA/CABG, MI oder CHD, pAVK Anamnese, anamnestischer Schlaganfall/TIA, congestive Herzinsuffizienz, Baseline LDL (mg/dL) und Baseline log CRP (mg/L)				
⁴ Hb dargestellt in g/dl; EPO dargestellt in IU/Woche/kg				

Tabelle 6: Assoziation von Hämoglobin Wert und EPO Dosierung (in Kategorien) mit klinischen Endpunkten: Gesamtsterblichkeit und dem kombinierten primären Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Ereignis, plötzlichem Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt

In zusätzlichen klinischen Analysen wurden der mittlere Hämoglobinwert und die mittlere EPO-Dosierung als kontinuierliche Variablen bezüglich klinischer Endpunkte ausgewertet. Es ist zu sehen, dass das Risiko an plötzlichem Herztod oder anderen Ursachen (Gesamtmortalität) zu versterben mit höherem Hämoglobinwert signifikant abnimmt. Ebenso zeigt sich bei hohem Hämoglobin eine geringere kardiovaskuläre Ereignisrate (s. Tabelle 7).

Demgegenüber ist eine höhere EPO-Dosis mit erhöhter Mortalität, Schlaganfall und kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Insgesamt bestätigen die Analysen, dass beide, Hämoglobinwert und EPO-Dosis, entscheidenden Einfluss auf klinische Endpunkte haben, was die Kombination beider Parameter angeht.

Assoziation von Hämoglobin Wert und EPO Dosierung (kontinuierlich) mit klinischen Endpunkten	
Outcome	Hazard Ratio (95 % CI)
Gesamtsterblichkeit	
Mittlerer Hb-Wert (g/dl)	0,86 (0,78 - 0,95)
Mittlere EPO-Dosis (IU/Woche/kg)	1,003 (1,001 - 1,005)
Kardiovask. Ereignis	
Mittlerer Hb-Wert (g/dl)	0,87 (0,78 - 0,97)
Mittlere EPO-Dosis (IU/Woche/kg)	1,002 (1,000 - 1,004)
Plötzlicher Herztod	
Mittlerer Hb-Wert (g/dl)	0,80 (0,67 - 0,56)
Mittlere EPO-Dosis (IU/Woche/kg)	1,001 (0,998 - 1,005)
Schlaganfall	
Mittlerer Hb-Wert (g/dl)	0,92 (0,73 - 1,16)
Mittlere EPO-Dosis (IU/Woche/kg)	1,005 (1,001 - 1,008)
Myokardinfarkt	
Mittlerer Hb-Wert (g/dl)	0,90 (0,76 - 1,05)
Mittlere EPO-Dosis (IU/Woche/kg)	1,000 (0,997 - 1,003)
Die Tabelle ist angepasst an Alter, Geschlecht, Die Zeitspanne der erhaltenen Dialyse (Monate), Dauer des Diabetes (Jahre), arrhythmische Anamnese, Anamnese von PTCA/CABG, MI oder CHD, pAVK Anamnese, anamnestischer Schlaganfall/TIA, kongestive Herzinsuffizienz	

Tabelle 7: Assoziation von Hämoglobin Wert und EPO Dosierung (kontinuierlich) mit klinischen Endpunkten

3.2.3 Hämoglobin Variabilität und klinische Endpunkte

Analyse 3 evaluiert die Assoziation von Hb-Variabilität mit Mortalität und kardiovaskulären Endpunkten (siehe Tabelle 8). Von der Baseline bis 12 Monate nach der Randomisierung wurden die Hämoglobin Schwankungen der Patienten dokumentiert. Entsprechend der Schwankungsbreite des Hämoglobinwertes wurden die Patienten in Quartilen eingeteilt. Quartile 1 galt hierbei als Referenzgruppe mit den stabilsten Hämoglobin Werten. Demnach waren die Patienten der Quartile 4 diejenigen mit den größten Hämoglobin Undulationen. Evaluiert wurde die Zahl der Ereignisse und der spezifischen klinischen Endpunkte bezogen auf die Hämoglobin Variabilität.

Gesamtmortalität

Bezüglich der Assoziation von Hämoglobin-Variabilität und Gesamtmortalität war kein maßgeblicher Unterschied zwischen den Quartilen zu verzeichnen. Die Hazard Ratios lagen zwischen 0,81 und 1,0 ohne signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen (s. Tabelle 8).

Kardiovaskuläres Ereignis

Die häufigsten kardiovaskulären Ereignisse waren in Quartile 1 (125) der Small Cyclers und die wenigsten in Quartile 4 (101) der Big Cyclers dokumentiert. Analog dazu erniedrigte sich das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in der Quartile 4 (bezogen auf die Referenz-Quartile 1) um 29 %. Die nächstgrößte Risikoreduktion verzeichnete Quartile 3 mit 22 %. Patienten der Quartile 2 konnten mit einem 15 % geringeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse rechnen.

Plötzlicher Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt

Die Risiken, an einem plötzlichen Herztod zu versterben, einen Schlaganfall oder Myokardinfarkt zu erleiden, waren nicht maßgeblich von der Hämoglobin-Variabilität abhängig. Die Hazard Ratios unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Quartilen (s. Tabelle 8).

Hämoglobin Variabilität mit klinischen Endpunkten: Gesamtsterblichkeit und dem kombinierten primären Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Ereignis, plötzlichem Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt eingeteilt nach Quartilen der Standardabweichung von Hämoglobin				
Outcome	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
Gesamtsterblichkeit				
Zahl der Ereignisse ¹ (kumulativ ²)	155	139	141	155
Adj. HR. ³ (95% CI)	1	0,84 (0,66 - 1,07)	0,81 (0,63 - 1,03)	0,89 (0,70 - 1,13)
Kardiovask. Ereignis				
Zahl der Ereignisse ¹ (kumulativ ²)	125	114	109	101
Adj. HR. ³ (95% CI)	1	0,85 (0,65 - 1,11)	0,78 (0,59 - 1,02)	0,71 (0,54 - 0,94)
Plötzlicher Herztod				
Zahl der Ereignisse ¹ (kumulativ ²)	41	43	29	39
Adj. HR. ³ (95% CI)	1	1,08 (0,68 - 1,71)	0,68 (0,41 - 1,13)	0,90 (0,56 - 1,44)
Schlaganfall				
Zahl der Ereignisse ¹ (kumulativ ²)	23	21	35	19
Adj. HR. ³ (95% CI)	1	0,71 (0,38 - 1,31)	1,12 (0,65 - 1,93)	0,63 (0,34 - 1,20)
Myokardinfarkt				
Zahl der Ereignisse ¹ (kumulativ ²)	53	50	46	45
Adj. HR. ³ (95% CI)	1	0,81 (0,54 - 1,23)	0,78 (0,52 - 1,17)	0,77 (0,50 - 1,16)
¹ Anzahl während des Jahres				
² kumulative Anzahl der Ereignisse am Ende des Jahres (Kaplan-Meier)				
³ angepasst an Alter, Geschlecht, Die Zeitspanne der erhaltenen Dialyse (Monate), Dauer des Diabetes (Jahre), arrhythmische Anamnese, Anamnese von PTCA/CABG, MI oder CHD, pAVK Anamnese, anamnestischer Schlaganfall/TIA, congestive Herzinsuffizienz, Baseline LDL (mg/dL) und Baseline log CRP (mg/L)				

Tabelle 8: Hämoglobin Variabilität mit klinischen Endpunkten: Gesamtsterblichkeit und dem kombinierten primären Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Ereignis, plötzlichem Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt eingeteilt nach Quartilen der Standardabweichung von Hämoglobin

3.2.4 Assoziation von Inflammation mit Erythropoietin-Resistenz

Analyse 4 beschreibt die Assoziation von Inflammation und klinischen Endpunkten.

Aufgrund nicht normal verteilter Daten zu CRP wurden diese durch den Median mit der jeweils 25. und 75. Perzentile repräsentiert. Entsprechend sind auch die Daten zur EPO-Dosierung und des ESA-Index dargestellt. Sowohl die Höhe des EPO-Gebrauchs als auch die des Erythropoietin-Resistenz-Index wurden bei Patienten mit geringer Inflammation versus Patienten mit höherer Inflammation verglichen (cut-off-Wert für CRP von 5 mg/L). Hier zeigte sich ein Unterschied, indem höhere EPO Dosierungen und ein hö-

herer ERI bei Patienten mit einem CRP über 5 mg/L beobachtet wurden. Der Median der EPO Dosis betrug 69 IU/kg/Woche (45 - 101) bei Patienten mit niedrigem CRP (< 5 mg/L) und 76 IU/kg/Woche (47 - 108) bei Patienten mit höherem CRP (> 5 mg/L). Die entsprechenden Mediane des ERI lagen bei jeweils 6,4 (4,1 - 9,5) und 7,1 (4,4 - 10,8). Der statistische Vergleich ergab einen tendenziellen Unterschied des ERI mit einem P-Wert von 0,09.

In weiteren Analysen wurde ein höherer cut-off für das CRP gewählt. Dabei wurden Patienten mit einem CRP > 10 mg/L mit Patienten, deren CRP ≤ 10 mg/L lag, hinsichtlich EPO Dosis und ERI verglichen. Die Assoziationen waren ausgeprägter, mit signifikanten Unterschieden beim Erythropoietin-Resistenz-Index: Dieser betrug 6,4 (4,1 - 9,6) bei Patienten mit CRP ≤ 10 mg/L und 7,2 (4,5 - 11,1) bei Patienten mit CRP > 10 mg/L (P-Wert 0,034). Die respektiven EPO Dosierungen lagen bei 70 (45 - 101,5) und 77 (48-113) IU/kg/Woche.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Erythropoietin (EPO) Resistenz bei Dialysepatienten. Es wurden Zusammenhänge von EPO-Resistenz mit klinischen Parametern und Endpunkten evaluiert. Insbesondere wurde dabei geprüft, ob Statine einen günstigen Effekt auf die EPO-Resistenz ausüben. Im Rahmen einer Post-hoc-Auswertung von Daten der multizentrischen, randomisierten 4D-Studie konnte gezeigt werden, dass Statine sowohl die EPO-Resistenz, als auch EPO-Dosis und Hb-Wert von Dialysepatienten nicht signifikant beeinflussen. In der Atorvastatin-Behandlungsgruppe war gegenüber der Placebo-Gruppe keine Verbesserung dieser 3 Parameter während der 4 jährigen Beobachtungszeit zu verzeichnen. Hohe EPO Dosierungen, insbesondere in Zusammenhang mit niedrigem Hb waren mit erhöhter Mortalität, kardiovaskulären Endpunkten und plötzlichem Herztod assoziiert. Die EPO-Resistenz, repräsentiert durch den EPO-Resistenz-Index, ging mit erhöhten Inflammationswerten einher. Die Hämoglobin-Variabilität über ein Jahr zeigte in unserer Studie allerdings keinen Einfluss auf klinische Endpunkte. Im Folgenden werden die Ergebnisse in Zusammenschau weiterer Studien und Hinweise aus der Literatur diskutiert und interpretiert.

Analyse 1

Die Publikationen CK Chiang et al. und Tsouchnikas et al. stellten die These auf, die Gabe von Atorvastatin hätte bei dem jeweiligen Patientenkollektiv zu einer signifikanten Reduktion der EPO-Hyporesponsivität geführt. Chiang et al schloss 30, Tsouchnikas et al. 33 Patienten in ihre Studie mit ein.^{9,10}

Beide Studien waren prospektiv, jedoch ohne Kontrollgruppe. In diesem Zusammenhang ist es wichtig anzumerken, dass ein beobachteter Effekt nicht notwendigerweise der Behandlungseffekt sein muss. In der klinischen Epidemiologie werden verschiedene Gründe hierfür eruiert. Wenn ein „Effekt“ (Unterschied in klinischem Outcome) zwischen zwei Gruppen zu beobachten ist, kann dies beispielsweise die Folge von unterschiedlichen Grunderkrankungen oder Unterschiede im Gesundheitsstatus sein. Dies kann zwar in einer multivariaten Analyse adjustiert werden, jedoch sind dafür ausreichend große Patientenzahlen notwendig und selbst dann kann ein residuelles Confounding nicht ausgeschlossen werden. Desweiteren können bei unverblindeten Studien die

Erwartung des Arztes bzw. des Patienten eine große Rolle spielen. In der Gewissheit, ein Medikament einzunehmen, von welchem sich Arzt und Patient einen Erfolg versprechen, können andere Gewohnheiten verändert werden, die einen Behandlungseffekt verschleiern. Aus diesem Grund ist eine Randomisierung und Verblindung außerordentlich wichtig wenn der tatsächliche Effekt einer Behandlung eruiert werden soll. In der Tat fanden wir in der 4D-Studie, einer randomisierten, doppelblinden Studie an 1255 Dialysepatienten mit Diabetes mellitus, keinen Effekt der Statintherapie auf die EPO-Resistenz. Die Patienten in der Atorvastatingruppe hatten während der 5-jährigen Beobachtungszeit vergleichbare Hämoglobinwerte, EPO-Dosierungen und EPO-Resistenz-Indices. Wir schlussfolgern daher, dass Ergebnisse kleiner observationeller Studien mit Vorsicht zu werten sind und Statine keinen klinisch bedeutsamen günstigen Effekt auf die EPO-Resistenz ausüben.

Analyse 2

López-Gómez JM et al. veröffentlichten im Jahr 2008 eine Studie, die die Ansprechbarkeit der Patienten auf EPO in einem direkten Zusammenhang mit der Komorbidität von Hämodialyse-Patienten setzte. Daraus schließen die Verfasser, dass diese daher als nützlicher Marker für die frühe Mortalität der Studienteilnehmer angewandt werden kann. An dieser Studie nahmen 1710 Patienten mit einem Follow-up von 12 Monaten teil.¹³

Unsere Studie erweitert die bisherige Kenntnis, indem wir den Effekt von EPO-Dosis gemessen am Hb-Wert auf spezifische Endpunkte untersuchten und ein längeres Follow-up evaluierten. Die Teilnehmer unserer Studie wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

- Patienten-Gruppe 1, n = 419 / Hb \leq 11 g/dl, EPO \leq 100 IU/kg/Woche
- Patienten-Gruppe 2, n=195/ Hb \leq 11 g/dl, EPO > 100 IU/kg/Woche
- Patienten-Gruppe 3, n=408 / Hb > 11 g/dl, EPO \leq 100 IU/kg/Woche
- Patienten-Gruppe 4, n=110 / Hb > 11 g/dl, EPO > 100 IU/kg/Woche

In der Studie zeigte sich, dass Patienten mit einem Hämoglobinwert > 11 g/dl und einem niedrigem EPO-Verbrauch (EPO \leq 100 IU/Woche/kg) mit dieser Kombination die höchste Überlebensrate aufweisen konnten, was die Gesamtmortalität, den plötzlichen

Herztod und kardiovaskuläre Endpunkte betrifft. Demzufolge wirkten sich ein hoher Verbrauch an Erythropoietin, wie es bei Studienteilnehmern der Gruppen 2 und 4 der Fall war, negativ auf das Überleben der Patienten aus. Auch die Zahl der Schlaganfälle war höher in diesen Gruppen, was pathophysiologisch durch erhöhte Blutviskosität erklärbar sein könnte. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit zur Vorsicht bei Gabe hoher EPO-Dosen an Dialysepatienten.

Analyse 3

Portolés JM et al. aus dem Jahr 2008 erklärte in seiner Studie mit 420 Teilnehmern (63 % Männer, mittleres Alter 61 Jahre), in der die Hämoglobinvariabilität von Hämodialysepatienten untersucht wurde, dass eine Assoziation zwischen Hb-Schwankungen und klinischen Ereignissen oder EPO-Dosierungen bestünde. Portolés JM et al. beschrieb die Schwierigkeit, einen Ziel-Hämoglobinwert (11-13 g/dl) über die Studiendauer von einem Jahr dauerhaft zu erreichen und zu stabilisieren.¹⁴ Diesem Problem wurde in der vorliegenden Arbeit Rechnung getragen, indem die Studienteilnehmer entsprechend ihren Hämoglobin-Schwankungen in Quartilen von small cycler (1) bis big cycler (4) eingeteilt wurden. Es konnte hierbei weder eine erhöhte Gesamtmortalität noch ein gehäuftes Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen gemessen werden. Somit können wir die Ergebnisse der früheren Studie nicht bestätigen, was möglicherweise auf Unterschiede in der Studienpopulation und Studiendesign zurückzuführen ist.

Analyse 4

Während CK Chiang et al.⁹ postulierten, dass die Gabe von Atorvastatin bei Typ II Diabetikern an der Dialyse eine antiinflammatorische Wirkung erzeugen würde, widersprachen Tsouchnikas et al.¹⁰ in ihrer Studie dieser Behauptung. CK Chiang et al. schlossen auf einen direkten Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungen und Erythropoietin Resistenz. Die Arbeit Tsouchnikas et al. wiederum konnte keine signifikante Reduktion des CRP-Wertes während ihrer Datenerhebung feststellen.^{10,11}

Die Patienten der 4D-Studie wurden ebenfalls auf ihre Entzündungsparameter hin untersucht. Bei den Teilnehmern konnte ein Zusammenhang zwischen inflammatorischem Status und EPO-Resistenz festgestellt werden. Patienten mit einem CRP > 10 mg/L hatten einen höheren Erythropoietin-Resistenz Index als Patienten mit niedrigerem CRP.

In einer früheren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die CRP Spiegel bei Atorvastatin behandelten Patienten stabil blieben, während sie unter Placebo während des Follow-up anstiegen.¹⁵ Allerdings hatte diese günstige Atorvastatin Wirkung keinen signifikanten Effekt auf klinische Endpunkte. In diesem Zusammenhang sind auch die aktuellen Ergebnisse der von mir beschriebenen Studie zu sehen, in denen Statine keine Verbesserung der EPO-Resistenz bewirkten. Angesichts des Zusammenhanges zwischen EPO-Resistenz und Inflammation ist der antiinflammatorische Beitrag von Statinen - gemessen an weiteren, eine EPO-Resistenz bedingenden Faktoren - möglicherweise relativ zu klein, um sich klinisch bemerkbar zu machen. Zusätzliche Studien zur Erforschung von Risikofaktoren für eine EPO-Resistenz sind daher zwingend notwendig, um weitere Zusammenhänge beleuchten und neue Therapiestrategien etablieren zu können. Eine Studie aus dem Jahr 2009, in der 30 pädiatrische Hämodialyse-Patienten mit 66 erwachsenen Hämodialyse-Patienten hinsichtlich ihrer aufgetretenen EPO-Resistenz untersucht wurden, stellte beispielsweise fest, dass EPO-Resistenzen zwar häufiger bei Patienten weiblichen Geschlechts auftraten, jedoch insgesamt weder Alter noch Geschlecht signifikant ausschlaggebend waren.¹⁶ Weitere Studien sind daher nötig, um neben der Komorbidität, niedrigem Body-Mass-Index und Inflammation neue wichtige Risikofaktoren für eine EPO-Resistenz zu identifizieren.

Stärken und Schwächen dieser Studie

Die 4D-Studie wurde randomisiert und prospektiv durchgeführt. Durch solche Doppelblind-Studien wie dieser kann von verlässlichen Ergebnissen innerhalb des untersuchten Patientenklientels ausgegangen werden. Mit 1255 an Diabetes mellitus erkrankten Patienten an der Dialyse untersuchte die 4D-Studie zudem eine große Anzahl an Patienten. Die Teilnehmer der 4D-Studie wurden über einen langen Zeitraum beobachtet. Dieses lange Follow-up der Studienteilnehmer und die vorher festgelegten, verifizierten Endpunkte machen die Untersuchung daher besonders aussagekräftig. Die Studie wurde multizentrisch in 178 Zentren aller Regionen Deutschlands durchgeführt. Selektivität aufgrund von regionalen Besonderheiten konnte dadurch ausgeschlossen werden. Um die Objektivität der Daten zu gewährleisten wurden die Messungen der Blutproben zudem in einem zentralen Labor durchgeführt, um dadurch eventuell entstehende Messfehler zu vermeiden.

Die potentielle Limitation der 4D-Untersuchungen liegt in der Tatsache, dass die Fragestellungen nicht a priori, sondern nach Studienstart generiert wurden. Somit konnten sie nicht im ursprünglichen Studienprotokoll berücksichtigt werden, sondern wurden im Rahmen einer Post-hoc Analyse der Studiendaten ausgewertet. Weiterhin ist zu erwähnen, dass die erzielten Ergebnisse möglicherweise nur eingeschränkt generalisierbar sind, da es sich bei der 4D-Studie nicht um einen Querschnitt aller Dialysepatienten handelt, sondern die untersuchten Patienten ausschließlich Diabetiker vom Typ II waren. In der Literatur bestehen jedoch viele Hinweise, dass Nicht-Diabetiker in ähnlicher Weise von der EPO-Resistenz betroffen sind, so dass keine pathophysiologischen Unterschiede und Ergebnisse zu erwarten sind.

Schlussfolgerung

Methodische Schlussfolgerung dieser Arbeit ist daher, dass Studien mit kleinen Fallzahlen und observationellem Charakter kritisch zu hinterfragen sind. Das Fazit dieser Studie besteht darin, dass Statine im klinischen Alltag höchstwahrscheinlich keine Anwendung im Bereich der EPO-Resistenz erfahren werden, da der Nutzen von Atorvastatin gegenüber der EPO-Hyporesponsivität bei Dialyse Patienten nicht bewiesen werden konnte. Weitere Studien müssen durchgeführt werden, um neue Therapiestrategien für EPO resistente Patienten entwickeln zu können.

5 Zusammenfassung

Hintergrund

Sowohl die Anzahl der Patienten, die an Diabetes mellitus Typ II erkrankten als auch die Zahl der Patienten, die sich einer Dialysetherapie unterziehen mussten, stiegen in den letzten Jahren stetig an (s. Abbildung 2 und Abbildung 3). Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist die Mortalität bei Dialysepatienten um ein Vielfaches erhöht. Da mit dem Verlust der Nierenfunktion nicht nur die exkretorischen sondern auch die inkretorischen Aufgaben der Nieren, wie beispielsweise die Ausschüttung des Hormons Erythropoietin, nicht mehr geleistet werden können, sind diese Patienten auf eine Substitution angewiesen. Einige Dialyse-Patienten benötigen allerdings überdurchschnittlich viel Erythropoietin um den Ziel Hb-Wert zu erreichen und zu halten. Man spricht hier von EPO-Resistenz.

Zwei kleine observationelle Studien haben im letzten Jahr suggeriert, dass die Gabe von Atorvastatin eine Verbesserung der EPO Resistenz bewirken könnte. Auch ein Zusammenhang des erreichten Hämoglobinwertes und Inflammation mit einer EPO Resistenz wurde diskutiert^{10,11} Diese Studien waren allerdings weder verblindet noch an einem ausreichend großen Patienten-Klientel getestet. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung lag daher darin, den Einfluss von Statinen auf die EPO-Resistenz in einer großen randomisierten Studie zu untersuchen. Des Weiteren wurden Zusammenhänge von EPO-Resistenz mit klinischen Parametern und Endpunkten evaluiert.

Methoden

Den Untersuchungen lagen die Daten der 4D-Studie („Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie“), einer multizentrischen, randomisierten, prospektiven Doppelblind-Studie mit 1255 an Diabetes mellitus erkrankten Dialysepatienten zu Grunde. Die Patienten wurden in dieser Studie randomisiert, entweder 20 mg Atorvastatin pro Tag oder das entsprechende Placebo über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 4 Jahren zu erhalten.¹⁰ Alle Patienten wurden weniger als 2 Jahre dialysiert und waren im Alter zwischen 18 und 80 Jahren alt. Nach einer Anlaufperiode von 4 Wochen erfolgte die Randomisierung: 619 Studienteilnehmer wurden auf Atorvastatin- und 636 auf Placebo randomi-

siert. Der primäre Endpunkt der 4D-Studie bestand aus Tod aufgrund kardialer Ursachen, tödlichem oder nicht tödlichem Schlaganfall und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Die sekundären Endpunkte waren definiert als Tod durch spezifische kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse, sowie Tod infolge anderer Ursachen.

In regelmäßigen Abständen wurden die Teilnehmer unter Anderem auf Komedikation, Körpergewicht, Blutdruck, Puls und diverse hämatologische und biochemische Laborparameter untersucht.

Im Speziellen wurde getestet, ob eine Wirkung von Atorvastatin 20 mg auf die EPO Resistenz bei Dialysepatienten mit Diabetes mellitus besteht. Dafür wurden die durchschnittlichen Hämoglobinwerte, die mittlere EPO-Dosis und der mittlere EPO Resistenz Index für beide Patienten Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie dokumentiert und miteinander verglichen. Weiterhin waren die Zusammenhänge zwischen EPO Dosis in Kombination mit Hb-Wert bezogen auf die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse, plötzlichem Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt ein Hauptpunkt der Analyse. Des Weiteren wurde die Assoziation von Hb-Variabilität zu den klinischen Endpunkten und die Beziehung zwischen Inflammation und EPO- Resistenz in der 4D-Studie evaluiert.

Ergebnisse

Die Studie umfasste 677 Männer (54 %) und 578 Frauen im Alter zwischen 30 und 83 Jahren. Das mittlere Alter betrug 65,7 Jahre. Die durchschnittliche Dauer des Diabetes mellitus Typ 2 betrug 18.1 Jahre und die mittlere Zeit, seit der sich die Patienten einer Dialysetherapie unterzogen lag bei 8.3 Monaten. Die meisten Studienteilnehmer (98 %) litten bereits zu Studienbeginn unter kardiovaskulären Vorerkrankungen. Sie wurden anithypertensiv und antipektanginös vorbehandelt.

Obwohl eine deutliche Senkung der Lipidparameter durch Atorvastatin auch in dieser Studie nachgewiesen werden konnte (Atorvastatin-Gruppe von 121 mg/dl auf 72 mg/dl in vier Wochen, Placebo-Gruppe weitgehend unverändert), zeigte sich in der Primärstudie keine signifikante Reduktion des primären Endpunktes.

In den speziellen Analysen zur EPO Resistenz in der vorliegenden Arbeit konnte im Rahmen einer Post-hoc Auswertung der 4D Studiendaten gezeigt werden, dass Statine

die EPO Resistenz, sowie EPO-Dosis und Hb-Wert von Dialysepatienten nicht signifikant beeinflussen. In der Atorvastatin-Behandlungsgruppe war gegenüber der Placebo-Gruppe keine Verbesserung dieser 3 Parameter während der 4 jährigen Beobachtungszeit zu verzeichnen. Hohe EPO Dosierungen, insbesondere in Zusammenhang mit niedrigem Hb waren mit erhöhter Mortalität, kardiovaskulären Endpunkten und plötzlichem Herztod assoziiert. Die EPO-Resistenz, repräsentiert durch den EPO-Resistenz-Index ging mit erhöhten Inflammationswerten einher. Die Hämoglobin-Variabilität über ein Jahr zeigte in unserer Studie allerdings keinen Einfluss auf klinische Endpunkte.

Schlussfolgerung

Es gilt wissenschaftliche Arbeiten mit kleinen Fallzahlen und observationellem Charakter durch randomisierte große Studien kritisch zu beurteilen.

Die erhöhte Mortalität und die gesteigerte Rate kardialer Ereignisse und Schlaganfälle bei EPO resistenten Patienten geben Anlass zu erhöhter Vorsicht bei der Gabe hoher EPO-Dosen an Dialysepatienten. Statine üben keinen beweisbaren klinisch bedeutsamen günstigen Effekt auf die EPO-Resistenz bei diesen Patienten aus. Angesichts des Zusammenhanges zwischen EPO-Resistenz und Inflammation ist der antiinflammatorische Beitrag von Statinen -gemessen an anderen EPO-Resistenz bedingenden Faktoren- möglicherweise relativ zu klein, um sich klinisch bemerkbar zu machen. Weitere Studien zur Erforschung von Risikofaktoren für eine EPO-Resistenz sind daher zwingend notwendig, um weitere Zusammenhänge beleuchten und neue Therapiestrategien etablieren zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Herold, G; et al., eBook Innere Medizin – eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln, 2010; S. 3397.
2. Kurt, D.; chronische Niereninsuffizienz. AKH Konsilium, Medizinische Universität Wien, 2009.
3. Herold, G.; et al., Innere Medizin – eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln, 2005; S. 541 ff.
4. Frei, U., Schober-Halstenberg, H.-J., Nierenersatztherapie in Deutschland. QuaSi-Niere Jahresberichte, Berlin 1995-2006/2007.
5. U.S. Renal Data System (USRDS): Annual Report 2006. National Institutes of Health, Bethesda, 2006.
6. Anavekar, NS; McMurray, JJ; Velazquez, EJ; et al., Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2004; (351): S. 1285-1295.
7. Parfrey, JS.; Foley, RN., The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10, S. 1606-1615.
8. Eisenhauer, T.; renale Anämie. NEFRO-cme Nr. 4, MEDI DIDAC GmbH, Institut und Verlag für Fortbildung im Gesundheitswesen, Koblenz, 2/2005; S. 2-8.
9. Chiang, CK.; Yang, SY.; Peng, YS.; et al., Atorvastatin increases erythropoietin-stimulating agent hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients: role of anti-inflammation effects. *American journal of nephrology*, 2009; Jg. 29, H. 5: S. 392–397.
10. Tsouchnikas, I.; Dounousi, E.; Papakonstantinou, S.; et al., Beneficial effect of atorvastatin on erythropoietin responsiveness in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 2009; Jg. 14, H. 6: S. 560–564.
11. Wanner, C.; Krane, V.; März, W.; Olschewski, M.; et al., Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 2005; Jg. 353, H 3: S. 238–248..

12. Wanner, C.; Krane, V.; März, W.; Olschewski, M.; et al., 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 pressure research*, 2004; Jg. 27, H. (4): S. 259-264.
13. López-Gómez, JM.; Portolés, JM.; et al., Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int. Suppl.* 12/2008; (111): S. 75-81.
14. Portolés, JM.; de Francisco, AL.; Górriz, JL.; et al., Maintenance of target hemoglobin level in stable hemodialysis patients constitutes a theoretical task: a historical prospective study. *Kidney Int. Suppl.*, 12/2008; (111): S 82-7.
15. Krane, V.; Winkler, K; Drechsler, C.; et al., Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Kidney International*, 12/2008; 74: S. 1461–1467.
16. Bangbola, OF.; Kaskel, FJ.; Coco, M., Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts. *Pediatr. Nephrol.*, 3/2009; 24 (3): S. 435-437.
17. Wanner, C.; Statin effects in CKD: is there a "point of no return"?, *American journal of kidney diseases*. The official journal of the National Kidney Foundation, 2009; Jg. 53, H. 5, S. 723–725.
18. Drechsler, C.; Krane, V.; Ritz, E.; et al., Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation*, 2009; Jg. 120, H. 24, S. 2421–2428.
19. Wanner, C., Krane, V.; Ruf, G., rationale and design of a trial improving outcome of type 2 diabetics on hemodialysis. *Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie Investigators*. *Kidney Int Suppl.*, 7/1999; S222-226.
20. Holdaas, H.; Wanner, C.; Abletshauser, C.; et al., The effect of fluvastatin on cardiac outcomes in patients with moderate to severe renal insufficiency: a pooled analysis of double-blind, randomized trials. *International journal of cardiology*, 2007; Jg. 117, H. 1, S. 64–74.

21. Wanner, C.; Krane, V., Lessons learnt from the 4D trial. *Néphrologie & thérapeutique*, 2006; Jg. 2, H. 1, S. 3–7.
22. Macdougall, IC.; Rossert, J.; Casadevall, N.; et al., A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med.*, 11/2009; 5; 361(19), S. 1848-55.
23. DDG Praxisleitlinien Hasslacher C.; et al. Diabetische Nephropathie. *Diabetologie*, Thieme Verlag KG Stuttgart-New York, 2008; 3 Suppl. 2 , S143–S146.
24. Wahba, IM.; et al., Obesity and Obesity-Initiated Metabolic Syndrome: Mechanistic Links to Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007; 2, 550-562.
25. Schönweiß, G.; Schwarzkopf, A., *Dialysefibel 3: Plädoyer für die individuelle Dialyse*. Bad Kissingen, 2006.
26. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2009/2010.
27. Schönweiß, G., Schwarzkopf, A., *Dialysefibel 2: Plädoyer für die individuelle Dialyse*. ABAKISS Verlag, Bad Kissingen, 1998.
28. Bink, H., Auszüge der Ergebnisse aus EuCliD, 3. Quartal 2007
29. Karow, T.; Lang-Roth, R., *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 2004.
30. Charles, L.; Bennett, M.D.; et al, Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy, *N Engl J Med.*, 09/2004; 351;14;
31. Frei, H-J., Nierenersatztherapie in Deutschland, Bericht über Dialysebehandlung und Dialyseerfolg in Deutschland. 2005/2006.
32. Welling, U.; Schulte, F., *Leben mit der Dialyse Ratgeber für Patienten und Angehörige*, 2002.
33. Kerne, W.; Karlsburgr, J.; et al., Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus *Diabetologie*. Thieme Verlag KG Stuttgart - New York, 2008

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungen zu Art und Häufigkeit der Applikation von EPO. ⁸	5
Tabelle 2: Baseline Charakteristika der Patienten der Atorvastatin bzw. der Placebo-Gruppe. ¹¹	22
Tabelle 3: Häufigkeit des primären Endpunktes und seiner Komponenten: Kardialer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall. ¹¹	25
Tabelle 4: Häufigkeit der sekundären Endpunkte. ¹¹	26
Tabelle 5: Ergebnisse der Blutentnahmen.....	31
Tabelle 6: Assoziation von Hämoglobin Wert und EPO Dosierung (in Kategorien) mit klinischen Endpunkten: Gesamtsterblichkeit und dem kombinierten primären Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Ereignis, plötzlichem Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt	35
Tabelle 7: Assoziation von Hämoglobin Wert und EPO Dosierung (kontinuierlich) mit klinischen Endpunkten.....	36
Tabelle 8: Hämoglobin Variabilität mit klinischen Endpunkten: Gesamtsterblichkeit und dem kombinierten primären Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Ereignis, plötzlichem Herztod, Schlaganfall und Myokardinfarkt eingeteilt nach Quartilen der Standardabweichung von Hämoglobin.....	38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die fünf Stadien der chronischen Niereninsuffizienz. ²	1
Abbildung 2: Verteilung der Ursachen von Nierenerkrankungen bei Dialysebeginn. ⁴ ..	2
Abbildung 3: Anzahl der Dialysepatienten im statistischen Verlauf. ⁴	3
Abbildung 4: Jährlichen Mortalitätsrate bei Hämodialyse Patienten. ⁷	4
Abbildung 5: Anzahl der Patienten, die in die Studie aufgenommen, einer Gruppe zugeteilt wurden und das Protokoll erfüllten. ¹¹	20
Abbildung 6: Vermutliche kumulative Inzidenz des zusammengesetzten primären Endpunkte. ¹¹	27
Abbildung 7: Verhältnis des Hämoglobin Wertes zur Atorvastatin/Placebo Gabe	28
Abbildung 8: Verhältnis der wöchentlichen EPO Dosierung zur Atorvastatin/Placebo Gabe.....	29
Abbildung 9: Verhältnis des ERI zur Atorvastatin/Placebo Gabe	30
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (5 Jahres Überlebensrate) bezogen auf die Gesamtsterblichkeit bei durchschnittlichem Hämoglobinwert und durchschnittlicher EPO-Dosierung in der Intention-to-treat Population	32

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (5 Jahres Überlebensrate) bezogen auf den plötzlichen Herztod bei durchschnittlichem Hämoglobinwert und durchschnittlicher EPO-Dosierung in der Intention-to-treat Population 33

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve (5 Jahres Überlebensrate) bezogen auf den kardiovaskulären Endpunkt bei durchschnittlichem Hämoglobinwert und durchschnittlicher EPO-Dosierung in der Intention-to-treat Population..... 34

8 Anhang

Pfizer: Study CT-981-423-239

CONFIDENTIAL

Atorvastatin

Table 4 (Page 1 of 2)

Baseline patient characteristics according to mean haemoglobin and mean EPO dose categorized into 4 groups

Population: ITT population

Variable	Hb ≤11, EPO≤100 (N=419)	Hb ≤11, EPO>100 (N=195)	Hb > 11 g/dl, EPO≤100 (N=408)	Hb > 11 g/dl, EPO >100 (N=110)	p-value
Age - years	65.7 +/- 7.9	66.3 +/- 8.0	65.2 +/- 8.7	67.2 +/- 8.1	0.470
Gender: male/female	223 / 196	84 / 111	242 / 166	46 / 64	0.001
Time receiving dialysis - months	8.5 +/- 7.2	8.0 +/- 7.2	8.0 +/- 6.5	7.7 +/- 6.3	0.582
Ever smoking - % (n)	39 (163)	39 (77)	41 (169)	38 (42)	0.250
Body mass index - kg/m ²	27.7 +/- 4.9	27.2 +/- 4.9	27.8 +/- 4.6	25.8 +/- 4.4	<.001
History of					
Arrhythmia - % (n)	17 (73)	22 (43)	16 (65)	21 (23)	0.395
Myo. infarct, CABG, PTCA, or CHD - % (n)	28 (117)	28 (55)	29 (117)	35 (38)	0.507
Congestive heart failure - % (n)	33 (140)	38 (75)	33 (133)	45 (50)	0.122
Stroke or TIA - % (n)	16 (67)	16 (31)	20 (83)	17 (19)	0.344
Peripheral vascular disease - % (n)	45 (187)	51 (100)	42 (173)	43 (47)	0.070
Systolic blood pressure - mm Hg	147 +/- 22	147 +/- 24	145 +/- 21	144 +/- 23	0.248
Diastolic blood pressure - mm Hg	75 +/- 11	76 +/- 12	76 +/- 11	75 +/- 11	0.725
Hemoglobin - g/dL	10.3 +/- 1.0	9.8 +/- 1.1	11.7 +/- 1.0	11.7 +/- 1.2	<.001
HbA1c - %	6.64 +/- 1.27	6.60 +/- 1.33	6.82 +/- 1.25	6.59 +/- 1.03	0.048
Phosphate - mg/L	6.09 +/- 1.58	6.18 +/- 1.75	5.88 +/- 1.44	6.34 +/- 1.95	0.005
Albumin - g/dL	3.83 +/- 0.31	3.74 +/- 0.29	3.83 +/- 0.30	3.77 +/- 0.26	0.011
Total cholesterol - mg/dL	222 +/- 45	216 +/- 43	220 +/- 42	214 +/- 38	0.056
Triglycerides - mg/dL median (25th and 75th percentile)	232 (149-342)	223 (144-333)	220 (155-315)	185 (129-304)	0.378
LDL cholesterol - mg/dL	127 +/- 31	121 +/- 29	127 +/- 31	122 +/- 24	0.013
HDL cholesterol - mg/dL	36 +/- 14	35 +/- 13	36 +/- 13	38 +/- 15	0.302
Ultrafiltration volume - kg	2.3 (1.8- 3.0)	2.0 (1.6- 3.0)	2.0 (1.0- 3.0)	2.0 (1.0- 3.0)	0.002
Shunt - % (n)	94 (395)	90 (176)	94 (384)	90 (99)	0.290
Sensitive CRP - mg/L	4.95 (2.50-12.70)	7.20 (3.00-22.60)	4.50 (2.00-10.80)	4.65 (1.90-10.60)	<.001
Platelets - 1000/ μ L	261 +/- 82	259 +/- 91	254 +/- 74	260 +/- 77	0.630

p-values for comparison between groups were derived from general linear model for continuous variables or logistic regression for categorical variables both adjusted for age and gender, as appropriate.

epo1/DATAMAP/13FEB2010/16:58

Anhang

Pfizer: Study CT-981-423-239

CONFIDENTIAL

Atorvastatin

Table 4 (Page 2 of 2)

Baseline patient characteristics according to mean haemoglobin and mean EPO dose categorized into 4 groups

Population: ITT population

Variable	Hb <=11, EPO<=100	Hb <=11, EPO>100	Hb > 11 g/dl, EPO<=100	Hb > 11 g/dl, EPO >100	p-value
	(N=419)	(N=195)	(N=408)	(N=110)	
NT pro BNP - pg/mL	3575 (1603- 9899)	4655 (2074-12599)	2445 (1107- 6400)	4854 (1947-10912)	<.001
Troponin T - ng/L	66 (34- 107)	70 (40- 120)	48 (27- 80)	59 (29- 115)	<.001
H-arginin - µmol/L	1.09 (0.86- 1.34)	0.99 (0.80- 1.27)	1.19 (0.91- 1.50)	0.97 (0.76- 1.24)	<.001
ASA use at baseline - % (n)	48 (202)	46 (90)	48 (195)	45 (50)	0.968
Diuretics use at baseline - % (n)	81 (339)	74 (144)	80 (327)	83 (91)	0.166
ACE inhibitor use at baseline - % (n)	51 (212)	51 (100)	48 (196)	52 (57)	0.486
AT-1 antagonist use at baseline - % (n)	13 (53)	11 (21)	14 (56)	12 (13)	0.813

p-values for comparison between groups were derived from general linear model for continuous variables or logistic regression for categorical variables both adjusted for age and gender, as appropriate.

epol/DATAMAP/13FEB2010/16:58

9 Danksagung

Ich bedanke mich bei meiner Arbeitsgruppe Katja Blouin und Christiane Drechsler für Ihren freundschaftlichen und unermüdlichen Einsatz. Danke für die Ermöglichung dieser Arbeit.

Vielen Dank an Prof. Wanner für sein Verständnis, seine Hilfe und seine Betreuung.

Ein großes Dankeschön meinem Bruder, Michael Fischer für seine Unterstützung auch in turbulenten Zeiten.

Tausend Dank meinen Großeltern Frieda und Ignaz Neumeier für Ihren moralischen Beistand.

Danke Johannes Harbering für ein gutes Teamwork und viel Verständnis.

Meinen Eltern danke ich dafür, dass Sie mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen.

10 Curriculum Vitae



Name:	Martina Fischer
Geburtsdatum und -ort:	01.09.1979 in Oberstdorf
Nationalität:	deutsch
Beruflicher Werdegang:	
1986 - 1990	Grundschule Offingen
1991 - 1999	Maria-Ward-Gymnasium, Günzburg
Juni 1999	Allgemeine Hochschulreife
Oktober 1999 - 2002	Ausbildung zur examinierten Krankenschwester am Klinikum Nürnberg
September 2002	Staatsexamen der Krankenpflege
April 2003 – Oktober 2009	Medizinstudium an der Julius-Maximilians- Universität Würzburg
April 2005	Physikum (vorklinisches Staatsexamen)
Februar 2008 – Februar 2009	Praktisches Jahr
Oktober 2009	Abschluss des Studiums / Staatsexamen
Oktober 2009 – März 2010	Fertigstellung der Promotion
seit März 2010	Arbeitsbeginn in der chirurgischen Abteilung des Spital Menziken (Asana Gruppe) / Kanton Aargau, Schweiz
Praktika und Famulaturen:	
Januar 2006 - Februar 2006	6-wöchige Famulatur am Klinikum Nürnberg im Bereich der Abdominal- und Thoraxchirurgie
September 2006	4-wöchige Famulatur in der neurochirurgischen Gemein- schaftspraxis Poimann/Fröhlich/Popp/Hardt/Schäfer (Würzburg)
März 2007	4-wöchige Famulatur in der nephrologischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg
August 2007	4-wöchige Famulatur in der gynäkologischen Belegarzt- praxis Frau Dr. med. Cornelia Wenske (Günzburg)
Praktisches Jahr:	
1. Tertial Februar 2008 – Juni 2008	Innere Medizin (Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie/Kardiologie) an der Universitätsklinik Würzburg
2. Tertial Juni 2008 – Oktober 2008	(Wahlfach): Frauenheilkunde an der Universitätsklinik Würzburg

Curriculum Vitae

3. Tertial Oktober 2008 – Januar 2009	Chirurgie mit Schwerpunkt Orthopädie am Spital Menziken (Asana Gruppe) / Kanton Aargau, Schweiz
Wissenschaftliches Arbeiten:	
Februar 2007 – Februar 2008	Beginn einer experimentellen Doktorarbeit mit dem laborgenetischen Schwerpunkt „Single Nucleotide Polymorphism Analysis“. Thema: „ Genetische Analyse von Polymorphismen bei Patienten der Deutschen Diabetes Dialyse Studie (4D-Studie)
Februar 2008	Ende des experimentellen Abschnitts der Promotionsarbeit
Mai 2008 – Juni 2009	Datenerhebung der Dissertation: Erythropoietin-Resistenz bei Dialysepatienten
März 2010	Fertigstellung der Dissertation
Sprachkenntnisse:	
	9 Jahre Gymnasial-Englisch
	4 Jahre Gymnasial-Latein
	3 Jahre Gymnasial-Französisch
	Kenntnisse in Spanisch und Portugiesisch
Besondere Kenntnisse	
	Mehrjährige studienbegleitende Tätigkeit als Krankenschwester im ambulanten Pflegebereich
	Ehrenamtliches Mitglied bei der Johanniter Unfallhilfe Würzburg
	Ehrenamtliches Engagement für blinde Menschen
	Maschinenschreiben im 10 Finger-System
	EDV-Kenntnisse Microsoft-Office-Produktfamilie sowie in den Betriebssystemen Phönix / Tarmed und SAP
	3 Jahre Judo-Übungsleiterin beim TSV Offingen

Würzburg, den 24. August 2010

Martina Fischer