

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Ertl

**Inflammation und Mangelernährung bei Dialysepatienten mit
Diabetes Mellitus Typ 2**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Hella Katharina Rodenberg
aus Füssen
Würzburg, Juni 2011

Referent: Prof. Dr. med. Christoph Wanner

Koreferent: Prof. Dr. med. Ivan Aleksic

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.04.2012

Die Promoventin ist Ärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis
1 Einleitung	1
1.1 Inflammation und Mangelernährung.....	1
1.1.1 Funktion und Bedeutung von CRP	1
1.1.2 Funktion und Bedeutung von Albumin.....	3
1.2 Spezielle Befundkonstellation bei Dialysepatienten hinsichtlich des Malnutrition-Inflamations-Syndroms	4
1.2.1 Chronische Inflammation bei Dialysepatienten	4
1.2.2 Proteinmangelernährung bei Dialysepatienten.....	5
1.2.3 Malnutritions-Inflamations-Atherosklerose Syndrom (MIA-Syndrom) bei Dialysepatienten	6
1.3 Wirkmechanismus von Statinen	8
1.3.1 Cholesterinsenkende Wirkung von Statinen.....	9
1.3.2 Immunmodulatorische und pleiotrope Wirkung	9
1.4 Zielsetzung der Arbeit	10
2 Methodik	12
2.1 4D Studie	12
2.1.1 Design	12
2.1.2 Patienten	13
2.1.2.1 Einschlusskriterien	13
2.1.2.2 Ausschlusskriterien	13
2.1.3 Definition der Endpunkte	14
2.1.3.1 Definition des primären Endpunktes.....	14
2.1.3.1.1 Definition „Myokardinfarkt“	14
2.1.3.1.2 Definition „kardialer Tod“	14
2.1.3.1.3 Definition „plötzlicher Herztod“	14
2.1.3.1.4 Definition „Schlaganfall“	15
2.1.3.2 Definition der sonstigen sekundären Endpunkte	15
2.1.3.3 Datenerhebung.....	15
2.2 Blutproben.....	16
2.3 Messmethodik	17
2.3.1 Messmethodik von high-sensitive (hs-)CRP.....	17
2.3.2 Messmethodik von Albumin	17
2.4 Angewandte statistische Methoden.....	19
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Patientencharakteristika	21

Inhaltsverzeichnis

3.2	Wirkung von Atorvastatin auf hs-CRP	24
3.3	Assoziation zwischen dem baseline hs-CRP und dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität.....	25
3.3.1	Geschätzte kumulative Inzidenzrate	25
3.3.2	Cox Regressionsanalyse.....	29
3.3.2.1	Kontinuierliche Variable hs-CRP	29
3.3.2.2	Kategorisierte Variable hs-CRP.....	30
3.4	Assoziation zwischen dem Mittelwert des hs-CRP und der Ratio des hs-CRP sowie dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität	31
3.4.1	Der Mittelwert des hs-CRP und seine Assoziation mit dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität.....	31
3.4.1.1	Geschätzte kumulative Inzidenz.....	32
3.4.1.2	Cox Regressionsanalyse für den Mittelwert des hs-CRP	33
3.4.1.2.1	Kontinuierliche Variable.....	33
3.4.1.2.2	Kategorisierte Variable	34
3.4.2	Assoziation zwischen der Änderung des hs-CRP über die Zeit und dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität.....	35
3.4.2.1	Geschätzte kumulative Inzidenz.....	36
3.4.2.2	Cox Regressionsanalyse zwischen der hs-CRP Änderung über die Zeit und dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität.....	38
3.5	Effekt von Atorvastatin auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität in Subgruppen des baseline CRP von Patienten	40
3.6	Albumin und seine Effekte auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität.....	42
3.6.1	Patientencharakteristika	43
3.6.2	Assoziation von Albumin und dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität.....	45
3.6.2.1	Cox Regressionsanalyse für die kontinuierlichen Variablen.....	45
3.6.2.2	Cox Regressionsanalyse für die kategorisierten Variablen	45
3.6.3	Wirkung von Atorvastatin auf das Auftreten des primären Endpunktes und der Gesamtmortalität bei Patienten mit einem Ausgangsalbumin Wert $\geq 4,0$ g/dl (Quartil 4).....	49
4	Diskussion	51
4.1	Einfluss des hs-CRP und des Atorvastatin auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität	52
4.2	Einfluss von Albumin auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität.....	58
4.3	Grenzen der Auswertung	60
5	Zusammenfassung	61
	Literaturverzeichnis	62

1 Einleitung

1.1 Inflammation und Mangelernährung

Malnutrition und Inflammation sind häufige Befunde bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit. Dies wird durch viele Faktoren verursacht, die im Einzelnen noch nicht vollständig verstanden sind. Albumin und einige Entzündungsparameter wie das C-reaktive Protein (CRP) spielen dabei eine besondere Rolle, deren Funktion und Bedeutung es im Folgenden zu erklären gilt.

1.1.1 Funktion und Bedeutung von CRP

Das CRP, auch genannt Kapsel reaktives Protein, ist eines der bekanntesten Akut-Phase-Proteine. Es wurde erstmals Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben und erhielt seinen Namen durch die Eigenschaft, zusammen mit Calcium Ionen und dem C-Polysaccharid der Pneumokokken zu einem Komplex zu reagieren. Es wird hauptsächlich in der Leber produziert, wo proinflammatorische Cytokine wie Interleukin 1 β (IL-1 β), Interleukin 6 (IL-6) und der Tumor Nekrose Faktor α (TNF- α) seine Synthese anregen. Der CRP-Wert kann reaktiv auf einen Gewebeschaden, eine Infektion oder Inflammation innerhalb von kürzester Zeit (6 Stunden) auf das 1000-fache des Ausgangswertes ansteigen. Die Halbwertszeit beträgt 19 Stunden und die renale Clearance ist sowohl bei Gesunden wie auch bei Patienten mit Infektionserkrankungen, Inflammation oder neoplastischen Krankheiten konstant.¹

Es gibt verschiedene Studien, in denen belegt ist, dass bei Patienten mit Dialysepflichtigkeit eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins vorliegt.

So belegten Sethi et al.², dass das CRP bei Hämodialysepatienten um 1/3 höher war als das der Vergleichsgruppe. Der Wert war dabei abhängig von der Dauer der Dialysepflichtigkeit, blieb aber innerhalb einer Behandlungseinheit konstant. Haubitz M et al.³ konnten 1990 hingegen zeigen, dass es innerhalb von 24 Stunden nach einer Dialysesitzung zu einem signifikanten Anstieg des CRP- Wertes kommt. Pathologische CRP-Werte wurden ebenfalls für die Peritonealdialyse gemessen.^{4,5}

Erhöhte Serum CRP-Werte gelten als starke Prädiktoren für die kardiovaskuläre Mortalität.⁶ Menon et al.⁷ konnten 2005 zeigen, dass Patienten deren CRP-Werte $\geq 3,0$ mg/l lagen ein höheres Risiko hatten zu versterben, als Patienten deren CRP-Werte $< 3,0$ mg/l waren. CRP wirkte dabei als unabhängige Wirkungsvariable auf die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Es ist auch belegt, dass erhöhte CRP-Spiegel mit kardialer Hypertrophie assoziiert sind und damit zur kardialen Dysfunktion beitragen.⁸

Die Mechanismen, die zu diesen Pathologien führen, sind bislang noch nicht vollständig geklärt, aber es ist unbestritten, dass die Artherosklerose eine bedeutende Rolle dabei spielt.

So beschrieben Zimmermann et al.⁹ einen Zusammenhang zwischen den chronisch aktivierten Akut-Phase-Reaktionen und kardiovaskulären Ereignissen bei Hämodialyse (HD) Patienten. Die Autoren führten dies auf die Tatsache zurück, dass erhöhte CRP-Werte zum einen die beiden pro-atherosklerotisch wirkenden Faktoren Plasmafibrinogen und Serum Lipoprotein (a) (Lp(a)) steigern und zum anderen das anti-atherosklerotisch wirkende HDL vermindern.

Indem CRP an geschädigte Zellen bindet, aktiviert es das Komplement System und damit auch die Expression von Oberflächenrezeptoren und Adhäsionsmolekülen auf den Endothelzellen, den Entzündungszellen und den glatten Muskelzellen. Dadurch wird zunächst die Einwanderung von Schaumzellen und damit die Atherosklerose begünstigt.¹⁰ Zusammen mit Calcium konnte in vitro nachgewiesen werden, dass CRP eine Aggregation an low density Lipoprotein (LDL) und very low density Lipoprotein (VLDL) bewirkt.¹¹ Bhakdi et al.¹² konnten zeigen, dass enzymatisch abgebaute LDL-Partikel an CRP binden und zusammen mit diesem an artherosklerotische Läsionen anhaften. Darüber hinaus induziert CRP die Synthese von pro-inflammatorischen Zytokinen wie dem Interleukin 6 (IL-6), dem Interleukin 1 (IL-1) und dem Tumornekrosefaktor α (TNF- α), denen ebenfalls atherosklerotische Wirkung zugeschrieben werden. Möglicherweise hat CRP auch eine hemmende Wirkung auf die Stickstoff Synthetase, deren physiologische vasodilative Wirkung dadurch reduziert wird. Ein weiterer Pathomechanismus atherosklerotischer Vorgänge ist, dass CRP zu einer Hochregulierung der Synthese von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen in Endothelzellen, Monozyten und glatten Muskelzellen führt.¹³ Außerdem begünstigt CRP die Thromboseentstehung durch Aktivierung der Thromboplastin Produktion in Monozyten.¹⁴

In Abbildung 1 sind Faktoren der Entstehung der Atherosklerose dargestellt.

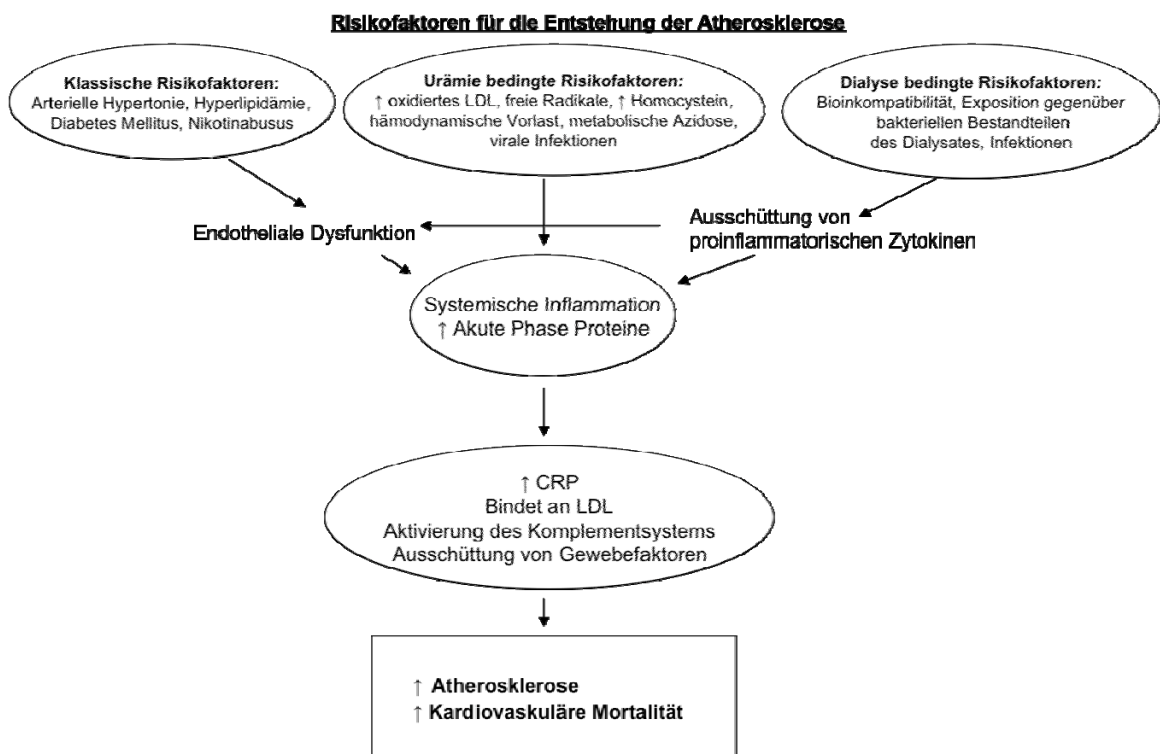


Abbildung 1: Faktoren für die Entstehung der Atherosklerose aus Arici and Walls¹

1.1.2 Funktion und Bedeutung von Albumin

Albumin, welches 50% des Gesamtproteins des Menschen darstellt, trägt wesentlich dazu bei, den kolloidosmotischen Druck aufrecht zu erhalten und bindet als Transportprotein freie Fettsäuren, zweiwertige Kationen, Steroidhormone, Bilirubin und Medikamente. Albumin gehört neben Präalbumin und Apolipoprotein A 1 (Apo A-1) zu den negativen Akut Phase Proteinen, die eine unspezifische Immunantwort darstellen. Dabei kommt es durch IL-6, das ebenfalls zu den Akut Phase Proteinen zählt, zu einer kompensatorischen Drosselung der Albuminsynthese zugunsten von positiven Akut Phase Proteinen.

Indem es die Konzentration von freiem Lysophosphatidylcholin, welches die Erythrozytenstruktur verändert, erhöht, hat Albumin Einfluss auf die Blutviskosität.¹⁵ Zum anderen spielt Albumin für die endotheliale Funktion eine Rolle, indem eine Hypoalbuminämie die Stickstoffmonoxid (NO) vermittelte Gefäßerweiterung vermindert.¹⁶

Albumin wird ausschließlich in der Leber synthetisiert, wo täglich zwischen 12 und 15 g produziert werden. Der Abbau erfolgt über das vaskuläre Endothel; die

Halbwertszeit liegt bei ca. 19 Tagen. 40-50% des Albumingehaltes befinden sich im plasmatischen Kompartiment, während sich der Rest auf den interstitiellen Raum verteilt. Die Serum-Albumin-Konzentration ist abhängig von multiplen Faktoren. So tragen beispielsweise eine mangelnde Proteinzufuhr, das Vorhandensein von Inflammation und ein Proteinverlust durch die Peritonealdialyse zu einem verminderten Albumingehalt im Körper bei.¹⁷

Der Abbau von Albumin, der über Nieren, Gastrointestinaltrakt und Leber erfolgt, wird mittels der fraktionellen Abbaurate (FAR) gemessen, die anhand der Elimination von Plasma Protein pro Zeiteinheit im vaskulären Kompartiment berechnet wird: ist die Konzentration von Albumin gesunken, so verlangsamt sich auch die FAR; steigt die Konzentration, so steigt auch die FAR an.

Die Albuminkonzentrationen nehmen mit zunehmendem Lebensalter bei beiden Geschlechtern ab: Referenzbereich bis 60. Lebensjahr (LJ) 3,5 – 5,3 g/dl, > 60. LJ 3,4 – 4,8 g/dl, > 70. LJ 3,3 – 4,7 g/dl, > 80. LJ 3,1 – 4,5 g/dl, > 90. LJ 3,0 – 4,5 g/dl.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz findet sich häufig eine Hypoalbuminämie. Gründe, die diesen Sachverhalt erklären könnten, wurden schon häufig diskutiert, sind aber noch nicht vollständig geklärt. Die Nierenerkrankung allein scheint nicht zu veränderten Synthese- und Abbaumechanismen zu führen. Man geht heute davon aus, dass hauptsächlich Inflamationsprozesse und Mangelernährung für die erniedrigten Albuminwerte verantwortlich sind.^{18, 19}

1.2 Spezielle Befundkonstellation bei Dialysepatienten hinsichtlich des Malnutrition-Inflamations-Syndroms

1.2.1 Chronische Inflammation bei Dialysepatienten

In zahlreichen Studien wurde die Ursache einer CRP Erhöhung und damit verbundener Inflammationszustände bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz und einer verminderten glomerulären Filtrationsrate (GFR) diskutiert. Mögliche Ursachen für die erhöhte Aktivität von Entzündungsprozessen bei diesem Patientenkollektiv könnten z.B. die unzureichende Clearance proinflammatorischer Zytokine sein. So sind in 40 bis 50 % der Fälle CRP und IL-6 bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz erhöht.¹ Pecoits-Filho R. et al. konnten zeigen, dass eine verminderte GFR mit einem Anstieg von Zytokinen einhergeht.²⁰

Ein Übermaß an oxidativen Radikalen und ein Mangel an Antioxidantien, wie z.B. Vitamin E/C, Karotine oder Selen, werden bedingt durch eine verschlechterte Qualität der Nahrungsaufnahme und erhöhten Verbrauch, so dass sie ihrerseits zu entzündlichen Prozessen beitragen. Durch folgende Begleitumstände der Häm- und Peritonealdialyse steigen die Entzündungsparameter zusätzlich an: bakterielle Kontamination des Dialysats, Bioinkompatibilität von Dialysemembranen, Rückfiltration bzw. Rückdiffusion von eliminationspflichtigen Bestandteilen, Shuntinfektionen sowie die Peritonitis bei Peritonealdialyse.²¹

1.2.2 Proteinmangelernährung bei Dialysepatienten

Die Proteinmangelernährung (PEM) kommt durch einen Proteinverlust des Körpers und/oder durch eine inadäquate Nahrungszufuhr zustande. Es konnte gezeigt werden, dass im Laufe einer chronischen Nierenerkrankung eine Hypoalbuminämie entsteht.²²

PEM, welche ein häufiges Problem bei Dialysepatienten darstellt, gilt als einer der möglichen Risikofaktoren für verminderte Lebensqualität sowie für eine erhöhte Rate an Morbidität und Mortalität.²¹

Die Proteinzufuhr für einen Patienten an der Hämodialyse sollte zwischen 1 bis 1,2 g/kg Körpergewicht (KG) pro Tag liegen. Eine signifikante Besserung der Hypoalbuminämie konnte jedoch weder beim Versuch der oralen Nahrungsergänzung²³ noch mittels der parenteralen Ernährung während der Dialyse²⁴ erreicht werden.

In der folgenden Tabelle sind einige der Ursachen aufgelistet, die zur PEM beitragen.

Inadäquate Nahrungsaufnahme	<ul style="list-style-type: none">- Anorexie* verursacht durch: urämische Toxine, beeinträchtigte gastro-intestinale Motilität, Entzündungen ohne/mit Begleiterkrankungen*, psychische Erkrankungen- Diätetische Restriktionen: vorgeschriebene niedrige Kalium und Phosphat Zufuhr, soziale Einschränkungen (Armut, mangelndes Wissen über Ernährung),- Einschränkungen bis Unvermögen der Speisezubereitung
-----------------------------	---

Verlust von Mineralien und Nährstoffen während der Dialyse	Verlust der Mineralien und Nährstoffe durch Filtration ins Hämodialysat oder Peritonealdialysat
Hyperkatabolismus bedingt durch Begleiterkrankungen	Kardiologische Erkrankungen*, Diabetes Mellitus, Infektionen/Sepsis*, u.a. Komorbiditäten
Hyperkatabolismus bedingt durch Dialyse	Negative Protein- und Energie- Bilanzierung
Endokrinologische Störungen	Insulinresistenz, growth factor und/oder IGF-1 Resistenz, erhöhte Glukagon Sensibilität bzw. Werte, Hyperparathyroidismus, u.a.
Metabolische Azidose	
Renale Anämie	

* können auch mit Inflammation assoziiert sein

Tabelle 1: Faktoren, die zur PEM führen. Aus Kalantar-Zadeh K. et al.²⁵

Eine Studie von Qureshi et al.²⁶ zeigte, dass 65% der Hämodialysepatienten mangelernährt sind. Alle diese Patienten haben ein höheres Alter und niedrigere Serumalbuminwerte, Plasma Insulin-like-growth Faktor 1 (p-IGF-1) und Serumkreatininwerte als Patienten mit einem gesunden Ernährungszustand (gemessen nach dem SGNA – „subjective global nutrition assessment“). Qureshi et al. konnten zudem belegen, dass Anzeichen von Mangelernährung häufiger bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) auftreten als bei gesunden Kontrollgruppen und, dass die Malnutrition einen hohen prädiktiven Wert für die Gesamtmortalität hat.²⁷

1.2.3 Malnutritions-Inflammations-Atherosklerose Syndrom (MIA-Syndrom) bei Dialysepatienten

Das Malnutritions-Inflammations-Komplex Syndrom (MICS), auch Malnutritions-Inflammations-Atherosklerose Syndrom (MIA Syndrom) genannt, beschreibt den Zustand, dass bei der Mehrzahl der Dialysepatienten sowohl ein Proteinmangel als auch entzündliche Prozesse vorliegen und eine starke Korrelation zu atherosklerotischen Vorgängen besteht.^{28, 29} Die zugrundeliegenden Mechanismen sind aufgrund der Vielzahl von Variablen und deren komplexen Interaktionen noch nicht im Einzelnen verstanden.

Zahlreiche Studien konnten aufzeigen, dass Serum CRP-Werte negativ mit Serum Albumin Werten korrelieren.^{30, 31, 32} Tabelle 1 zeigt einige der möglichen Ur-

1 Einleitung

sachen für die Malnutrition und Inflammation auf. Beispielsweise beeinflussen proinflammatorische Zytokine den Ernährungszustand nachteilig, indem sie die Albuminsynthese hemmen und zu einer Proteinolyse in den Muskelzellen führen. Als Folge erhöhen sie den Energieverbrauch und wirken appetithemmend.³³

In Abbildung 2 sind Ursachen und Konsequenzen des MICS Syndroms genannt.

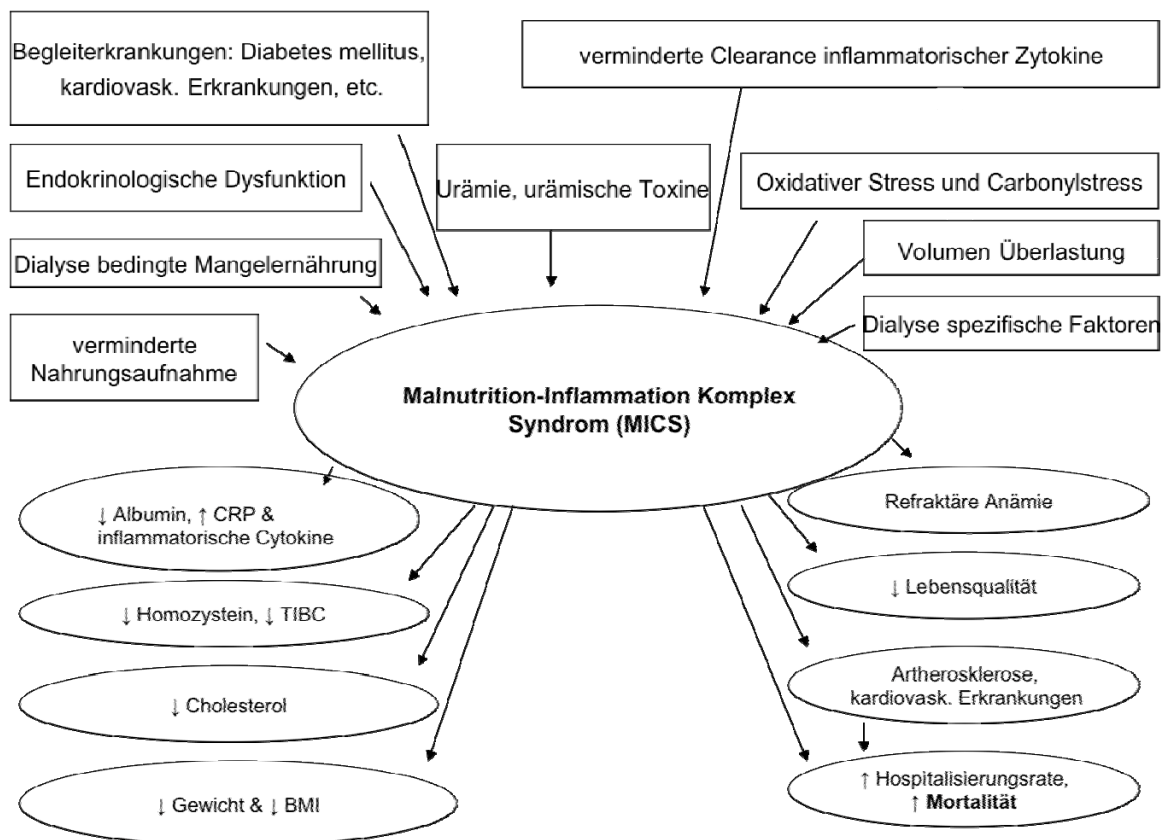


Abbildung 2: Ursachen und Folgeerscheinungen des MICS.Syndroms aus Kalantar-Zadeh K. et al.²¹

1.3 Wirkmechanismus von Statinen

Statine haben vor allem wegen ihrer cholesterinsenkenden Wirkung eine große Bedeutung. Zusätzlich haben sie immunmodulatorische und pleiotrope Effekte. Es konnte nachgewiesen werden, dass Statine in der Normalbevölkerung über antiinflammatorische Wirkmechanismen auch in Abwesenheit einer Hyperlipidämie zu einer Senkung der CRP Konzentration beitragen können.³⁴

1.3.1 Cholesterinsenkende Wirkung von Statinen

Durch Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Reduktase Coenzym A (HMG-CO A) kommt es zu einer zellulären Inhibition der Cholesterin Synthese. Aus kompensatorischen Gründen und zur Wiederherstellung der Cholesterin Homöostase, nehmen die LDL Rezeptoren auf den Zellen, vor allem in Hepatozyten, zu. Die Folge ist eine erhöhte LDL Aufnahme aus dem Plasma in die Zellen. LDL gilt als der Haupttransporter des extrazellulären Cholesterins und trägt wesentlich zur Entstehung der Atherosklerose bei. Durch den beschriebenen Mechanismus kommt es zu einem Absinken des zirkulierenden Plasma LDL. Damit wird sowohl der Gefäßverkalkung entgegengewirkt als auch die Regression von vorbestehenden atherosklerotischen Läsionen gefördert.

1.3.2 Immunmodulatorische und pleiotrope Wirkung

Statine können immunologische Reaktionen beeinflussen, indem sie in Prozesse am Intimaaufbau, der Differenzierung, der Proliferation und der sekretorischen Aktivität immunologischer Zellen (Makrophagen, Monozyten und T-Zellen) eingreifen. Diese Effekte beruhen zum einen auf einem verminderten Cholesteringehalt im Plasma mit den damit verminderten endothelialen Läsionen. Zum anderen greifen Statine durch Hemmung der Expression des Haupt-Histokompatibilitätsantigen der Klasse II (MHC-II) auf immunologischen Zellen in das Geschehen ein. Normalerweise kommt es durch die an den MHC-II Komplex gebundenen Antigen präsentierenden Zellen zu einer Aktivierung der T-Helferzellen (Th-Zellen), die proinflammatorisch wirksam sind.

Ein anderer immunmodulatorischer Wirkmechanismus beruht auf der selektiven Blockierung von $\beta 2$ Integrin, das zu einer Hemmung des Leukozyten Funktions-Antigen 1 (LFA-1) führt. LFA-1 wird auch als CD11a /CD18 bezeichnet und wird auf der Leukozyten Oberfläche exprimiert. Bei Aktivierung bindet es an das interzelluläre Adhäsionsmolekül I (ICAM-I). Neben der Leukozyten Adhäsion und der Extravasation ist es auch ein Stimulator für die T-Zellen. Statine binden an LFA-1 und können dadurch die Stimulation der Lymphozyten verhindern. Durch Hemmung der Mevalonat Synthese können Statine zelluläre Funktionen, wie die Genexpression, die Zellproliferation oder den programmierten Zelltod beeinflussen. Diese Mechanismen werden unter dem Begriff „pleiotrope Effekte der Statine“ zusammengefasst.³⁵

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Im Jahr 2007 litten weltweit 246 Millionen Menschen an Diabetes Mellitus. Bis zum Jahr 2025 wird mit einem weltweiten Anstieg auf 380 Millionen mit diesem Krankheitsbild gerechnet.³⁶

Laut des deutschen QuaSi Nierenberichtes von 2006/2007 war das Hauptleiden, das zum endgültigen Nierenversagen und damit zur Dialysepflicht führte, mit 28 Prozent der Diabetes Mellitus Typ 1 und 2.

Trotz allen bisherigen medizintechnischen Innovationen und einer verbesserten Patientenversorgung beträgt die jährliche Sterblichkeit bei Patienten mit Dialysebehandlung bei terminaler Niereninsuffizienz und Diabetes noch immer zwischen 10 und 22 Prozent.³⁷ Haupttodesursache sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen, denen vor allem atherosklerotische Gefäßveränderungen zugrunde liegen. Als Risikofaktoren dafür sind in den letzten Jahren vor allem die Inflammation und die Malnutrition ins medizinische Interesse gerückt. Dies ist in zahlreichen Studien untersucht worden.^{21, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44}

„Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie“ (4D Studie), eine prospektive randomisierte Untersuchung, vereint ein bislang einzigartiges Patientenkollektiv von 1255 Patienten, das ein hohes atherosklerotisches Risikoprofil bei bestehendem Diabetes Mellitus Typ 2 und terminaler Niereninsuffizienz aufweist. Darin wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Atorvastatin bei hämodialysepflichtigen Typ 2 Diabetikern untersucht.⁴⁵

1 Einleitung

In dieser Arbeit wird die Datenbank der 4D Studie genutzt, um folgende Punkte bei diesem Hochrisikokollektiv zu untersuchen:

1. Ist CRP als ein Parameter der Inflammation ein Risikofaktor für die Mortalität und den primären Endpunkt?
2. Ist Albumin als ein Parameter der Malnutrition ein Risikofaktor für die Mortalität und den primären Endpunkt?
3. Hat Atorvastatin einen Effekt auf CRP und Albumin?
4. Hat Atorvastatin einen Effekt auf den primären Endpunkt oder die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit unterschiedlichen Graden der Inflammation?

2 Methodik

2.1 4D Studie

2.1.1 Design

In der multizentrischen, randomisierten, doppel-blinden, placebokontrollierten Studie wurde bei 1255 Hämodialysepatienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus der Nutzen und das Risiko einer Therapie mit 20 mg/d Atorvastatin, einem HMG - Co A Reduktasehemmer, untersucht.

Zwischen März 1998 und Oktober 2002 wurden aus 178 deutschen Dialysezentren Patienten ausgewählt, die nach vier Wochen in zwei Gruppen randomisiert wurden: die einen erhielten 20 mg Atorvastatin pro Tag (n = 619), die anderen ein vergleichbares Placebo (n = 636). Vier Wochen vor Randomisierung waren alle lipidsenkenden Therapien bei der Gesamtzahl der Patienten gegen ein Placebo ausgetauscht worden.

Weitere Studienvisiten erfolgten vier Wochen nach Studienbeginn und dann alle sechs Monate. Jede dieser Visiten beinhaltete bis März 2004 Anamnese, Vitalparametererhebung, Blutentnahmen, EKG und Dokumentation von primären Endpunkten und unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen.

Visiten		
Visite 1	4 Wochen	vor Randomisierung
Visite 2	2 Wochen	
Visite 3	1 Woche	
Visite 4	keine Blutentnahme	Randomisierung
Visite 5	4 Wochen	nach Randomisierung
Visite 6	6 Monate	
Visite 7	12 Monate	
Folgevisiten im Abstand von 6 Monaten		

Tabelle 2: Abfolge der einzelnen Visiten.

Im Falle eines Absinkens des LDL-Cholesterin unter 50 mg/dl in der Atorvastatin Gruppe, wurde die Dosierung auf 10 mg/d reduziert. Um den Doppelblind Versuch zu wahren, wurde dasselbe auch bei Patienten in der Placebo Gruppe gemacht.

Nachdem ein Patient einen primären Endpunkt erreicht hatte, wurde die Studienmedikation abgesetzt und es lag im Ermessen des Prüfarztes, den Patienten mit Verum zu behandeln.

Das Studienprotokoll wurde deutschlandweit von allen beteiligten Ethikkommissionen geprüft und genehmigt. Die Patienten wurden über alle Risiken der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Die Studie wurde von Wissenschaftlern geplant, initiiert, designt und durchgeführt („investigator driven study“).

2.1.2 Patienten

2.1.2.1 Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren ein bekannter Diabetes Mellitus Typ 2, ein Lebensalter zwischen 18 und 80 Jahren und eine nicht länger als 24 Monate bestehende Dialysepflichtigkeit.

2.1.2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren ein LDL-Cholesterin von weniger als 80 mg/dl (2,1 mmol/l) oder größer als 190 mg/dl (11,3 mmol/l), ein Nüchtern-Triglyceridwert von mehr als 1000 mg/dl, Leberfunktionswerte (GOT, GPT), die dreifach über der oberen Norm lagen, Hepatitis B, HIV und Hepatitis C, Cholestase oder symptomatische Gallensteinleiden, hämatologische Erkrankungen oder Systemerkrankungen, die nicht durch die terminale Niereninsuffizienz bedingt waren, ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der letzten drei Monate vor Studienbeginn (d.h. koronararterieller Bypass (CABG), perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), Thrombendarterektomie der Carotiden, dekompensierte Herzinsuffizienz, Herzinfarkte, erfolglose Nierentransplantationen und therapieresistenter Hypertonus (systolischer Blutdruckwert größer als 200 mmHg oder diastolischer Blutdruckwert größer als 110 mmHg), bekannte Myopathie, prämenopausale Frauen ohne wirksame Kontrazeption, Patienten mit einer antiepileptischen Therapie, bekannte Medikamentenunverträglichkeit, gastrointestinale Erkrankungen

einschließlich der chronischen Pankreatitis und Malabsorption, bekannter Alkohol- und Drogenabusus (≥ 3 alkoholische Getränke pro Tag, 1 Getränk = 45 mL mit 45 % Alkoholgehalt) sowie die Teilnahme an einer anderen Studie mit Einnahme von Studienmedikation innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn.

2.1.3 Definition der Endpunkte

2.1.3.1 Definition des primären Endpunktes

Als primärer Endpunkt wurde eines der folgenden Ereignisse gewertet: kardialer Tod (tödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Tod durch Herzinsuffizienz, Tod infolge eines diagnostischen oder therapeutischen Eingriffs wegen einer bestehenden koronaren Herzkrankheit, Tod durch andere Herzerkrankungen), nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall.

2.1.3.1.1 Definition „Myokardinfarkt“

Die Diagnose Myokardinfarkt wurde gestellt, wenn zwei der drei folgenden Kriterien zutraten: typische Symptomatik, erhöhte kardiale Enzyme und elektrokardiographische Veränderungen. Ein EKG, das einen stillen Herzinfarkt zeigte, wurde ebenfalls als ein primärer Endpunkt gewertet. Ein Ruhe-EKG wurde alle sechs Monate durchgeführt und von unabhängigen Kardiologen gemäß dem Minnesota Klassifikationssystem ausgewertet.

2.1.3.1.2 Definition „kardialer Tod“

Die Diagnose kardialer Tod wurde gestellt bei einem tödlich verlaufenden Herzinfarkt (Eintritt des Todes innerhalb von 28 Tagen nach dem Myokardinfarkt), bei einem plötzlichen Herztod, Tod aufgrund einer Herzinsuffizienz, Tod während oder innerhalb von 28 Tagen nach einer Koronarintervention bei koronararterieller Erkrankung und allen anderen Todesursachen, die durch eine koronare Herzkrankheit bedingt sind.

2.1.3.1.3 Definition „plötzlicher Herztod“

Die Diagnose plötzlicher Herztod wurde gestellt, wenn ein Patient auf ungeklärte Weise verstarb und dabei ein Kalium von kleiner 7,5 mmol/L seit den letzten drei Hämodialysesitzungen hatte.

2.1.3.1.4 Definition „Schlaganfall“

Der Schlaganfall wurde als neurologisches Defizit definiert, das länger als 24 Stunden anhielt. Computertomographisch oder Magnetresonanz gesteuerte Aufnahmen wurden empfohlen und wurden, ausgenommen von 16 Fällen, durchgeführt.

2.1.3.2 Definition der sonstigen sekundären Endpunkte

Unter den sekundären Endpunkten wurden Todesfälle jeglicher Art und kombinierte kardiovaskuläre oder kombinierte zerebrovaskuläre Erkrankungen zusammengefasst, die in Tabelle 3 aufgelistet sind.

kardiovaskuläres Ereignis:	<ul style="list-style-type: none"> - Tödliches kardiovaskuläres Ereignis - Tödlicher Myokardinfarkt - Plötzlicher Herztod - Koronarer Bypass (Coronary artery bypass grafting-CABG) - perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), und - andere Interventionen bei koronarer Herzkrankheit (KHK)
Zerebrovaskuläre Ereignisse:	<ul style="list-style-type: none"> - Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch, nicht klassifizierbar) - transitorisch ischämische Attacke (TIA) - prolongiertes reversibles neurologisches ischämisches Defizit (PRINT)
Todesfälle, deren Ursache nicht kardiologischer oder zerebrovaskulärer Genese war:	<ul style="list-style-type: none"> - tödliche Infektionskrankheit - tödliche Krebserkrankung - pulmonal-arterielle Verschlüsse - und andere

Tabelle 3: Definition der Sekundären Endpunkte. Eigene Darstellung aus Wanner C. et al.⁴⁵

2.1.3.3 Datenerhebung

Die Informationen über Alter, Geschlecht und Raucherstatus wurden in Interviews eingeholt. Der Raucherstatus wurde in drei Gruppen eingeteilt: kein Raucher, ehemaliger Raucher und aktueller Raucher.

Die Daten über Komorbiditäten, wie die koronare Herzkrankheit, die Herzinsuffizienz (nach der New York Heart Association, NYHA), die peripher arterielle Verschlusskrankheit, der Schlaganfall, die arterio-venöse Fisteln oder die Dauer der Dialysepflichtigkeit und der Diabetesanamnese stammten von den betreuenden Nephrologen.

Der Blutdruck wurde im Sitzen gemessen. Während die Größe nur vor der Dialysesitzung gemessen wurde, wurde das Gewicht vor und nach der Dialyse bestimmt, um daraus das Ultrafiltrationsvolumen zu berechnen.

Der BMI wurde berechnet aus Gewicht (in Kilogramm) geteilt durch Größe (in Metern) zum Quadrat.

2.2 Blutproben

CRP und Albumin wurden aus Blutproben bestimmt, die bei Visite 3 (eine Woche vor Randomisierung) und Visite 6 (sechs Monate nach Randomisierung) entnommen wurden. Falls aus Visite 6 keine Probe vorhanden war ($n = 20$), wurde auf Proben aus nachfolgenden Visiten ausgewichen: Visite 7 ($n = 19$) und Visite 11 ($n = 1$). Einer dieser 20 Patienten erlitt vor der 7. Visite einen nicht tödlichen Schlaganfall und wurde deshalb aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Blutentnahmen erfolgten vor der jeweiligen Dialysesitzung und vor der Gabe von Heparin und weiteren Medikamenten.

Die Proben wurden bei -80 C gelagert, im Wasserbad aufgetaut und auf Eis in Messröhrchen pipettiert. 20 Proben waren von geringerer Qualität, da sie bei Raumtemperatur und nicht wie die anderen Proben im Wasserbad aufgetaut und auf Eis pipettiert wurden. CRP und Albumin wurden im Zentrallabor der Medizinischen Universität Freiburg gemessen.

2.3 Messmethodik

2.3.1 Messmethodik von high-sensitive (hs-)CRP

Hs-CRP wurde mittels des immunologischen Trübungstest Tina-quant CRP (Latex) HS der Hoffmann-La Roche AG (Roche) gemessen. Dieser Test dient zur quantitativen in vitro Bestimmung von CRP in Humanserum und -plasma. Die Testung beruht auf dem Prinzip der immunologischen Agglutination, bei dem durch Zugabe von Latex die Reaktion verstärkt wird und damit die Nachweisempfindlichkeit von 3 - 5 mg/L bei herkömmlichen Verfahren auf 0,1 bis 0,3 mg/L steigt.

Durch Zugabe von Tris(hydroxymethyl)-aminomethan (16 mmol/l, ph 7,4; Konservierungsmittel) und mit monoklonalem Anti-CRP-Antikörper-Komplexen der Maus beschichteten Latex-Mikropartikeln zur Probe wird die Reaktion ausgelöst: Die an die Latex-Mikropartikel gebundenen Anti-CRP-Antikörper reagieren mit dem Antigen aus der Probe unter Bildung eines Antigen/Antikörper Komplexes. Dieser wird turbidimetrisch gemessen. Der Messbereich liegt zwischen 0,1 und 20 mg/l (0,0001 - 0,02 g/l; 0,95 - 190 nmol/l). Bei höheren CRP Konzentrationen werden die Proben manuell mit NaCl (0,9 %) oder CRP freiem Serum verdünnt. Das Ergebnis ist dann mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor zu multiplizieren.⁴⁶ Der Variationskoeffizient, das heißt die relative Standardabweichung vom Mittelwert, war in der Placebo Gruppe in Quartile 1 $10,99 \pm 17,7$ mg/l und in Quartile 3 12,4 mg/L; in der Atorvastatin Gruppe betrug die Standardabweichung in Quartile 1 $10,91 \pm 20,4$ mg/L und in Quartile 3 $\pm 12,45$ mg/L.

2.3.2 Messmethodik von Albumin

Die quantitative Bestimmung von Albumin erfolgte mittels des „Alb plus“-Testes von Roche, der zur quantitativen Bestimmung von Albumin in Humanserum und -plasma dient. In zwei Schritten wird zuerst Citratpuffer, bestehend aus 95 mmol/l, ph 4,1 und Konservierungsmittel, dann ein Substrat, bestehend aus 95 mmol/l, ph 4,1, Bromcresolgrün 0,66 mmol/l und Konservierungsmittel, zur Probe hinzugegeben. Bei einem ph-Wert von 4,1 weist Albumin einen ausreichenden kationischen Charakter auf, um eine Bindung mit dem Anionenfarbstoff Bromcresolgrün (BCG) eingehen zu können. Es entsteht ein Albumin-BCG-Komplex, der

2 Methodik

direkt proportional zur Albuminkonzentration ist und photometrisch gemessen werden kann.⁴⁷

2.4 Angewandte statistische Methoden

Anhand von CRP und Albumin Werten erfolgte eine Einteilung in Quartile. Mittels eines linearen Modells für kontinuierliche und einer logarithmischen Regressionsanalyse für kategorisierte Variablen wurde nach Unterschieden zwischen diesen vier Gruppen gesucht.

Der Wilcoxon Vorzeichen Rangsummentest wurde benutzt, um die Ausgangswerte von CRP und Albumin mit den Verlaufswerten in der jeweiligen Behandlungsgruppe (Atorvastatin versus Plazebo) zu vergleichen.

Kaplan-Meier-Kurven wurden für die kumulative Inzidenz aller Endpunkte erstellt. Die Cox Regressionsanalyse diente zur Abschätzung des relativen Risikos (RR) und des korrespondierenden 95 % Konfidenzintervalls (KI). Damit wurden verschiedene Berechnungen gemacht:

1. Die Assoziation zwischen dem baseline CRP (logarithmisiert) und dem primären Endpunkt bzw. der Gesamtsterblichkeit. Das erste Quartil diente als Referenzquartil.
2. Die Assoziation zwischen dem Mittelwert aus dem baseline und postbaseline CRP (kontinuierliche und kategorisierte Variable) bzw. der Änderung der CRP Werte (postbaseline/baseline CRP) über die Zeit und dem primärem Endpunkt bzw. der Gesamtsterblichkeit. Das erste Quartil diente als Referenzquartil.
3. Berechnung des Nutzens einer Atorvastatinbehandlung für den primären Endpunkt und die Sterblichkeit innerhalb von Subgruppen von Patienten (CRP und Albumin Quartilen).

Folgende Variablen gingen in die Cox Regressionsanalyse mit ein: Geschlecht, Alter, Atorvastatin Behandlung (Modell 1 und 2), Phosphat, Low Density Lipoprotein (LDL), Hämoglobin (Hb), glykiertes Hämoglobin (HbA1c), Nikotinabusus, systolischer und diastolischer Blutdruck, Body Mass Index (BMI in kg/m^2), Ultrafiltrationsvolumen, Dauer der Dialyse (Stunden/Woche), arterio-venöse Fisteln, Anamnese mit Schlaganfall oder TIA, koronararterielle Erkrankungen (Myokardinfarkt (MI), koronare Bypass Operation, perkutane Intervention an den Koronarien (PTCA) und angiographisch dokumentierte koronararterielle Erkrankungen (CABG)), peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz (überwiegend NYHA II).

Diese Variablen gingen schrittweise in die Analyse mit ein. Die Variablen mit dem größten Chi^2 wurden separat für jeden Endpunkt als erste geprüft. Die Variablen, deren p-Wert $\leq 0,25$ war, gingen in die Analyse ein und verblieben im Modell, wenn ihr p-Wert $\leq 0,15$ war. In der linearen Analyse galt ein p-Wert als signifikant, wenn er $\leq 0,05$ war. Die p-Wert Berechnung erfolgte zweiseitig. Die Analyse wurde mit SAS, Version 8,2, durchgeführt.

3 Ergebnisse

Von den an der Studie teilnehmenden insgesamt 1255 Patienten waren von 1249 Patienten ein baseline CRP (633 aus der Placebo Gruppe, 616 aus der Atorvastatin Gruppe), von 1204 ein post-baseline CRP (605 aus der Placebo Gruppe, 599 aus der Atorvastatin Gruppe) und von 1202 Patienten waren beide Werte vorhanden und standen für die Analyse zur Verfügung. Der post-baseline Wert wurde im Mittel 182 Tage nach dem baseline Wert entnommen.

Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug in der Atorvastatingruppe 3,96 Jahre (Median 4,0 Jahre) und in der Placebo Gruppe 3,91 Jahre (Median 4,08 Jahre). Innerhalb dieser Zeit erlitten 465 Patienten einen primären Endpunkt (kardiovaskuläres Ereignis CVE, kardialer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall). Davon entfielen 99 Ereignisse auf einen Schlaganfall und 200 auf einen tödlichen oder nicht tödlichen Herzinfarkt. Insgesamt verstarben 612 Patienten, von denen 160 einen plötzlichen Herztod erlitten.

3.1 Patientencharakteristika

Die 1255 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 zeigten bei Studienbeginn die folgenden Patientencharakteristika: sie waren in einem Alter zwischen 18 und 80 Jahren und sie waren nicht länger als 2 Jahre an der Hämodialyse. Ausschlusskriterien waren ein LDL-Cholesterin unter 80 mg/dl und größer 190 mg/, ein Triglycerid Wert größer als 1000 mg/dl, Leberenzyme oberhalb des Normwertes (nach 3 facher Messung) oder entsprechend einer symptomatischen hepatobiliären Cholestase, hämatopoetische Erkrankungen, Systemerkrankungen, welche nicht auf eine terminale Niereinsuffizienz zurückzuführen waren, Angiographien mit Intervention in der Vorgeschichte, chronische Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn, frustrane Nierentransplantation und eine therapierefraktäre Hypertonie (systolischer Blutdruck größer 200 mmHg oder diastolischer Blutdruck größer 110 mmHg).

In Tabelle 4 sind die Patientencharakteristika entsprechend der Quartilen des baseline CRP aufgelistet.

3 Ergebnisse

hs-CRP	Quartil 1 ≤ 2,3 mg/L, n = 316	Quartil 2 > 2,3 bis ≤ 5 mg/L, n = 310	Quartil 3 > 5 bis ≤ 12,4 mg/L, n = 312	Quartil 4 > 12,4 mg/L, n = 311	p-Wert
Alter (in Jahren)	66,4 ± 8,1	65,6 ± 8,2	65,9 ± 8,1	64,8 ± 8,6	0,270
Geschlecht (weiblich/ männlich)	155/161	177/133	160/152	180/131	0,169
Ex Raucher	36 (114)	40 (123)	38 (119)	48 (149)	0,089
BMI (kg/m ²)	26,6 ± 4,5	27,5 ± 4,7	28,1 ± 5,1	28,0 ± 4,9	< 0,001
systolischer Blutdruck (mmHg)	146 ± 23	148 ± 22	145 ± 21	143 ± 21	0,012
diastolischer Blutdruck (mmHg)	76 ± 11	77 ± 11	75 ± 11	75 ± 11	0,139
Ultrafiltrationsvolumen ^a	2,21 ± 1,17	2,12 ± 1,12	2,30 ± 1,19	2,38 ± 1,30	0,066
Arteriovenöse Fistel (% (n))	95 (301)	95 (294)	93 (288)	90 (281)	0,029
Dauer der Dialyse- pflichtigkeit (Monate)	8,2 ± 6,6	8,1 ± 6,8	8,3 ± 7,1	8,4 ± 7,1	0,972
Zustand nach ^b					
- Arrhythmie (% (n))	17 (53)	17 (54)	18 (56)	23 (71)	0,088
- Myokardinfarkt, CABG ^c , PCI ^d oder CHD ^e (% (n))	30 (96)	30 (93)	26 (81)	31 (95)	0,564
- Herzinsuffizienz ^f (% (n))	31 (97)	36 (111)	36 (113)	39 (120)	0,088
- Schlaganfall oder TIA ^g (% (n))	16 (52)	18 (56)	19 (58)	18 (56)	0,902
- periphere arterielle Verschlusskrank- heit (% (n))	39 (122)	42 (130)	46 (142)	52 (161)	0,010
Hämoglobin (g/100ml)	11,0 ± 1,3	11,1 ± 1,4	10,9 ± 1,3	10,6 ± 1,3	< 0,001
HbA1c (%)	6,57 ± 1,21	6,68 ± 1,29	6,74 ± 1,19	6,90 ± 1,32	0,011
Phosphat (mg/L)	6,06 ± 1,56	5,91 ± 1,52	5,95 ± 1,57	6,21 ± 1,77	0,127
Albumin (g/100 ml)	3,89 ± 0,28	3,87 ± 0,27	3,80 ± 0,31	3,72 ± 0,32	< 0,001
LDL-Cholesterin (mg/100ml)	126 ± 28	128 ± 31	126 ± 29	122 ± 31	0,057
CRP (mg/L) (Median (25. und 75. Perzenti- le)	1,3 (0,9 -1,7)	3,5 (2,9 - 4,2)	7,5 (6,1 - 9,6)	22,6 (16 - 34,9)	---

3 Ergebnisse

Tabelle 4: Baseline Patientencharakteristika anhand von Quartilen des baseline CRP ($\leq 2,3$, $>2,3$ bis 5, > 5 bis 12,4 und $> 12,4$ mg/L).

In Tabelle 4 wurden p-Werte aus einem linearen Model für die kontinuierlichen Variablen und aus einer logarithmischen Regression für die kategorisierten Variablen (in beide Verfahren wurden die Variablen nach Alter und Geschlecht adjustiert) gebildet. Diese p-Werte dienten dazu, zwischen den baseline CRP Quartilen Vergleiche machen zu können (^a Das Ultrafiltrationsvolumen wurde berechnet aus dem Körpergewicht vor und nach Dialyse bei Randomisierung; ^b Erkrankungen und Interventionen schließen sich nicht gegenseitig aus; ^c koronararterielle Bypass Operation; ^d perkutane Koronarintervention; ^e koronare Herzkrankheit, dokumentiert durch Koronarangiographie; ^f vorwiegend Stadium II der New York Heart Association; ^g transiente ischämische Attacke; ^h glykiertes Hämoglobin).

3.2 Wirkung von Atorvastatin auf hs-CRP

Der Median des baseline hs-CRP lag bei 5,0 mg/L und unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,170$, Placebo Gruppe: Quartil 1: 2,5 mg/L, Median: 5,5 mg/L, Mittel: $10,99 \pm 17,7$ mg/L, Quartil 3: 12,4 mg/L; Atorvastatin Gruppe: Quartil 1: 2,2 mg/L, Median: 4,6 mg/L, Mittel $10,91 \pm 20,4$ mg/L, Quartile 3: 12,45 mg/L)

Während der Studie blieb der CRP Spiegel der Atorvastatin Gruppe konstant ($p = 0,706$), während er in der Placebo Gruppe anstieg ($p = 0,001$). Tabelle 5 gibt die Änderungen in den Quartilen 1 und 3 wieder. Das post-baseline hs-CRP war in der Atorvastatin Gruppe weniger hoch ($p = 0,002$, Median: 4,4 mg/L), als in der Placebo Gruppe ($p = 0,012$, Median: 6,0 mg/L).

	Atorvastatin Gruppe		Placebo Gruppe	
	Änderung vom baseline hs-CRP nach 6 Monaten (in mg/L)	Änderung des Median (in mg/L)	Änderung vom baseline hs-CRP nach 6 Monaten (in mg/L)	Änderung des Median (in mg/L)
Quartil 1	- 3,1	- 0,2	- 2,7	+ 0,4
Quartil 3	+ 2,9		+ 4,9	

Tabelle 5: Änderung des hs-CRP innerhalb der ersten 6 Monate Studiendauer in der Atorvastatin und in der Placebo Gruppe.

3.3 Assoziation zwischen dem baseline hs-CRP und dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität

Für die Analyse wurden die hs-CRP Werte in Quartile unterteilt, die in Tabelle 6 definiert sind.

Quartil 1 (Referenz Quartil)	hs-CRP Werte \leq 2,3 mg/L
Quartil 2	hs-CRP Werte von $>$ 2,3 bis \leq 5 mg/L.
Quartil 3	hs-CRP Werte von $>$ 5 bis \leq 12,4 mg/L
Quartil 4	hs-CRP Werte $>$ 12,4 mg/L

Tabelle 6: Einteilung des sensitiven hs-CRP in Quartile.

3.3.1 Geschätzte kumulative Inzidenzrate

Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines primären Endpunktes oder eines Todesfalls, gemessen als kumulative Inzidenzrate, wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum bestimmt und nach jeweils einem Jahr berechnet.

In Tabelle 7 sind die Daten in Form der Ereigniszahl, der kumulativen Inzidenzrate und des Konfidenzintervalls dargestellt.

3 Ergebnisse

Baseline hs-CRP		1.Quartil ≤ 2,3 mg/L	2.Quartil > 2,3 bis ≤ 5 mg/L	3.Quartil > 5 bis ≤ 12,4 mg/L	4.Quartil > 12,4 mg/L
Primärer Endpunkt	Anzahl der Ereignisse während der Studie (n)	107	106	127	115
	Kaplan Meier Schät- zung, Kumulative Rate	0,45	0,48	0,57	0,58
	Kaplan Meier Schät- zung (95 % KI)	0,38 - 0,53	0,34 - 0,56	0,49 - 0,65	0,49 - 0,68
Gesamt- mortalität	Anzahl der Ereignisse während der Studie (n)	116	143	152	186
	Kaplan Meier Schät- zung, Kumulative Rate	0,46	0,61	0,63	0,74
	Kaplan Meier Schät- zung (95 % KI)	0,39 - 0,53	0,54 - 0,69	0,56 - 0,70	0,67 - 0,80

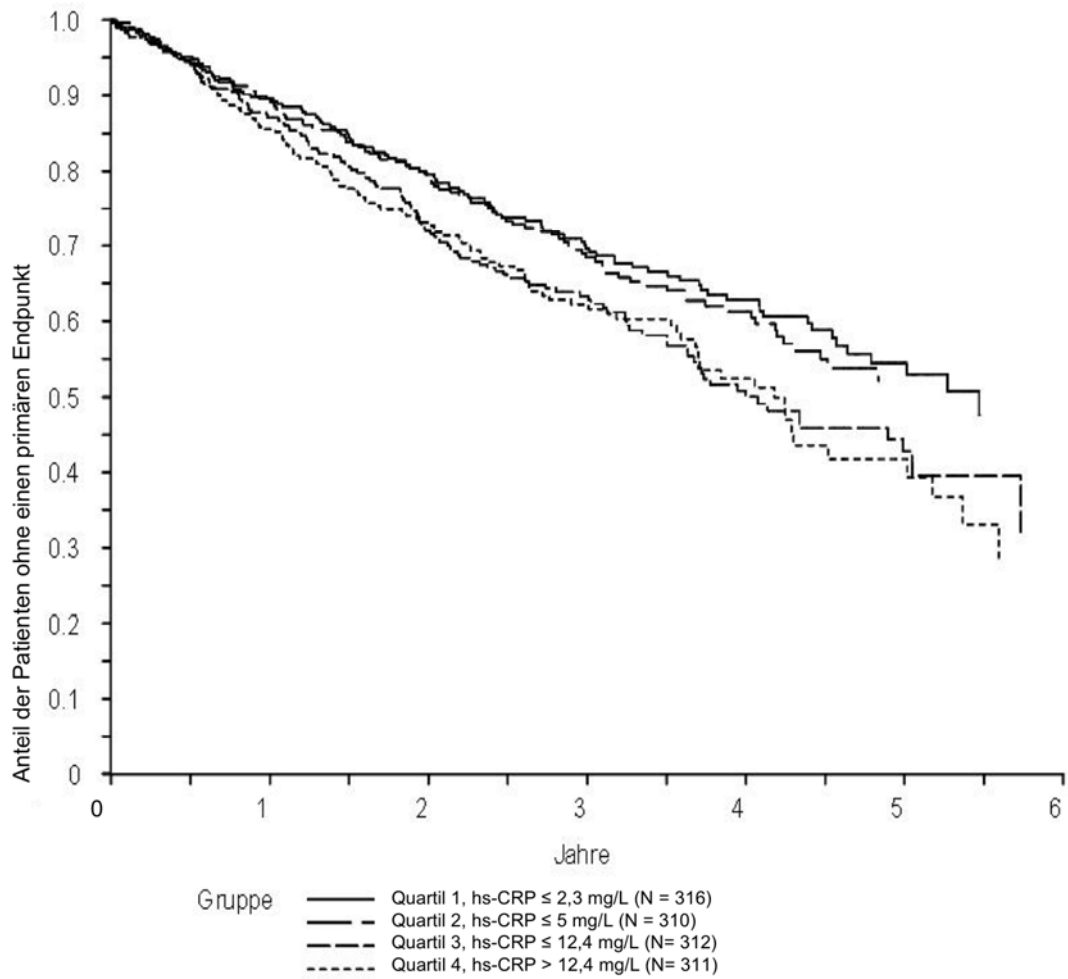
Tabelle 7: Kaplan Meier Risikoschätzung für den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität bis zum vollendeten 5. Studienjahr entsprechend der Quartile des baseline hs-CRP.

Aus diesen Daten lässt sich ablesen, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis sowohl für den primären Endpunkt als auch für die Gesamtmortalität in Quartil 4 am größten war.

Grafik 1 und 2 veranschaulichen die Daten. Aus Grafik 1 wird dabei ersichtlich, dass das relative Risiko einen primären Endpunkt zu erreichen, sehr ähnlich in den Quartilen 1 und 2 und sehr ähnlich in den Quartilen 3 und 4 ist. Patienten deren hs-CRP zwischen ≤ 2,3 mg/L und ≤ 5 mg/L liegt, haben ein geringeres Risiko einen primären Endpunkt zu erreichen als Patienten mit CRP Werten > 5 mg/L.

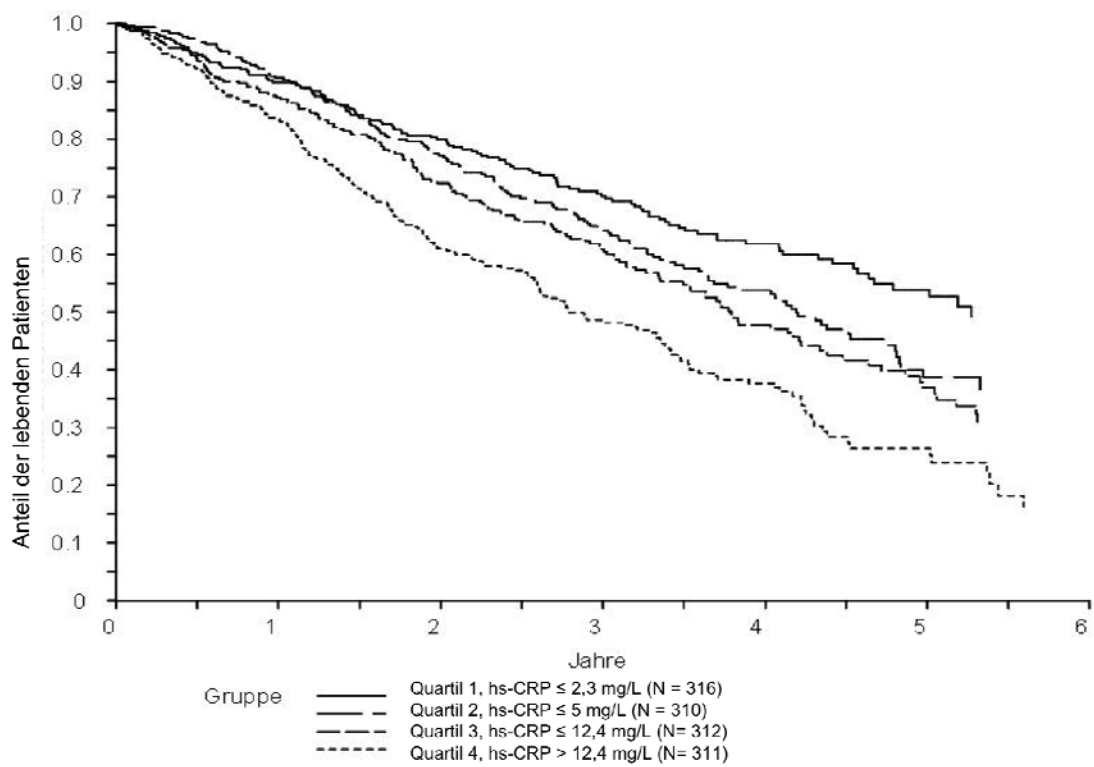
Grafik 2 zeigt einen deutlichen prognostischen Unterschied innerhalb der Quartile: mit steigendem CRP wächst das relative Risiko zu versterben pro Zeiteinheit an.

3 Ergebnisse



Grafik 1: Kaplan-Meier-Kurve für die geschätzte kumulative Inzidenz des primären Endpunktes für Patienten mit unterschiedlichen hs-CRP Werten (angegeben in Quartil 1 bis 4).

3 Ergebnisse



Grafik 2: Kaplan-Meier-Kurve für die geschätzte kumulative Inzidenz der Gesamtmortalität für Patienten mit unterschiedlichen hs-CRP Werten (angegeben in Quartil 1 bis 4).

3.3.2 Cox Regressionsanalyse

Für die multivariate Cox Regressionsanalyse wurde das hs-CRP sowohl als kontinuierliche Variable (logarithmische Transformierung) als auch als kategorisierte Variable (hs-CRP eingeteilt in Quartile) untersucht.

3.3.2.1 Kontinuierliche Variable hs-CRP

Das baseline hs-CRP zeigte eine signifikante Assoziation mit dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Cox Regressionsanalyse.

Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Cox Regressionsanalyse für das baseline hs-CRP hinsichtlich des primären Endpunktes und der Gesamtmortalität.

Damit beträgt die Risikosteigerung für den primären Endpunkt 10 % pro Einheit und für die Gesamtmortalität 24 % pro Einheit. Der Anstieg einer Einheit des logarithmisch transformierten hs-CRP entspricht einem 2,72-fachen Anstieg des absoluten Wertes.

	baseline hs-CRP					
	univariate Analyse			multivariate Analyse		
	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt	1,13	1,05 - 1,22	0,002	1,10	1,02 - 1,19	0,017
Gesamtmortalität	1,27	1,19 - 1,35	< 0,001	1,24	1,16 - 1,33	< 0,001

Tabelle 8: Ergebnisse der Cox Regressionsanalyse für das baseline hs-CRP in Bezug auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität.

Es wurde keine signifikante Assoziation zwischen dem baseline hs-CRP und den Einzelkomponenten des primären Endpunktes (Plötzlicher Herztod: HR: 1,13, 95 % KI: 1,00-1,29, p = 0,060; Schlaganfall: HR: 1,11, 95 % KI: 0,94-1,32, p = 0,233; Myokardinfarkt: HR: 1,12, 95 % KI: 1,00-1,26, p = 0,056) gefunden.

In die multivariate Cox Regressionsanalyse gingen sowohl für die kontinuierliche als auch die kategorisierte Variable folgende Variablen ein: Atorvastatin Behandlung, Alter (Jahre), weibliches Geschlecht, baseline systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg), baseline Body Mass Index (kg/m²), PTCA/CABG/MI/CHD, periphere vaskuläre Erkrankungen, dekompensierte Herzinsuffizienz, baseline Phosphat (mmol/L), baseline HbA1c (%), baseline Hämoglobin (g/dl) und Ultrafiltrationsvolumen (kg).

3.3.2.2 Kategorisierte Variable hs-CRP

Unterteilt man die Patienten anhand ihrer CRP Werte in Quartile, so ergibt sich in der multivariaten Cox Regressionsanalyse mit dem Quartil 1 als Referenz folgende Verteilung bezüglich des relativen Risikos einen primären Endpunkt zu erleiden: während in Quartil 2 das relative Risiko einen primären Endpunkt zu erleiden um 11 Prozent höher liegt als in Quartil 1, ist es in Quartil 3 um 43 Prozent und in Quartil 4 um 34 Prozent höher als in Quartil 1.

Für die Gesamtmortalität ergibt sich ein konstanter Risikoanstieg um 33 Prozent in Quartil 2, um 57 Prozent in Quartil 3 und um 108 Prozent in Quartil 4, verglichen mit Quartil 1.

Baseline hs-CRP	Primärer Endpunkt			Gesamtmortalität		
	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
1. Quartil	--	--	--	--	--	--
2. Quartil	1,11	0,84 - 1,45	0,47	1,33	1,05 - 1,70	0,49
3. Quartil	1,43	1,11 - 1,86	0,01	1,57	1,23 - 2,01	0,001
4. Quartil	1,34	1,02 - 1,76	0,03	2,08	1,64 - 2,64	< 0,001

Tabelle 9: Ergebnisse der multivariaten Cox Regressionsanalyse für den Einfluss des baseline hs-CRP kategorisiert in Quartile auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität. Die zusätzlich in die multivariate Analyse eingeflossenen Variablen sind die Selben wie unter 3.3.2.1.

3.4 Assoziation zwischen dem Mittelwert des hs-CRP und der Ratio des hs-CRP sowie dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität

3.4.1 Der Mittelwert des hs-CRP und seine Assoziation mit dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität

Der Mittelwert wurde aus dem baseline hs-CRP und dem post-baseline hs-CRP Wert gebildet und für die Analyse in Quartile unterteilt, die in Tabelle 10 definiert sind. Quartil 1 gilt als das Referenzquartil.

Quartil 1	$\leq 2,8\text{mg/L}$
Quartil 2	$> 2,8 \text{ bis } \leq 5,95 \text{ mg/L}$
Quartil 3	$> 5,95 \text{ bis } \leq 14,05 \text{ mg/L}$
Quartil 4	$> 14,05 \text{ mg/L}$

Tabelle 10: Einteilung des gemittelten hs-CRP in Quartile.

3.4.1.1 Geschätzte kumulative Inzidenz

Tabelle 11 gibt die Eintrittswahrscheinlichkeit für den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität nach fünf Jahren wieder. Die höchste Wahrscheinlichkeit einen primären Endpunkt zu erreichen oder zu versterben fand sich bei den Patienten, deren CRP Mittelwert im 4. Quartil lag.

Mittelwert des hs-CRP		1.Quartil	2.Quartil	3.Quartil	4.Quartil
Primärer Endpunkt	Anzahl der Ereignisse während der Studie (n)	103	114	116	123
	Kaplan Meier Schätzung, Kumulative Rate	0,42	0,55	0,53	0,61
	Kaplan Meier Schätzung (95% CI)	0,35 - 0,49	0,46 - 0,64	0,45 - 0,61	0,52 - 0,69
Gesamtmortalität	Anzahl der Ereignisse während der Studie (n)	104	146	152	196
	Kaplan Meier Schätzung, Kumulative Rate	0,43	0,62	0,65	0,74
	Kaplan Meier Schätzung (95% CI)	0,36 - 0,50	0,54 - 0,69	0,57 - 0,72	0,68 - 0,81

Tabelle 11: Kaplan Meier Risikoschätzung für den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität innerhalb von 5 Jahren bei Patienten, die anhand des CRP Mittelwertes in Quartile eingeteilt wurden.

3.4.1.2 Cox Regressionsanalyse für den Mittelwert des hs-CRP

Wie für das baseline hs-CRP, wurde die Analyse für das gemittelte hs-CRP auch mit kontinuierlichen und kategorisierten Variablen durchgeführt.

3.4.1.2.1 Kontinuierliche Variable

In Übereinstimmung mit der baseline hs-CRP Messung, zeigte sich der Mittelwert des CRP prädiktiv für den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität. Tabelle 12 stellt dies dar.

	hs-CRP Mittelwert					
	univariate Analyse			multivariate Analyse		
	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt	1,17	1,08 - 1,26	< 0,001	1,10	1,02 - 1,20	0,018
Gesamtmortalität	1,35	1,27 - 1,45	< 0,001	1,30	1,21 - 1,39	< 0,001
Plötzlicher Herztod	1,24	1,09 - 1,42	0,001	1,20	1,05 - 1,37	0,007
Schlaganfall	1,16	0,98 - 1,37	0,09	1,20	1,01 - 1,42	0,042
Myokardinfarkt	1,10	0,98 - 1,24	0,12	1,07	0,95 - 1,20	0,303

Tabelle 12: Cox Regressionsanalyse für den hs-CRP Mittelwert hinsichtlich des primäre Endpunktes bzw. der Gesamtmortalität.

Während das baseline hs-CRP nicht mit dem plötzlichen Herztod bzw. dem Schlaganfall assoziiert war, war der Mittelwert des hs-CRP signifikant prädiktiv für diese beiden Ereignisse. Pro Einheit des logarithmisch transformierten hs-CRP Mittelwertes stieg das relative Risiko um 20 Prozent an. Der Mittelwert des hs-CRP war nicht signifikant für den Myokardinfarkt.

3.4.1.2.2 Kategorisierte Variable

Die Analyse mit der kategorisierten Variable, eingeteilt in Quartile, ergab hinsichtlich des primären Endpunktes nur im Quartil 4 eine Signifikanz. Es lässt sich jedoch erkennen, dass sich das Risiko für einen primären Endpunkt mit steigendem hs-CRP Mittelwert erhöht. Für die Gesamtmortalität ergab sich in allen Quartilen eine Signifikanz: Patienten, deren hs-CRP Mittelwert im 4. Quartil lag, haben das größte Risiko zu versterben. In Tabelle 13 wird dies dargestellt.

hs-CRP Mittelwert	Primärer Endpunkt			Gesamtmortalität		
	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
1.Quartil	--	--	--	--	--	--
2. Quartil	1,26	0,96 - 1,64	0,096	1,58	1,23 - 2,04	0,0003
3. Quartil	1,23	0,94 - 1,61	0,13	1,69	1,31 - 2,16	< 0,001
4. Quartil	1,41	1,07 - 1,85	0,015	2,32	1,81 - 2,97	< 0,001

Tabelle 13: Multivariate Cox Regressionsanalyse zum Einfluss des hs-CRP Mittelwertes auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität (in Quartile).

Die Störvariablen der multivariaten Cox Regressionsanalyse des hs-CRP Mittelwertes (kontinuierlich und kategorisiert) und des primären Endpunktes waren die selben wie die der Analyse des baseline hs-CRP. Zusätzlich verblieb die Variable „arterio-venöse Fistel“ im Modell.

Bei der multivariaten Analyse (kontinuierliches und kategorisiertes gemitteltes hs-CRP) hinsichtlich der Sterblichkeit wurden folgende Störvariablen in das Modell aufgenommen: Atorvastatin Behandlung, Alter (in Jahren), baseline Body Mass Index (kg/m²), PTCA/CABG/MI/CHD, periphere vaskuläre Erkrankungen, dekompensierte Herzinsuffizienz, baseline Phosphat (mmol/L), baseline HbA1c (%), Dialysedauer (Stunden/Woche), arterio-venöse Fistel und Ultrafiltrationsvolumen (kg).

3.4.2 Assoziation zwischen der Änderung des hs-CRP über die Zeit und dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität

Für diese Analyse wurden Quartile der prozentualen Änderung des postbaseline Wertes in Bezug auf den baseline Wert gebildet. Diese sind in Tabelle 14 dargestellt; Quartil 1 dient als Referenzquartil für die folgende Auswertungen.

Quartil 1	Absinken des hs-CRP um mehr als 47,3 %
Quartil 2	Absinken von bis zu 47,3 % bzw. Zuwachs \leq 3.6 % des hs-CRP
Quartil 3	Zuwachs des hs-CRP zwischen $>3,6$ % und \leq 100 %
Quartil 4	Zuwachs des hs -CRP um > 100 %

Tabelle 14: Einteilung in Quartile der prozentualen Änderung von hs-CRP über die Zeit.

3.4.2.1 Geschätzte kumulative Inzidenz

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines primären Endpunktes bzw. eines Todesfalles wurde für einen fünf jährigen Zeitraum bestimmt. Siehe Tabelle 15.

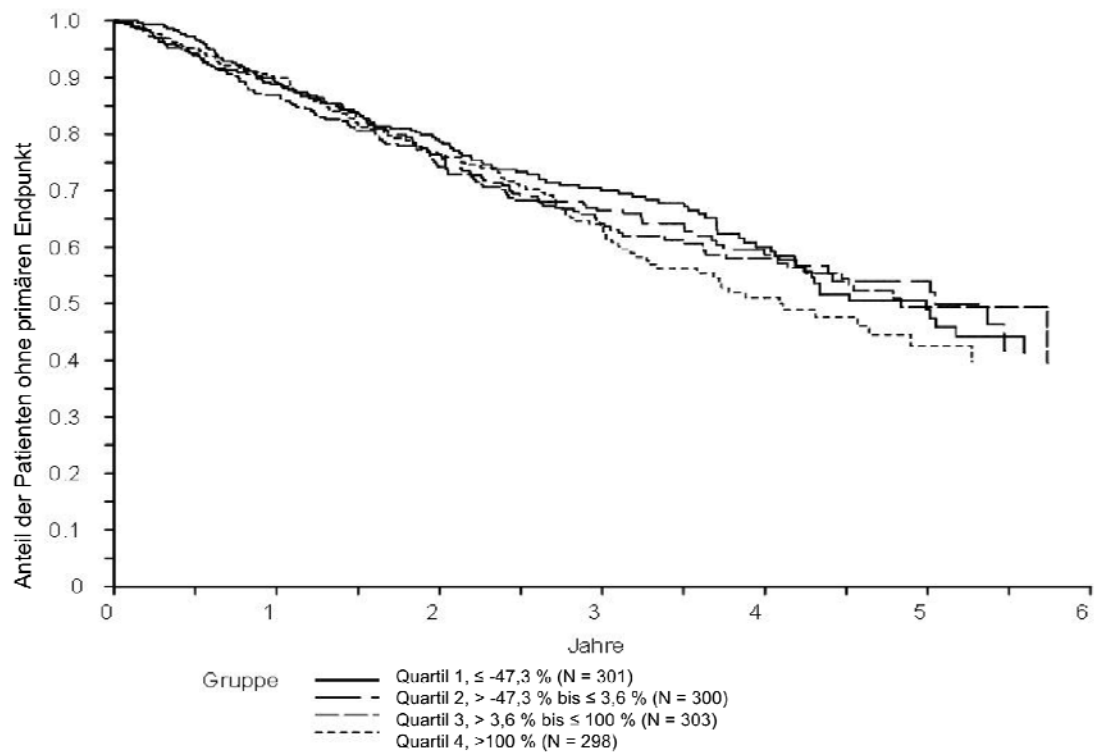
Änderung über die Zeit des hs-CRP		1.Quartil	2.Quartil	3.Quartil	4. Quartil
Primärer Endpunkt	Anzahl der Ereignisse während der Studie (n)	107	104	112	112
	Kaplan Meier Schätzung, Kumulative Rate	0,51	0,46	0,51	0,58
	Kaplan Meier Schätzung (95 % KI)	0,43 - 0,59	0,38 - 0,54	0,43 - 0,59	0,49 - 0,66
Gesamt-mortalität	Anzahl der Ereignisse während der Studie (n)	139	126	142	161
	Kaplan Meier Schätzung, Kumulative Rate	0,59	0,55	0,60	0,65
	Kaplan Meier Schätzung (95 % KI)	0,52 - 0,66	0,47 - 0,63	0,52 - 0,67	0,58 - 0,72

Tabelle 15: Kaplan Meier Schätzung für die Änderung des hs-CRP (in Quartilen) über die Zeit für den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität bis zum Ende des 5. Studienjahres.

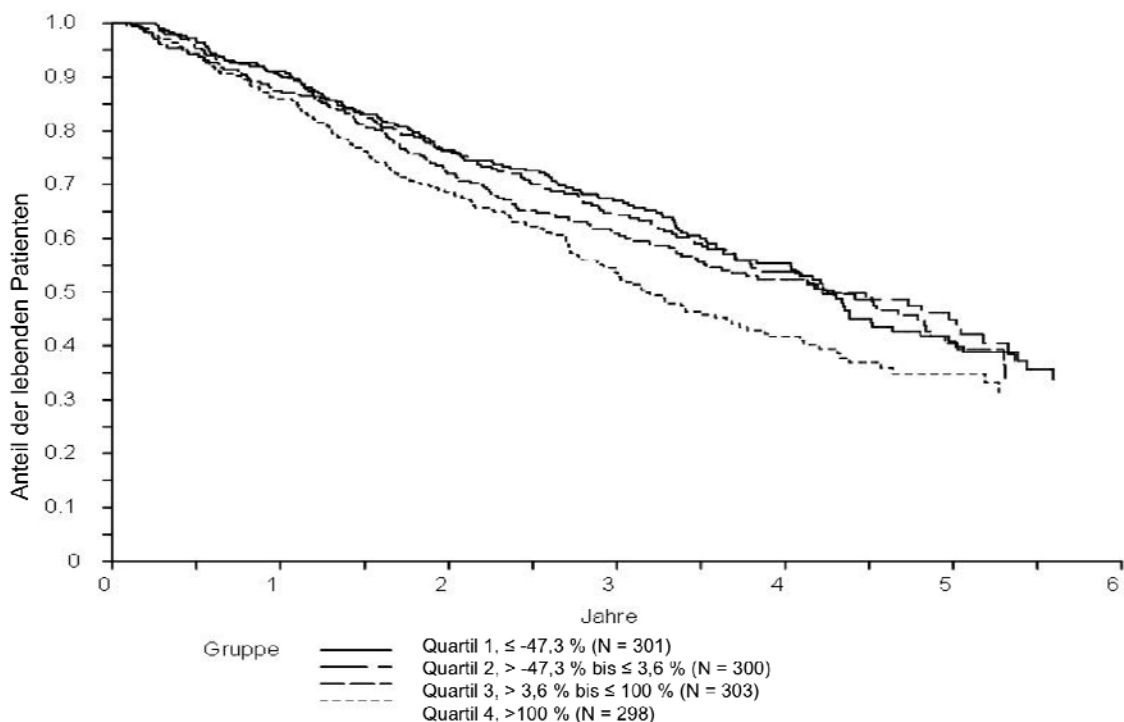
Die Patienten, deren Änderung des hs-CRP im Verlauf der Studiendauer mehr als das Doppelte des Ausgangswertes betrug, hatten das größte Risiko einen primären Endpunkt zu erleiden oder zu versterben. Das niedrigste Risiko bestand im Quartil 2, welche Patienten mit stabilen oder bis zu 47,3 % niedrigeren hs-CRP Werten im Vergleich zur baseline Messung hatten.

Grafik 3 und 4 bilden diesen Zusammenhang optisch ab.

3 Ergebnisse



Grafik 3: Kaplan-Meier-Kurve für den primären Endpunkt bei Patienten mit unterschiedlichem Verlauf des CRP über die Zeit innerhalb der Quartile.



Grafik 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit unterschiedlichem Verlauf des CRP über die Zeit innerhalb der Quartile.

3.4.2.2 Cox Regressionsanalyse zwischen der hs-CRP Änderung über die Zeit und dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität

Im Folgenden wird der Einfluss der zeitlichen Veränderung des hs-CRP innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten auf die primären Endpunkte bzw. Gesamtmortalität aufgezeigt. Hierzu erfolgte eine logarithmische Transformierung der Daten aus dem CRP baseline und dem CRP postbaseline Wert.

In der multivariaten Analyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anstieg des CRP und dem jeweiligen primären Endpunkt bzw. der Gesamtmortalität. Ebenso wenig fand sich ein Zusammenhang zwischen der hs-CRP Änderung über die Zeit und dem Plötzlichen Herztod, dem Schlaganfall oder dem Myokardinfarkt.

Tabelle 16 gibt die HR, das 95 % KI sowie den p-Wert an.

3 Ergebnisse

	Änderung über die Zeit des hs-CRP					
	univariate Analyse			multivariate Analyse		
	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt	1,06	0,99 - 1,15	0,11	1,03	0,96 - 1,11	0,39
Gesamtmortalität	1,09	1,02 - 1,16	0,01	1,05	0,98 - 1,12	0,17
Plötzlicher Herztod	1,15	1,02 - 1,31	0,03	1,10	0,97 - 1,25	0,13
Schlaganfall	1,17	0,99 - 1,38	0,07	1,17	0,99 - 1,37	0,059
Myokardinfarkt	0,96	0,85 - 1,08	0,45	0,92	0,81 - 1,03	0,153

Tabelle 16: Cox Regressionsanalyse für den Einfluss der hs-CRP Änderung über die Zeit auf den primären Endpunkt, die Gesamtmortalität, den plötzlichen Herztod, den Schlaganfall und den Myokardinfarkt.

Als zusätzliche Variablen flossen in die multivariate Cox Regressionsanalyse folgende Parameter ein:

- Primärer Endpunkt und hs-CRP Ratio aus kontinuierlichen postbaseline/baseline Variablen: Atorvastatin Behandlung, Alter (Jahre), weibliches Geschlecht, baseline systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg), baseline Body Mass Index (kg/m²), PTCA/CABG/MI/CHD, periphere vaskuläre Erkrankungen, dekompensierte Herzinsuffizienz, baseline Phosphat (mmol/L), baseline HbA1c (%), baseline Hämoglobin (g/dl) und Ultrafiltrationsvolumen (kg).
- Gesamtmortalität und hs-CRP Ratio aus kategorisierten Variablen: Atorvastatin Behandlung, Alter (Jahre), baseline diastolischer Blutdruck (mmHg), baseline Body Mass Index (kg/m²), PTCA/CABG/MI/CHD, periphere vaskuläre Erkrankungen, dekompensierte Herzinsuffizienz, baseline Phosphat (mmol/L), baseline HbA1c (%), baseline Hämoglobin (g/dl), Ultrafiltrationsvolumen (kg) und Dialyse-dauer (Stunden/Woche).

3.5 Effekt von Atorvastatin auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität in Subgruppen des baseline CRP von Patienten

In der Gesamtkohorte hatte die Behandlung mit Atorvastatin keinen signifikanten Einfluss auf das relative Risiko einen primären Endpunkt zu erleiden oder zu versterben. Hier wurde der Einfluss von Atorvastatin in Subgruppen von Patienten, die anhand des baseline hs-CRP in Quartilen eingeteilt wurden, untersucht (Tabelle 17).

	Anzahl der Ereignisse		Hazard Ratio (HR) (Atorvastatin/Placebo) 95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
	Atorvastatin	Placebo		
hs-CRP Quartile 1: ≤ 2,3 mg/L, n = 316				
➤ Gesamtmortalität	64	55	1,07 (0,74 - 1,55)	0,707
➤ Primärer Endpunkt	60	50	1,19 (0,81 - 1,76)	0,376
hs-CRP Quartile 2: > 2,3 bis ≤ 5mg/L, n = 310				
➤ Gesamtmortalität	67	77	0,73 (0,53 - 1,02)	0,067
➤ Primärer Endpunkt	50	56	0,75 (0,50 - 1,10)	0,139
hs-CRP Quartile 3: > 5 bis ≤ 12,4 mg/L, n = 312				
➤ Gesamtmortalität	63	94	0,79 (0,57 - 1,11)	0,174
➤ Primärer Endpunkt	52	78	0,79 (0,55 - 1,13)	0,203
hs-CRP Quartile 4: >12,4 mg/L, n = 31				
➤ Gesamtmortalität	101	91	1,02 (0,77 - 1,37)	0,881
➤ Primärer Endpunkt	62	57	1,06 (0,73 - 1,54)	0,750

Tabelle 17: Einfluss von Atorvastatin auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität innerhalb der Quartile des baseline hs-CRP.

Patienten, deren hs-CRP Werte innerhalb des 2. und 3. hs-CRP Quartil lagen, hatten das geringste Risiko einen primären Endpunkt zu erleiden oder zu versterben. Untersucht man den Nutzen von Atorvastatin hinsichtlich des primären

3 Ergebnisse

Endpunktes und der Gesamtmortalität bei hs-CRP Konzentrationen zwischen $> 2,3$ und $\leq 12,4$ mg/L (entspricht dem zweitem und drittem Quartil), so lässt sich ein signifikanter Effekt von Atorvastatin auf die Gesamtsterblichkeit (HR: 0,78, 95% KI: 0,62-0,99, $p = 0,038$) feststellen.

Die zusätzlich in der multivariaten Cox Regressionsanalyse verbliebenen Variablen variierten zwischen dem primären Endpunkt und innerhalb der Quartile, weshalb sie tabellarisch dargestellt sind (Tabelle 18).

	Quartil	Störvariable
Primärer Endpunkt	1	Atorvastatin Behandlung, Alter (Jahre), PTCA/CABG/MI/CHD, periphere vaskuläre Erkrankung, Z.n. Schlaganfall/TIA, baseline Phosphat (mmol/L), baseline Hb (g/dl), Shunt (vs. Vorhofkatheter)
	2	Atorvastatin Behandlung, Alter (Jahre), Raucher /Ex-Raucher, baseline BMI (kg/m ²), PTCA/CABG/MI/CHD, Z.n. Schlaganfall/TIA, dekompensierte Herzinsuffizienz, baseline Phosphat (mmol/L), baseline Hb (g/dl)
	3	Atorvastatin Behandlung, baseline diastolischer Blutdruck (mmHg), baseline BMI (kg/m ²), PTCA/CABG/MI/CHD, arterielle Verschlusskrankheit, Z.n. Schlaganfall/TIA, Shunt/Shaldonkatheter
	4	Atorvastatin Behandlung, weibliches Geschlecht, PTCA/CABG/MI/CHD, periphere vaskuläre Erkrankung, dekompensierte Herzinsuffizienz, baseline Phosphat (mmol/L), baseline Hb (g/dl)
Sterblichkeit	1	Atorvastatin Behandlung, Alter (Jahre), PTCA/CABG/MI/CHD, periphere vaskuläre Erkrankung, Z.n. Schlaganfall/TIA, baseline Phosphat (mmol/L), baseline Hb (g/dl)
	2	Atorvastatin Behandlung, baseline CRP (mg/L, log-transformiert), Alter (Jahre), baseline BMI (kg/m ²), PTCA/CABG/MI/CHD, Z.n. Schlaganfall/TIA, baseline HbA1c (%), baseline Hb (g/dl), Ultrafiltrationsvolumen (kg), Shunt/Shaldonkatherter
	3	Atorvastatin Behandlung, baseline CRP (mg/L, log-transformiert), Alter (Jahre), PTCA/CABG/MI/CHD, periphere vaskuläre Erkrankung, dekompensierte Herzinsuffizienz, Dialysedauer (Stunden/Woche), Shunt/Shaldonkatherter
	4	Atorvastatin Behandlung, Alter (Jahre), baseline BMI (kg/m ²), arterielle Verschlusskrankheit, baseline Phosphat (mmol/L), baseline Hb (g/dl), Shunt/Shaldonkatherter

Tabelle 18: Finale Variablen der multivariaten Cox Regressionsanalyse, die den Effekt von Atorvastatin auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität untersucht hat.

3.6 Albumin und seine Effekte auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität

Für die Albuminanalyse standen aus allen 1255 Proben (619 aus der Atorvastatin Gruppe und 636 aus der Placebo Gruppe) baseline Werte zur Verfügung. Im Verlaufe der vierjährigen Studiendauer erreichten 469 Patienten (37%) einen primären Endpunkt. Davon entfielen insgesamt 270 (22 %) auf den kardiovaskulären Tod, 149 (12 %) auf den nicht tödlichen Myokardinfarkt, 65 (5 %) auf den nicht tödlichen Schlaganfall und 40 (3 %) auf den tödlichen Schlaganfall. In Abbildung 3 ist diese Verteilung anhand einer Grafik veranschaulicht.

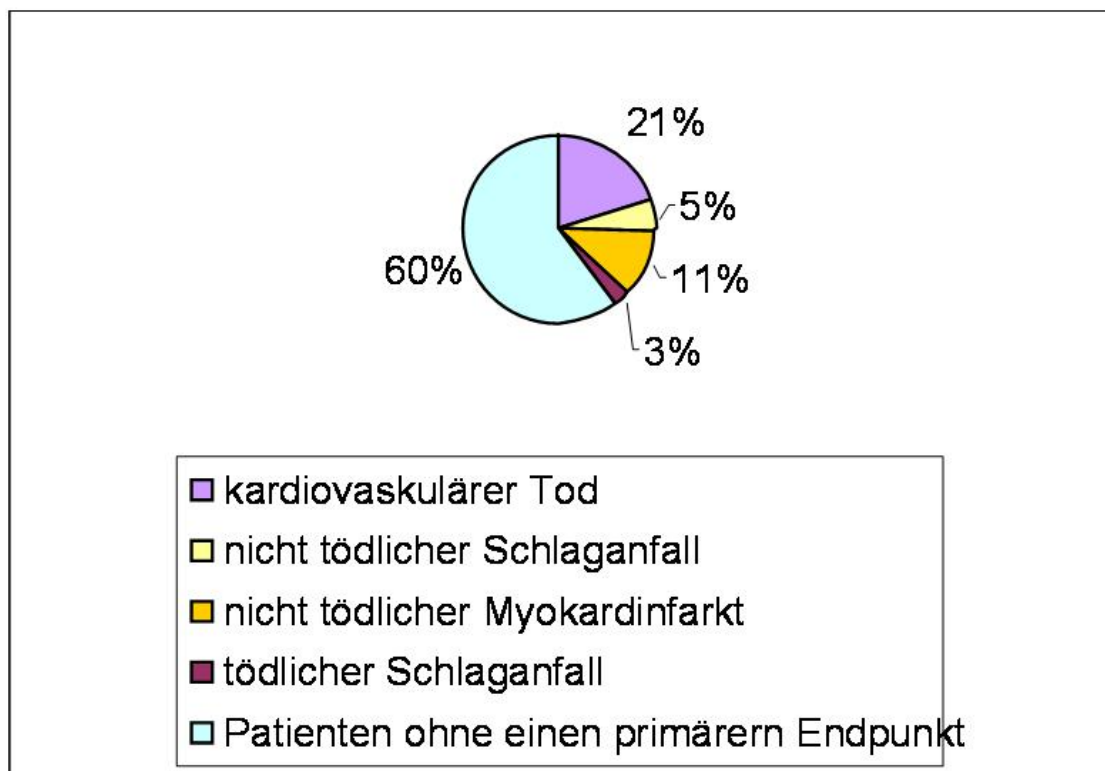


Abbildung 3: Prozentualer Anteil der Subkomponenten des primären Endpunktes innerhalb der Gesamtkohorte.

3.6.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 19 aufgelistet.

Variablen	
Alter (in Jahren)	65,7 ± 8,3
Weibliches Geschlecht (%)	578 (46,1)
Zeit seit Erstdiagnose des Diabetes (in Jahren)	18,1 ± 8,8
Dauer der Dialysebehandlung (in Monaten)	8,3 ± 6,9
Blutdruck (mmHg)	
- systolisch	145,5 ± 22
- diastolisch	76 ± 11
Raucher (n (%))	108 (8,6)
Ex Raucher (n (%))	399 (31,9)
Zustand nach Vorhandensein von: (Angaben in %) ^a	
- Myokardinfarkt	17,6
- Myokardinfarkt und CABG oder PTCA oder koronare Herzerkrankung ^b	29,4
- Myokardinfarkt oder CABG oder PTCA	23,1
- CABG oder PTCA	13
- Herzinsuffizienz ^c	35,4
- Herzklappenfehler	7,5
- Arterielle Verschlusskrankheit	44,6
- Schlaganfall oder TIA	17,8
Body Mass Index (BMI) ^d	27,6 ± 4,8
Hämoglobin (g/dl)	10,9 ± 1,4
Glykosiliertes Hämoglobin (%)	6,8 ± 1,3
Albumin (g/L)	3,8 ± 0,3
Calcium (mg/dl)	9,2 ± 0,8
Phosphat (mg/dl)	6,1 ± 1,6
Fette (mg/dl)	
- Gesamtcholesterin	219 ± 43
- LDL Cholesterin	126 ± 30
- HDL Cholesterin	36 ± 14
- Triglyzeride	264 ± 166
LDL Cholesterin (n (%))	
- < 100 mg/dl	121 (19,3)
- 100 – 129 mg/dl	246,5 (39,3)
- 130 – 159 mg/dl	177,5 (28,3)
- ≥ 160 mg/dl	82,5 (13,2)

3 Ergebnisse

Antihypertensive Medikation (%)	
- ACE Hemmer	48
- Angiotensin II-Rezeptor Blocker	12
- Beta Blocker	37,5
- Calcium Antagonisten	40,5
- Antithrombotische Therapie	52
Gebrauch von Erythropoetin - %	81
- Dosis pro Woche (Internationale Einheiten)	6,214

+ und - sind Abweichungen vom Mittelwert. Um die Hämoglobin Werte in mmol pro Liter umzurechnen, erfolgt die Multiplikation mit 0,6206. Um die Calcium Werte den mmol pro Liter anzupassen, erfolgt die Multiplikation mit 0,250. Um die Phosphat Werte den mmol pro Liter anzupassen, erfolgt die Multiplikation mit 0,3229. Um die Gesamtcholesterin-, Low-density-Lipoprotein (LDL) - und High-density-Lipoprotein (HDL)-Werte den mmol pro Liter anzupassen, erfolgt die Multiplikation mit 0,02586. Um die Triglyzeridwerte den mmol pro Liter anzupassen, erfolgt die Multiplikation mit 0,01129. CABG: coronary-artery bypass grafting. PTCA: percutane transluminale koronare Angioplastie, TIA: Transitorisch ischämische Attacke, ACE: Angiotensin-converting Enzym. ^{a)} Erkrankungen und Interventionen schließen sich nicht gegenseitig aus. ^{b)} Erkrankung wurde mittels koronaren Angiographie dokumentiert. ^{c)} Die Mehrzahl der Patienten hatten eine Herzinsuffizienz im Stadium NYHA Klasse II. ^{d)} Der Body Mass Index BMI ist das Gewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße zum Quadrat

Tabelle 19: Baseline Daten des Patientenkollektivs der 4D Studie.

3.6.2 Assoziation von Albumin und dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität

3.6.2.1 Cox Regressionsanalyse für die kontinuierlichen Variablen

In der Auswertung mit Albumin als kontinuierlicher Variable ist dieses hochprädictiv für den primären Endpunkt sowie die Gesamtmortalität (Tabelle 20).

	baseline Albumin					
	univariate Analyse			multivariate Analyse		
	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert	Hazard Ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt	0,51	0,38 - 0,69	< 0,001	0,61	0,44 - 0,83	0,002
Gesamtmortalität	0,45	0,35 - 0,59	< 0,001	0,55	0,42 - 0,72	< 0,001

Tabelle 20: Cox Regressionsanalyse für die Assoziation zwischen Albumin und dem primären Endpunkt bzw. der Gesamtmortalität.

Das bedeutet, dass ein Zusammenhang zwischen Albumin und dem primären Endpunkt und der Gesamtmortalität besteht. Der Abfall von 1g/dl Albumin ist assoziiert mit einem um 63 Prozent erhöhtem relativen Risiko für einen primären Endpunkt und mit einem um 81 Prozent erhöhtem relativen Risiko zu versterben.

3.6.2.2 Cox Regressionsanalyse für die kategorisierten Variablen

Wie auch für das hs-CRP, erfolgte die Einteilung des Albumins in Quartile, die in Tabelle 21 dargestellt sind.

Quartil 1	Albumin \leq 3,61 g/dl
Quartil 2	Albumin > 3,61 bis \leq 3,80 g/dl
Quartil 3	Albumin > 3,81 bis < 3,99 g/dl
Quartil 4 (Referenzquartil)	Albumin \geq 4,00 g/dl

Tabelle 21: Einteilung des Albumins in Quartile.

3 Ergebnisse

Die Korrelation zwischen den Quartilen und dem primären Endpunkt war in allen Quartilen signifikant: Das höchste Risiko einen primären Endpunkt zu erreichen lag im Quartil mit den niedrigsten Albuminwerten um 66 % höher als im Referenzquartil 4. Im 2. Quartil sank das Risiko auf 44 Prozent ab, während es im 3. Quartil einen leichten Risikoanstieg erfuhr verglichen mit Quartil 4. Für die Gesamtmortalität konnte mit Ausnahme des 3. Quartils eine Signifikanz beobachtet werden: Das relative Risiko zu versterben lag im Quartil mit den niedrigsten Albuminwerten um 53 Prozent höher als im Referenzquartil und erfuhr mit steigenden Albuminwerten einen stetigen Abfall.

Baseline Albumin	Primärer Endpunkt			Gesamtmortalität		
	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert
1. Quartil	1,66	1,25 - 2,20	0,0005	1,53	1,20 - 1,94	0,0005
2. Quartil	1,44	1,09 - 1,92	0,01	1,39	1,09 - 1,76	0,01
3. Quartil	1,56	1,19 - 2,05	0,002	1,16	0,92 - 1,48	0,23
4. Quartil	--	--	--	--	--	--

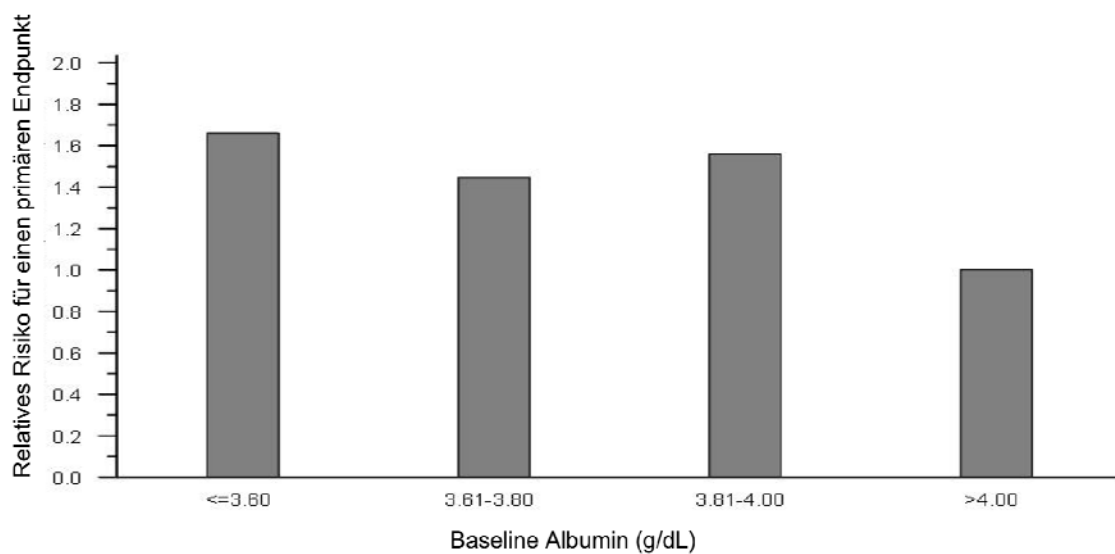
Tabelle 22: Multivariate Cox Regressionsanalyse für Albumin (eingeteilt in Quartile) und den primären Endpunkt sowie die Gesamtmortalität.

3 Ergebnisse

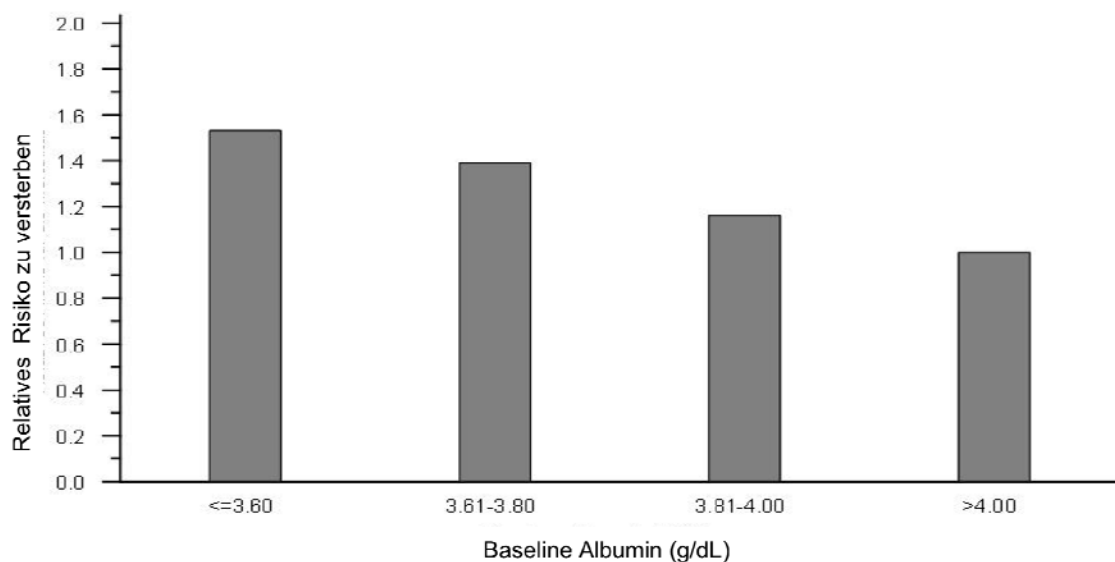
Folgende Variablen gingen in die multivariate Cox Regression mit ein: Alter (in Jahren), Geschlecht, baseline systolischer und diastolischer Blutdruck (mmHg), baseline BMI (kg/m²), PTCA/CABG/MI/CHD, arterielle Verschlusskrankheit, Herzinsuffizienz NYHA I und II, baseline Hb (g/dl), baseline Phosphat (mmol/L), baseline HbA1c (%), Z.n. Schlaganfall/TIA.

Graphisch dargestellt ist dies in Abbildung 5 und 6: Das relative Risiko einen primären Endpunkt zu erleiden ist im Quartil 1 (niedrigster Albumin Werte) am höchsten. Die Patienten aus Quartil 4 (höchster Albumin Wert) hatten hingegen eine deutlich höhere Chance keinen primären Endpunkt zu erleiden, gegenüber denen, deren Albumin unterhalb von 4,00 g/dl lag. Das relative Risiko zu versterben steigt mit sinkenden Albumin Werten stetig an und ist damit im Quartil 1 am größten während es im Quartil 4 am geringsten ist.

3 Ergebnisse



Grafik 5: Relative Risiken einen primären Endpunkt zu erleiden abhängig vom Ausgangsalbumin der Patienten (Quartil 1 bis 4).



Grafik 6: Relative Risiken zu versterben abhängig vom Ausgangsalbumin der Patienten (Quartil 1 bis 4).

3.6.3 Wirkung von Atorvastatin auf das Auftreten des primären Endpunktes und der Gesamtmortalität bei Patienten mit einem Ausgangsalbumin Wert $\geq 4,0$ g/dl (Quartil 4)

Um den Einfluss von Atorvastatin auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität zu untersuchen, erfolgte eine multivariate Cox Regressionsanalyse bei Patienten, deren Albumin $> 4,00$ g/dl betrug. Patienten, mit Albumin Werten kleiner $4,00$ g/dl wurden nicht berücksichtigt, da ein Effekt des Atorvastatins in dieser Gruppe nicht zu erwarten war. Es konnte weder für den primären Endpunkt noch für die Gesamtsterblichkeit ein Effekt nachgewiesen werden (siehe Tabelle 23).

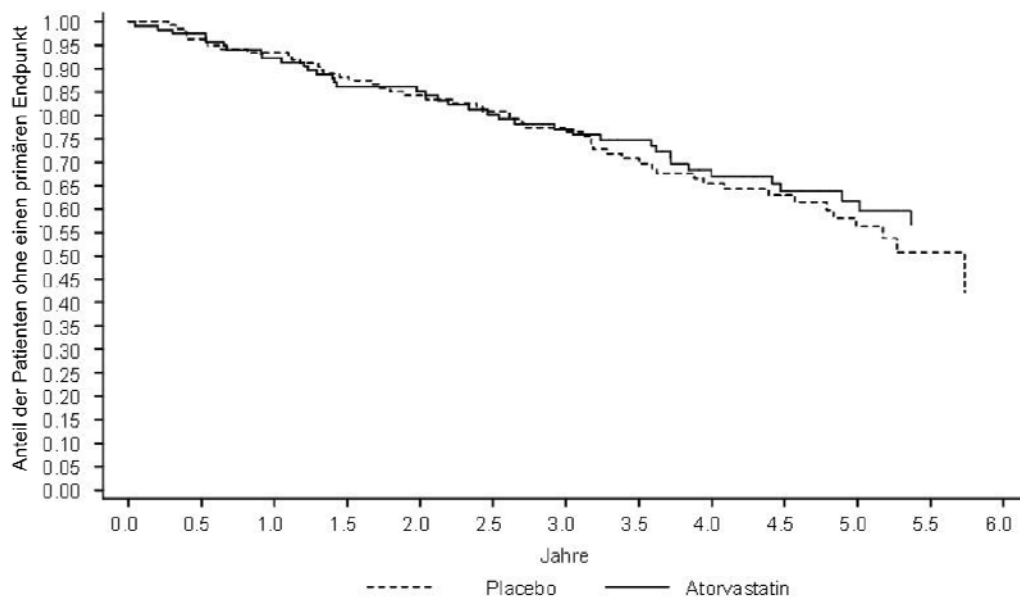
	Primärer Endpunkt			Gesamtmortalität		
	Hazard ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert	Hazard ratio (HR)	95 % Konfidenzintervall (KI)	p-Wert
Atorvastatin Behandlung	0,87	0,56 - 1,34	0,53	0,76	0,53 - 1,10	0,14

Tabelle 23: Multivariate Cox Regressionsanalyse für die Assoziation der Atorvastatinbehandlung in Quartil 4 mit dem primären Endpunkt und der Gesamtsterblichkeit.

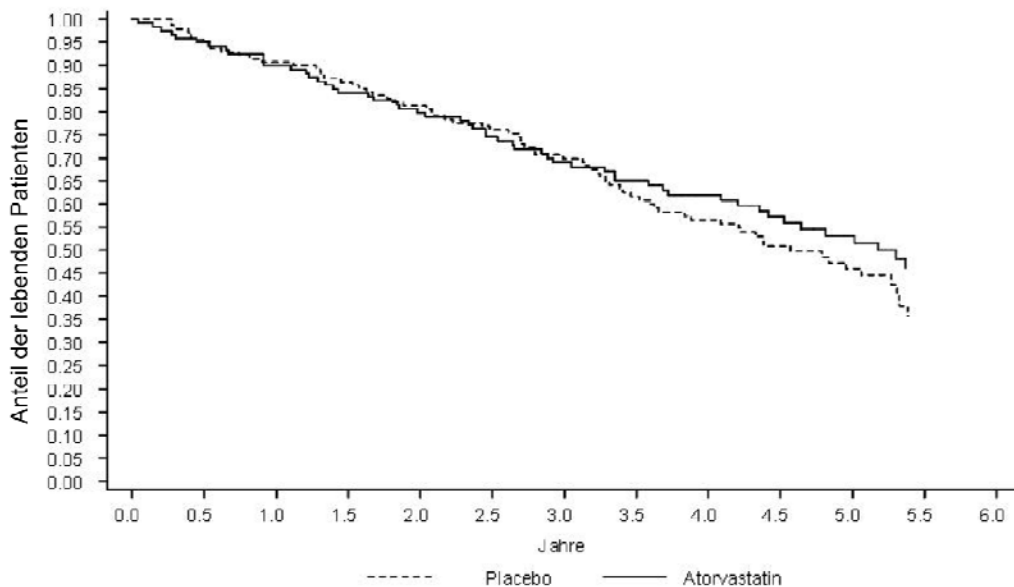
Zusätzliche Variablen, die im finalen Modell verblieben waren: PTCA/CABG, MI oder CHD, Alter, baseline LDL, baseline Phosphat, Herzinsuffizienz NYHA I und II und die arterielle Verschlusskrankheit.

Grafiken 7 und 8 veranschaulichen anhand der Kaplan-Meier-Analyse den Unterschied zwischen der mit Atorvastatin bzw. der mit Placebo behandelten Patientengruppe hinsichtlich des Auftretens eines primären Endpunktes und der Sterblichkeit im 4. Albumin Quartil. Dabei wird ersichtlich, dass der Effekt des Atorvastatin im Vergleich zu einem Placebo bei Patienten mit Albumin Werten $> 4,00$ g/dl sowohl für das Eintreten eines primären Endpunktes als auch die Gesamtmortalität gering ist.

3 Ergebnisse



Grafik 7: Kaplan-Meier Kurve für den primären Endpunkt bei Patienten mit einem Ausgangsalbumin > 4,0 g/dl (Quartil 4), die mit Atorvastatin bzw. Placebo behandelt wurden.



Grafik 8: Kaplan-Meier Kurve für die Gesamtmortalität bei Patienten mit einem Ausgangsalbumin > 4,0 g/dl (Quartil 4), die mit Atorvastatin bzw. Placebo behandelt wurden.

4 Diskussion

Die vorliegende post-hoc Analyse der 4D-Studie zeigt, dass Inflammation und Malnutrition die kardiovaskuläre Ereignisrate und die Gesamtmortalität beeinflussen können. Der Status der Inflammation und der Malnutrition sind in den letzten Jahren in den Fokus des medizinischen Interesses gerückt und bereits in zahlreichen Studien untersucht worden.^{21, 38, 39, 44, 41, 42, 43, 44}

Die bisher durchgeführten Studien, die die Assoziation zwischen Inflammation, Malnutrition und der Prognose chronisch nierenkranker Patienten untersuchten, wurden vorwiegend in nicht selektierten Patientenpopulationen durchgeführt. Ob Hämodialyse Patienten mit einem höheren Mortalitätsrisiko, insbesondere Patienten mit einem Diabetes Mellitus Typ 2 von einer Verbesserung der Inflammation und der Mangelernährung profitieren ist unbekannt.

Trotz allen bisherigen medizintechnischen Innovationen und einer verbesserten Patientenversorgung beträgt die jährliche Sterblichkeit bei Patienten mit Dialysebehandlung bei terminaler Niereninsuffizienz und Diabetes noch immer zwischen 10 und 22 Prozent.³⁷ Deshalb war es von besonderem medizinischen Interesse, die prognostische Bedeutung der Inflammation und der Mangelernährung bei diesem Patientenkollektiv darzustellen.

In dieser post-hoc Analyse der 4D-Studie, einer prospektiven randomisierten Untersuchung, an der 1255 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 und chronischer Hämodialyse Behandlung teilgenommen haben, wurde der prognostische Wert von Inflammation und Malnutrition untersucht.

Die Ergebnisse legen nahe, dass sowohl die Inflammation als auch die Malnutrition Einfluss nehmen auf die kardiovaskuläre Ereignisrate und die Gesamtsterblichkeit bei genanntem Patientenkollektiv. Patienten mit einem Anstieg des Entzündungsparameter hs-CRP auf mehr als 12,4 mg/l hatten das höchste Risiko für einen primären Endpunkt oder zu versterben verglichen mit Patienten, deren hs-CRP unterhalb diesen Wertes lag.

Patienten, die einen Albumingehalt unter 3,61 g/dl aufzeigten, hatten ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko für einen primären Endpunkt oder zu versterben. Innerhalb der Gesamtkohorte hatte Atorvastatin keine signifikante Assoziation

zwischen dem hs-CRP und einem primären Endpunkt bzw. der Gesamtsterblichkeit. Es fiel jedoch auf, dass der hs-CRP Spiegel in der mit Atorvastatin behandelten Gruppe konstant blieb, während er in der mit Placebo behandelten Gruppe anstieg. Bei einer Subgruppen Analyse, die nur Patienten mit hs-CRP Werten zwischen $< 2,3$ und $\leq 12,4$ mg/l einschloss, bestand eine signifikante Assoziation zwischen der Behandlung mit Atorvastatin und der Gesamtsterblichkeit. Die Analyse der Wirkung von Atorvastatin auf Albumin und dem primären Endpunkt bzw. die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit Albuminwerten $\geq 4,0$ g/dl zeigt keine signifikante Assoziation.

4.1 Einfluss des hs-CRP und des Atorvastatin auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität

Gründe für die starke Erhöhung inflammatorischer Marker bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sind zahlreich diskutiert und in der Einleitung aufgeführt worden. Bei Hämodialysepatienten sind die hs-CRP Werte 5- bis 10-fach höher als in der Normalbevölkerung,¹ was möglicherweise durch den Kontakt des Blutes mit dem Dialysat und den Dialysemembranen bedingt ist.

Paffen E. et al.¹³ sehen in CRP Werten, die über einen langen Zeitraum konstant leicht erhöht sind, einen größeren Risikofaktor für die Entstehung der Arteriosklerose als einen stark erhöhten CRP Wert, der über einen kurzen Zeitraum besteht. Ein Grund dafür könnte sein, dass die stark erhöhten CRP-Werte eine kurzzeitige akute inflammatorische Abwehrlage darstellen und nicht lange genug besteht, um in den Progress der Gefäßschädigung einzugreifen.

In der vorliegenden Studie hatte die Änderung des hs-CRP gemessen in Prozent keinen signifikanten Einfluss auf den primären Endpunkt bzw. die Gesamtsterblichkeit. Trotz eines ähnlichen Studiendesigns hinsichtlich der Studiendauer und Probandenanzahl steht ihr Ergebnis im Widerspruch zu der Veröffentlichung Currie CJ et al.,⁴⁸ die einen Zusammenhang zwischen der Änderung des inflammatorischen Geschehens, gemessen anhand CRP und der Sterblichkeit sieht. Dies mag daran liegen, dass sich die Patientenkollektive unterschieden und eine andere Festlegung der Grenzen der CRP Änderungen vorlagen.

Für die Gesamtbevölkerung besteht ein Zusammenhang zwischen CRP und kardiovaskulären Ereignissen, wie dem plötzlichen Herztod,^{49,50} und cerebrovaskulären Ereignissen, wie dem Schlaganfall.⁵¹

Die Ergebnisse der 4D-Studie konnten zunächst keinen Zusammenhang zwischen dem baseline hs-CRP und dem plötzlichen Herztod bzw. dem Schlaganfall nachweisen. Erst durch eine zweite Messung (post baseline hs-CRP), die sechs Monate nach Studienbeginn erfolgte, und Bildung eines Mittelwertes aus beiden Werten, konnte eine Assoziation gefunden werden: Der Mittelwert des CRP war signifikant mit dem plötzlichen Herztod und dem Schlaganfall assoziiert.

Albert CM et al.⁴⁹ untersuchten den prognostischen Wert des CRP für den plötzlichen Herztod bei 289 augenscheinlich gesunden männlichen Patienten: 97 Probanden erlitten einen plötzlichen Herztod; das Risiko dafür war im Quartil mit den höchsten CRP Werten (Median 0,44 (0,23 - 3,34)) um das 2,78-fache größer als im Quartil mit den niedrigsten CRP Werten (Median 0,04 (0,2 - 0,5)). Die Daten, die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen, sind die ersten, die hinsichtlich hs-CRP und plötzlichem Herztod bei Nierenkranken erhoben wurden.

Der Zusammenhang zwischen CRP und Schlaganfall bei Hämodialysepatienten wurde hingegen schon einmal untersucht. Resultate einer taiwanesischen Studie von Chou C.-Y. et al.⁵² zeigen eine signifikante Assoziation zwischen CRP Werten größer als 0,8 mg/dl und dem akuten ischämischen Schlaganfall bei Hämodialysepatienten. Napoli M.D et al.⁵¹ untersuchten in ihrer Studie die klinische Relevanz des CRP als einen prognostischen Marker für die Primärprävention von cerebrovaskulären Ereignissen, insbesondere dem Schlaganfall. Jedoch konnte kein ausreichender prädiktiver Wert der CRP Messung als Routineparameter weder für die Primärprävention von cerebrovaskulären Ereignissen noch für die Sekundärprävention des Schlaganfalls gefunden werden.

Gründe für die kontroversen Studienergebnisse der hier zugrunde liegenden Studie und denen von Napoli et al. und Chou et al. können Folgende sein: der Einfluss des CRP auf den plötzlichen Herztod und den Schlaganfall ist bei hämodialysepflichtigen Patienten geringer als in der Gesamtbevölkerung. Eine zweite Messung des hs-CRP vermag möglicherweise starke intraindividuelle Schwankungen auszugleichen bzw. zu präzisieren; diese Schwankungen scheinen vermutlich bei einem Patientenkollektiv mit solch multiplen inflammatorischen Stimuli, eine besondere Rolle zu spielen. Das Wissen, dass mehrmalige Messungen,

die Vorhersage für den plötzlichen Herztod und den Schlaganfall bei Hämodialyse Patienten und bestehendem Diabetes Mellitus Typ 2 verbessern, könnten in Zukunft durch angemessene Therapieformen eine frühzeitigere Prävention ermöglichen. Diese Überlegung bedarf jedoch weiterer Studien.

Obwohl hs-CRP als ein etablierter Parameter für die Prognose von kardiovaskulären Ereignissen gilt, erbrachten die Daten weder für den baseline Wert, noch für den Mittelwert, noch für die zeitliche Änderung des hs-CRP ausgedrückt in Prozent eine Assoziation mit dem Myokardinfarkt. Zu diesem Ergebnis kommen auch Campell DJ et al.⁵³, in deren Studie die prognostische Bedeutung des Brain Natriuretic Peptide (BNP), des CRP und des Renin für den Myokardinfarkt bei 6105 Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil untersucht wurde. Hier konnte für das CRP kein prognostischer Wert verzeichnet werden, während die beiden anderen Parameter auf den Myokardinfarkt Einfluss zu haben scheinen. Ein Grund für dieses Ergebnis könnte sein, dass CRP als unspezifischer entzündlicher Marker im Gegensatz zum herzspezifischen BNP in diesem Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung ist. Eine weitere Erklärung für die ausgebliebene Signifikanz in der vorliegenden Analyse ist möglicherweise die begrenzte Fallzahl und Inzidenz der Endpunkte.

Studien von Ridker et al.^{54, 55, 56} belegen, dass die Risikoreduktion durch die Behandlung mit Statinen in der Gesamtbevölkerung größer ist, wenn ein hoher entzündlicher Status vorliegt.

In der 4D-Studie⁴⁵ konnte die Gabe von 20 mg/d Atorvastatin bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 und terminaler Niereninsuffizienz keine Risikoreduktion von kardiovaskulären Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall erzielen. Auf den ersten Blick entspricht dieses Ergebnis der signifikanten hs-CRP Reduktion in der Atorvastatingruppe. Berücksichtigt man aber, dass es in der Placebo-Gruppe zu einem hs-CRP Anstieg kam, so beträgt die Gesamtreduktion des hs-CRP durch die Statine 27 %. Das entspricht dem Ergebnis von Kinlay S.⁵⁷, der in seiner Metaanalyse aus 23 Studien mit verschiedenen LDL senkende Therapieoptionen eine 28 prozentige CRP Reduktion verzeichnen konnte. Dabei war der CRP und LDL senkende Effekt bei einer Kombination aus Statin und Ezetimib am größten und es bestand eine enge Korrelation zwischen der LDL und CRP Senkung. Auch Chang JW et al.⁵⁸ konnten den antiinflammatorischen Ef-

fekt von Statinen und eine Stabilisierung der hs-CRP Werte bei hämodialysepflichtigen Patienten nachweisen.

Gründe für das Fortschreiten proinflammatorischer Prozesse in der Placebo Gruppe unterliegen multiplen Einflussfaktoren und wurden schon im Einleitungsteil aufgeführt. Besonderes Augenmerk fällt auf die arterielle Verschlusskrankheit, die die Hauptursache für Krankenhausaufenthalte (insgesamt 34 %) während der Studiendauer der 4D Studie darstellte.⁵⁹ Zusammen mit dem häufig in diesem Patientenkollektiv auftretenden diabetischen Fussyndrom könnte es aufgrund von damit verbundenen Infektionen und Sepsis eine mögliche Ursache für den CRP Anstieg sein. Gupta R et al.⁶⁰ berichten in ihrer Studie von einer signifikanten Senkung der durch Sepsis bedingten Hospitalisierungen durch einen pleiotropen Effekt einer Statintherapie bei Dialysepatienten.

Laut der PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) Studie von Satter et al.⁶¹ scheint ein zunehmendes Alter ein limitierender Faktor für das Ansprechen der Statintherapie zu sein und eine Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren kann dadurch weniger effektiv erzielt werden. Ein weiteres Resultat der Studie von Satter et al. war, dass ältere Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ein durchschnittlich höheres CRP aufweisen als Vergleichspersonen mittleren Alters. Die Probanden dieser Studie waren im Schnitt 9 Jahre älter als die der 4D-Studie (Durchschnittsalter 66 Jahre, Alter zwischen 70 und 82 Jahren). Die PROSPER Studie belegt, dass unter der Therapie mit 40 mg Pravastatin pro Tag keine signifikante Reduktion des CRP Wertes erzielt werden konnte. Allerdings konnte eine signifikante Senkung des LDL Cholesterin und des primären Endpunktes erzielt werden, so dass ältere Menschen von einer Statintherapie profitieren können.

Der Rotterdam Studie⁶² zufolge hat das CRP ab einem Alter von mehr als 55 Jahren keinen prädiktiven Wert für das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse. Dies mag daran liegen, dass zu diesem Zeitpunkt die durch CRP bedingten atherosklerotischen Umbauvorgänge schon so weit fortgeschritten sind, dass seine prognostische Bedeutung nachrangig ist.

Bis heute ist nicht bekannt, ab welchem Stadium der Niereninsuffizienz der Nutzen einer Statintherapie abnimmt. Dieser Wissenslücke wird derzeit in der SHARP Studie (Study of Heart and Renal Protection), einer Studie, die den Effekt einer lipidsenkenden Therapie mit Simvastatin und Ezetimib auf kardiovasku-

läre Erkrankungen bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz untersucht, nachgegangen.⁶³

In der Gesamtbevölkerung gilt, dass ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in Verbindung mit einer gleichzeitigen Erhöhung von CRP und Cholesterin steht; prognostisch günstiger scheint es zu sein, wenn nur einer der beiden Parameter erhöht ist.⁶⁴ Ridker PM et al.⁶⁵ verglichen den Nutzen einer Therapie von 40 mg Pravastatin per os pro Tag und dem einer Therapie von 80 mg Atorvastatin per os pro Tag bezüglich des erneuten Auftretens eines Myokardinfarktes oder Eintreten des Todes durch ein kardiovaskuläres Ereignis bei 3745 Patienten mit akuten koronararteriellen Erkrankungen. Das Ergebnis war, dass eine Reduktion des hs-CRP und des atherogenen LDL-Cholesterins mit einer Senkung des kardiovaskulären Risikos assoziiert war. Dabei war von entscheidender Bedeutung, dass es durch Statine zu einer Reduktion des inflammatorischen hs-CRP kam; die Senkung des LDL war für die Risikoreduktion von untergeordneter Wichtigkeit. Die Senkung von CRP und LDL war tendenziell in der mit 80 mg Atorvastatin behandelten Gruppe größer als in der mit 40 mg Pravastatin behandelten Gruppe. Jedoch war entscheidender, dass eine Senkung des hs-CRP auf 1 mg/l und des LDL auf 70 mg/dl erreicht wurde. Dies wurde intraindividuell mit unterschiedlichen Statindosen erreicht.

Die Studienergebnisse von Ridker et al. stimmen weitgehend mit denen von Krane et al.⁶⁶ überein: Sie untersuchten den Zusammenhang und die Bedeutung von LDL-Cholesterin und Inflammation auf die kardiovaskuläre Ereignisrate und die Sterblichkeit bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 und bestehender Dialysepflichtigkeit. Das Ergebnis war eine entscheidende Beeinflussung der kardiovaskulären Ereignisrate durch den Zustand der Inflammation und weniger durch das LDL-Cholesterin: bei CRP Werten > 5 mg/l lag das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um 29 % höher als bei Patienten mit CRP Werten < 5 mg/l. Dabei war das LDL-Cholesterin von nachrangiger Bedeutung und konnte nur bei Patienten ohne Inflammation (CRP < 5 mg/l) einen Trend zur Prävention von Myokardinfarkten weisen.

Erhöhte hs-CRP Spiegel als Ausdruck des inflammatorischen Geschehens stellen einen entscheidenden Faktor in der Pathogenese der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtsterblichkeit dar. Sie können aber nicht allein die verkürzte Lebensdauer bei Dialysepatienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 erklären und sind als

einer von vielen Faktoren zu sehen, die in den Entwicklungsprozess kardiovaskulären Erkrankungen auf Basis der Artherosklerose hineinspielen. Diese multifaktoriellen Komponenten scheinen weit über die traditionellen Risikofaktoren, wie Hypertonie, Diabetes Mellitus, Alter oder Dyslipoproteinämie, hinauszugehen. So sind beispielsweise niedrige 25-Hydroxy-Vitamin D Spiegel mit einem gesteigerten Risiko für Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Mortalität assoziiert und man geht davon aus, dass Calcitriol physiologischer Weise Kardiomyozyten, Schaumzellen und das vaskuläre Endothel beeinflussen.⁶⁷ Des Weiteren stellen das ineffiziente antioxidative System und ein erhöhter Bedarf an Antioxidantien bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein Problem dar, das langfristig zu Inflammation und Artherosklerose führt.⁶⁸ So werden im Tubulussystem der Niere zahlreiche Peptide und damit auch Zytokine abgebaut, welche bei sinkender Nierenfunktion die Clearance von Zytokinen vermindert. Im Circulus vitiosus steigert das wiederum den systemischen Inflamationsprozess.⁶⁹

Die Anämie trägt über Kompensationsmechanismen wie eine periphere Vasodilatation, einen gesteigerten venösen Rückfluss, eine erhöhte Herzfrequenz und damit einer gesteigerten kardialen Auswurfleistung ebenfalls erheblich zur Progredienz kardiovaskulären Erkrankungen bei.⁷⁰ Neben der „Filterfunktion“ erfüllt die Niere endokrinologische Aufgaben, die bei einer Insuffizienz Störungen ausgesetzt sind. Beispielsweise kommt es zu einer Insulinresistenz oder einem Hyperparathyreoidismus.⁷¹

Trotz der komplexen Mechanismen machen die Daten der 4D Studie deutlich, dass dem hs-CRP in diesem multifaktoriellen Geschehen eine wichtige Bedeutung zukommt.

4.2 Einfluss von Albumin auf den primären Endpunkt und die Gesamtmortalität

Die dieser Analyse zugrunde liegenden Daten machen deutlich, dass Albumin einen prognostischen Wert für kardiovaskuläre Erkrankungen und für die Sterblichkeit bei hämodialysepflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hat.

Nachdem in der Analyse zwischen Atorvastatin und dem hs-CRP eine Assoziation gefunden werden konnte, erfolgte nun die explorative Analyse zwischen dem Effekt von Atorvastatin und Albumin hinsichtlich dem Primären Endpunkt und der Gesamtmortalität bei Patienten mit einem Albuminwert > 4 g/dl.

Menon et al.⁷ untersuchten den prädiktiven Wert von Albumin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3 und 4, die überwiegend nicht diabetischer Genese war. Das Ergebnis war, dass niedrige Albuminwerte mit einer erhöhten Gesamtmortalität einhergehen. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Albumin und der kardiovaskulären Mortalität. Zu dem selben Ergebnis kamen auch Zimmermann et al.⁹ bei ihrer Suche nach unabhängigen Risikofaktoren für die Gesamt- und die kardiovaskuläre Sterblichkeit bei chronisch Nierenkranken an der Hämodialyse. In der vorliegenden Analyse wurden diese Ergebnisse insofern bestätigt, als eine signifikante Assoziation zwischen Albumin und der Gesamtmortalität besteht; zusätzlich besteht auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Albumin und dem primären Endpunkt, welcher sich aus Herzinfarkt, Schlaganfall und Herztod zusammen setzt.

Noch immer ist nicht genau geklärt, wie die niedrigen Albumin-Werte bei Hämodialysepatienten in die Pathogenese und der schlechten Prognose eingebunden sind. Auf mögliche Ursachen wurden bereits im Einleitungsteil eingegangen. Nennenswert ist aber der Einfluss der zytokininduzierten Hypoalbuminämie.

Die Beobachtung, dass erhöhte CRP Werte mit einem Abfall des Albuminwertes einhergehen ist nach wie vor Gegenstand der Forschung und veranlasste einige Autoren^{28, 29} über das Syndrom der Malnutrition-Inflammation-Artherosklerose (MIA-Syndrom) zu forschen. Dieses Syndrom geht davon aus, dass reduzierte Albumin-Werte Ausdruck eines inflammatorischen Geschehens sind, welches bei chronisch Nierenkranken sehr häufig besteht. Außerdem werden Wechselwirkungen zwischen Inflammation und Mangelernährung durch Mechanismen, wie die Unterdrückung des Hungergefühls oder einen verstärkten Proteinkatabolis-

mus durch proinflammatorische Zytokine diskutiert. Eine in vitro durchgeführte Forschungsarbeit zeigte, dass Hepatozyten unter dem Einfluss von IL-1 β mit einer Inhibition der Albuminsynthese reagierten.⁷²

Cooper et al.⁷³ zeigten in ihrer Studie, dass die Hypoalbuminämie und die Malnutrition unabhängige Prädiktoren für die Sterblichkeit bei dialysepflichtigen Patienten sind. Für die Hypoalbuminämie konnten sie eine signifikante Beteiligung an der Entwicklung von vaskulären Erkrankungen feststellen (Ein Serumalbumin Wert < 3,5 g/dL war mit einer 2,2-fach höheren Wahrscheinlichkeit für ein neues vaskuläres Ereignis innerhalb der nächsten 3 Jahre assoziiert).

Interessant ist eine Studien von Nazanin N. et al.⁷⁴, die den Unterschied zwischen der weißen und der schwarzen dialysepflichtigen US-amerikanischen Bevölkerung hinsichtlich Ernährungsweise, Ernährungszustand und Inflammation über einen Zeitraum von 6 Jahren maß. Die Ergebnisse waren, dass Schwarze mit einer höheren Muskelmasse und höheren Werten an Serum Prealbumin, Kreatinin und Homozystein einen Überlebensvorteil hatten. Mögliche Ursachen könnten in einer erhöhten Zufuhr an Kalorien sowie gesättigten und ungesättigten Fettsäuren liegen, die wiederum zu erhöhten oxidierten Lipoproteinen, zu einer vermehrten Fettsäuresynthese sowie zu einer Verminderung des Fettsäure Oxidationssystems führen.⁷⁵

Ein Nutzen der Atorvastatintherapie konnte in der Patientengruppe mit einem Albuminwert >4 g/dl nicht gefunden werden. Dieses Ergebnis entspricht der Analyse zwischen hs-CRP und Atorvastatin. Ein Verlauf über die Zeit wurde nicht gemessen.

In einer koreanischen Studie von Chang JW et al.⁵⁸ konnte der antt inflammatorische Nutzen von 20 mg/d Simvastatin bei Hämodialysepatienten gezeigt werden: in der mit Statin behandelten Gruppe kam es nach einer acht wöchigen Therapie mit Verum zu einem Anstieg des Albumins von $3,4 \pm 0,3$ auf $3,6 \pm 0,4$ g/dL. In der Kontrollgruppe stagnierte das Albumin auf seinem Ausgangswert.

Der fehlende Nutzen der Atorvastatin Behandlung hinsichtlich des kardiovaskulären Endpunktes und der Gesamtmortalität, mag daran liegen, dass eine Dosis von 20 mg/d Atorvastatin eine zu geringe antiinflammatorische und pleiotrope Wirkung bei Patienten hat, die bereits eine schwere artherosklerotische Vorschädigung vorweisen.

Fraglich bleibt, ob ein leichter Anstieg des Albumins unter der Behandlung mit Statinen ausreicht, um die kardiovaskuläre Sterblichkeit signifikant zu reduzieren.

4.3 Grenzen der Auswertung

Die zugrundeliegende Analyse waren post-hoc Subgruppenanalysen der 4D-Studie. Das Patientenkollektiv bestand aus deutschen Hämodialyse Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2, welche hauptsächlich der kaukasischen Bevölkerungsgruppe angehörten. Zudem mussten sie den Auswahlkriterien einer Statin Interventionsstudie genügen. Eine Kausalität kann aus Assoziationen nicht abgeleitet werden.

Stärken unserer Analyse sind der lange Nachbeobachtungszeitraum, eine hohe Fallzahl und hohe Inzidenz der zentral analysierten Ereignisse.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss von hs-CRP und Albumin auf die kardiovaskuläre Ereignisrate und das Überleben von Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 an der Hämodialyse untersucht.

Grundlagen für die hier dargestellte Auswertung sind die in der 4D Studie erhobenen Daten. Die 4D Studie hat prospektiv, randomisiert, doppelblind und placebo-kontrolliert untersucht, ob die Behandlung mit Atorvastatin bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 an der Hämodialyse den primären Endpunkt bestehend aus Herzinfarkt, kardialem Tod und Schlaganfall zu senken vermag. Die Daten zum hs-CRP und Albumin wurden bei Studienbeginn und nach sechs Monaten erhoben. In einer post-hoc Analyse mit Hilfe eines multivariaten Cox Regressionsmodells konnte bestätigt werden, dass ein erhöhter Spiegel an hs-CRP und ein verminderter Spiegel an Albumin im Zusammenhang mit einer vermehrten kardiovaskulären Ereignisrate und Mortalität stehen. Eine Behandlung mit Atorvastatin führte zwar nicht zu einer Risikosenkung für den primären Endpunkt oder die Mortalität, hatte aber einen stabilisierenden Effekt auf des hs-CRP Spiegel.

Die Stärken der hier dargelegten Analyse sind in der langjährigen Beobachtungsdauer von circa 4 Jahren, der großen Anzahl untersuchter Patienten, der Fokussierung auf klinisch relevante Endpunkte und der hohen Ereignisrate zu sehen.

Literaturverzeichnis

1. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int.* 2001; 59: 407 - 414.
2. Sethi D, Muller BR, et al. C-reactive protein in haemodialysis patients with dialysis arthropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1988; 3: 269 - 271.
3. Haubitz M, Schulze M, Koch KM. Increase of C-reactive protein serum values following haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1990; 5: 500 - 503.
4. Haubitz M, Brunkhorst R, Kock K. Chronic induction of C-reactive protein by hemodialysis, but not by peritoneal dialysis therapy. *Perit Dial Int.* 1996; 16: 158 - 162.
5. Kaysen GA. Inflammation, nutritional state and outcome in endstage renal disease. *Miner Electrolyte Metab.* 1999; 25: 242 - 250.
6. Bergsröm J, Heimbürger O. Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6: 586.
7. Menon V, Green T, Wang X et al. C-reactive Protein and Albumin as predictors of all cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68: 766 - 772.
8. Kim B, Jeon D, Shin M, et al. Persistent Elevation of C-Reactive Protein May Predict Cardiac Hypertrophy and Dysfunction in Patients Maintained on Hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2005; 25: 189 - 195.
9. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999; 55: 648 - 658.
10. Griselli M, Herbert J, Hutchinson W, et al. C-reactive Protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med.* 1999; 190: 1733 - 1739.
11. Pepys MB, Rowe IF, Balz M. C-reactive protein: Binding to lipids and lipoproteins. *Int. Rev Exp Pathol.* 1985; 27: 83-111.
12. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, et al. Binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 2348 - 2354.
13. Paffen E, deMaat M. C-reactive protein in atherosclerosis. *Cardiovascular Research* 2006; 71: 30 - 39.
14. Nakagomi A, Freedman SB, Geczy C. Interferon- γ and lipopolysaccharide potentiate monocytes tissue factor induction by C-reactive protein: relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation.* 2000; 101: 1785 - 1791.
15. Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Koomans H. Hypoalbuminemia causes high blood viscosity by increasing red cell lysophosphatidylcholin. *Kidney Int.* 1997; 52: 761 - 770.
16. Cowan CL, Steffen RP. Lysophosphatidylcholin inhibits relaxation of rabbit abdominal aorta mediated by endothelium-derived nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor independent of protein kinase C activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 12: 2290 - 2297.
17. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrom). *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 953 - 960.
18. Rothschild M, Oratz M, Schreiber S. Serum Albumin. *Hepatology.* 1988; 8: 385-401.
19. Kaysen G. Biological Basis of Hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: 2368 - 2376.
20. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, et al. Association Between Circulating Inflammatory Markers and Residual Renal Funktion in CRF Patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 1212 - 1218.

- 21 Kalantar-Zadeh K, Ikizler A, Block G, et al. Malnutrition-Inflammation Complex Syndrom in Dialysis Patients: Causes and Consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 864 - 881.
- 22 Kopple JD, Greene T, Chumlea W, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: Results from the MDRD study. *Kidney Int.* 2000; 57:1688 - 1703.
- 23 Compher C, Mullen J, Barker C. Nutritional support in renal failure. *Surg Clin North Am.* 1991; 71: 597 - 608.
- 24 Wulfson M, Foulks CJ. Intradialytic parenteral nutrition: A useful therapy? *Nutr Clin Pract.* 1996; 11: 5 - 11.
- 25 Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Bross T, et al. Kidney insufficiency and nutrient-based modulation of inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 388 - 396.
- 26 Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *Kidney Int.* 1998; 53: 773 - 782.
- 27 Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho J, et al. Inflammation, Malnutrition, and Cardiac Disease as Predictors of Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 28 - 36.
- 28 Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55: 1899 - 1911.
- 29 Kalantar-Zadeh K, Koppel JD, Block G, et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 1251 - 1263.
- 30 Owen WF, Lowrie EG. C-reactive Protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1998; 54: 627-636.
- 31 Noh H, Lee SW, Kang S, et al. Serum C-reactive protein: A predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 1998; 18: 387 - 394.
- 32 Kaysen GA, Stevenson FT, Depner T. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. *Am J Kidney.* 1997; 29: 658 - 668.
- 33 Chang HR, Bistrian B. The role of cytokines in the catabolic consequences of infection and injury. *J Parenter Enteral Nutr.* 1997; 22: 156 - 166.
- 34 Ridker P, Danielson E, Fonseca F, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195 - 207.
- 35 Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med.* 2001; 7: 687 - 692.
- 36 Sicree, R, J. Shaw, P. Zimmet. Diabetes and impaired glucose tolerance.. *Aus Diabetes Atlas*, 3rd edition, D. Gan, Editor. International Diabetes Federatio, Brussels. 2006; 15 - 109.
- 37 Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, et al. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 108 - 120.
- 38 Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, et al. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int.* 1999; 55: 1945 - 1951.
- 39 Wanner C, Zimmermann J, Schwedler S, et al. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 61: 99 - 102.
- 40 Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 1105 - 1109.
- 41 Herzig K.A, Purdie D.M, Chang W, et al. Is C-Reactive Protein a Useful Predictor of Outcome in Peritoneal Dialysis Patients? *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 814 - 821.
- 42 Panichi V, Rizza GM, Paolctti S, et al. Chronic Inflammation in haemodialysis: effect of different renal replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 2337 - 2343.

- 43 Bossola M, La Torre G, Giungi S, et al. Serum Albumin, Body Weight and Inflammatory Parameters in Chronic Hemodialysis Patients: A Three-Year Longitudinal Study. *Am J Nephrol.* 2008; 28: 405 - 412.
- 44 Parekh R.S, Plantinga LC, Kao WH, et al. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int.* 2008; 74; 1335 - 1342.
- 45 Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 238 - 248.
- 46 Roche/ Hitachi /Cobas. CRP (Latex) HS. F.Hoffmann-La Roche AG Investor. Relations CH-4070 Basel Schweiz
- 47 Roche. Alb plus - Albumin BCG-Methode. F.Hoffmann-La Roche AG Investor. Relations CH-4070 Basel Schweiz
- 48 Currie CJ, Poole C, Conway P. An evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive Protein, and all-cause mortality. *Heart.* 2008; 94: 457 - 462.
- 49 Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation.* 2002; 105: 2595 - 2599.
- 50 Albert CM, Chae C, Grodstein F, et al. Prospective study of Sudden Cardiac Death Among Women in the United States. *Circulation.* 2003; 107: 2096 - 2101.
- 51 Napoli MD, Schwaninger M, Cappelli R, et al. Evaluation of C-Reactive Protein Measurement for Assessing the Risk and Prognosis in Ischemic Stroke. *Stroke.* 2005; 36: 1316 - 1329.
- 52 Chou CY, Kuo HL., Lin LS, et al. C-reactive protein predicts ischaemic stroke in haemodialysis patients. *Int j Clin Pract.* 2009; 63(2): 243 - 248.
- 53 Campbell D, Woodward M, Chalmers J, et al. Prediction of myocardial infarction by N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and renin in subjects with cerebrovascular disease. *Circulation.* 2005; 112: 110 - 116.
- 54 Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1998; 98: 839 - 844.
- 55 Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1959 - 1965.
- 56 Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcome after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005; 352: 20 - 28.
- 57 Kinlay S. Low-density-lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering-therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J AM Coll Cardiol.* 2007; 49:2003 - 2009.
- 58 Chang J, Yang W, Min W, et al. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: 1213 - 217.
- 59 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 Int.* 2008; 74: 1361 - 1367.
- 60 Gupta R, Plantinga L, Fink N, et al. Statin use and sepsis events in patients with chronic kidney disease. *JAMA.* 2007; 297: 1455 - 1464.
- 61 Satter N, Murray H, McConnachie A et al. C-reactive protein and prediction of coronary heart disease and global vascular events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation.* 2007; 115: 981 - 989.
- 62 Van deMeer I, de Maat M, Kiliaan A, et al. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 1323 - 1328.
- 63 Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Supply.* 2003; 84: 207 - 10.

- 64 Ridker P, Hennekens C, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular diseases in women. *N Engl J Med.* 2000; 342: 836 - 843.
- 65 Ridker P, Cannon C, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcome after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005; 352: 20 - 28.
- 66 Krane V, Winkler K, Drechsler C, et al. Association of LDL-Cholesterol and Inflammation with Cardiovascular Events and Mortality in Patients with Typ 2 Diabetes Mellitus in Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54: 902 - 911.
- 67 Zittermann A, Koerfer R. Vit D the prevention and treatment of coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab care.* 2008; 11: 752 - 757.
- 68 Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler T, et al. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int.* 2002; 62: 1524 - 1538.
- 69 Zager R, Johnson A, Lund S, et al. Acute renal failure: determinants and characteristics of the injury-induced hyperinflammatory response. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 291: 546 - 556.
- 70 Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int.* 2002; 80: 35 - 38.
- 71 Kelly K. Acute renal failure: much more than a kidney disease. *Semin Nephrol.* 2006; 26: 105-113.
- 72 Mallmer PE, McNurlan MA, Grant I, et al. Down-regulation of albumin synthesis in the rat by human recombinant interleukin-1 beta or turpentine and the response to nutrients. *J Parenter Enteral Nutr.* 1995; 19: 266 - 271.
- 73 Cooper B, Med, Penne E, et al. Protein Malnutrition and Hypoalbuminemia as Predictors of Vascular Events and Mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 61 - 66.
- 74 Nazanin N, Csaba P, Ramanath D, et al. Racial and Ethnic Differences in Mortality of Hemodialysis Patients: Role of Dietary and Nutritional Status and Inflammation. *Am J Nephrol.* 2011; 33: 157 - 167.
- 75 Kim H, Yuan J, Norris K, et al. High-calorie diet partially ameliorates dysregulation of intrarenal lipid metabolism in remnant kidney. *J Nutr Biochem* 2010; 21: 999 - 1007.

Danksagung

Mein Dank gilt all denen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. med. Christoph Wanner für die Förderung meiner Arbeit und seine wertvollen Ratschläge.

Herrn Prof. Dr. med. Ivan Aleksic danke ich gleichermaßen für die Übernahme des Koreferats.

Für die kontinuierliche Betreuung und hervorragende Unterstützung meiner Arbeit bin ich Frau Dr. med. Vera Krane zu herzlichem Dank verpflichtet.