

Lipidsænkende behandling hos patienter med kronisk nyresvigt

Dansk Nefrologisk Selskab
2013

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Nefrologisk Selskab.

Medlemmer

Overlæge, dr. med. Hans Dieperink, Odense Universitetshospital

Professor, overlæge, dr. med. Jeppe Hagstrup Christensen, Aalborg Universitetshospital

Professor, klinikchef, dr. med. Bo Feldt-Rasmussen, Rigshospitalet

Professor, overlæge, dr. med. Erik Berg Schmidt, Aalborg Universitetshospital, har været tilknyttet arbejdsgruppen som repræsentant for Dansk Cardiologisk Selskab. Rapporten er således godkendt af Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdsfortegnelse

<i>Indholdsfortegnelse</i>	2
<i>Indledning</i>	3
<i>Baggrund</i>	3
<i>Måling af lipidprofil hos voksne med CKD 1-5</i>	3
<i>Kontrol af lipidprofil hos voksne med CKD 1-5</i>	4
<i>Kolesterolsænkende behandling til CKD patienter</i>	5
<i>Patienter ≥ 50 år med CKD 1-5 ND</i>	5
<i>Patienter i alderen 18-49 år med CKD 1-5 ND</i>	6
<i>Patienter med CKD stadium 5D</i>	7
<i>Patienter som starter dialyse og allerede er i statin eller statin/ezetimibe behandling</i>	7
<i>Voksne nyretransplanterede patienter</i>	8
<i>Behandlingsvalg ved CKD</i>	8
<i>Patienter med diabetes og CKD</i>	9
<i>RESUMÉ</i>	10
<i>Appendiks 1</i>	11
<i>Appendiks 2</i>	12
<i>Appendiks 3</i>	13
<i>Referenceliste</i>	14

Indledning

Denne rapport bygger i det væsentlige på de nyeste guidelines: "KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR LIPID MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE". Disse guidelines forventes publiceret snarest på http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/

Det bemærkes af arbejdsgruppen at KDIGO guidelinen på en del punkter hviler på et suboptimalt data-grundlag. Desværre er det ikke sandsynligt at der fremkommer væsentlige nye undersøgelser indenfor den nærmeste årrække, og derfor må en beslutning om lipidsænkende behandling til den enkelte patient eller patientgruppe foretages på det nuværende grundlag.

Rapporten er gjort kort og forenklet. For uddybelse og yderligere baggrundslitteratur henvises derfor til den aktuelle KDIGO rapport [1]. Herudover henvises til Kasiske's review over metaanalyser udført over risikoreduktion ved kolesterolsænkende behandling til CKD patienter [2].

De nedenfor fremførte behandlinger er gradueret til henholdsvis **anbefalinger** og **forslag**, hvor en anbefaling kan ligestilles med en rekommandation (højere evidensniveau), mens et forslag typisk har lavere evidensniveau [1](Appendiks 1).

Således vil evidenskvaliteten også blive angivet og gradueret A (høj evidens), B (moderat evidens), C (lav evidens) samt D (meget lav evidens).

Baggrund

Forekomsten af kronisk nyresygdom (CKD), især i de mildere stadier CKD 0-3, er høj men prævalensen i Danmark er ukendt. Nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed, GFR) er stærkt associeret til kardiovaskulær sygdom (CVD) uafhængigt af andre risikofaktorer og patienter i kronisk dialysebehandling har en markant overdødelighed på næsten faktor 40 sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Kronisk nyresygdom er således en risikoækvivalent til koronararteriesygdom.

Måling af lipidprofil hos voksne med CKD 1-5

Det **anbefales** at måle lipidprofil (T-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider) hos alle voksne med *nydiagnosticeret CKD 1-5* (inkl. patienter på renal erstatningsterapi) (1C).

Lipidprofilen er præget af både kvantitative og kvalitative forandringer der tiltager med aftagende nyrefunktion. Dyslipidæmierne viser sig typisk som forhøjet triglycerid (Tg) og reduktion af HDL-kolesterol, hvorimod højt LDL-kolesterol er mindre udtalt i CKD stadium 1 - 2. De fleste patienter med stadium 3 - 5 CKD har dyslipidæmier i blandede former, og lipidprofilen er atherogen med ændring af alle lipoproteiner.

I tolkningen af lipidprofilen skal altid overvejes *sekundære årsager* til dyslipidæmi.

LDL-C > 4.0 mmol/l og/eller Tg > 5 mmol/l bør give anledning til yderligere udredning hos CKD patienter (ex. Diabetes Type 2).

Kontrol af lipidprofil hos voksne med CKD 1-5

KDIGO erklærer:

1.2: In adults with CKD 1-5 follow-up measurement of lipids is not required (Not Graded)

Der argumenteres af KDIGO for at det i mange tilfælde *ikke er nødvendigt* fortløbende at kontrollere lipidprofil. Dette kan være tilfældet for eksempel hvis patienter ordineres en fast doseret lipidsænkende behandling uden et prædefineret LDL-C behandlingsmål.

Omvendt, hvis man som kliniker mener at måling af LDL-C har betydning for patient compliance, eller ønsker at kende patientens LDL-C for at regulere den medicinske behandling, kan det være relevant at monitorere LDL-C fortløbende.

I den generelle population anbefales behandlingsintensivering for at opnå specifikke LDL-C mål. Lavt LDL-C, enten uden medicinsk behandling, eller opnået ved medicinsk behandling, er således her associeret med nedsat morbiditet og forbedret overlevelse [3].

Der er ikke sikkert belæg for en lignende strategi hos patienter med CKD, idet selv nyresyge med en lav LDL-C har en højere CVD risiko end den generelle population. Således er CKD patienternes betydelige risiko for CVD den primære indikation for lipidsænkende behandling.

Mens der er fundet videnskabelig evidens for at CKD-ND patienter opnår reduktion af risikoen for CVD ved kolesterol-sænkende behandling, er der ikke evidens der peger på et bestemt behandlingsmål hvad angår LDL-C.

Associationen mellem LDL-C og CVD samt mortalitet er svagere hos CKD patienter end i den generelle befolkning, men på en baggrund af at CKD patienternes risiko for CVD er øget i forhold til den generelle befolkning. Sagt på en anden måde, er en betragtelig del af CKD patienternes øgede risiko for CVD uafhængig af LDL-C.

Dette indebærer imidlertid ikke, at man kan afvise en antagelse om at CKD patienter opnår den samme *absolutte* risikoreduktion, parallelt med LDL-C reduktion, som den generelle befolkning. Hos den generelle befolkning reduceres CVD-relateret mortalitet proportionelt med reduktion af LDL-C, også ved LDL-C under 2 mmol/l [4].

Derfor, hvis man som kliniker mener at måling af LDL-C har betydning for patient compliance, eller ønsker at kende patientens LDL-C for at regulere den medicinske behandling, kan det være relevant at monitorere LDL-C fortløbende.

Kolesterolsænkende behandling til CKD patienter

Der bør fokuseres på den absolutte risiko for CVD (og ikke kun lipider) samt på evidens for at behandling er effektiv. I vurdering af samlet risiko for CVD indgår blandt andet alder, køn, blodtryk og rygestatus.

Der findes flere scoringssystemer men i Danmark og i europæiske (ESC) guidelines bruges specielt SCORE [5]. Ved brug heraf kan man ud fra oplysninger om alder/køn/systolisk blodtryk, total kolesterol og rygestatus få en vurdering af gennemsnitsrisiko for CVD død over en 10 års periode. Skemaet kan ikke bruges hos patienter med diabetes mellitus, eller med svært forhøjede enkeltrisikofaktorer som eksempelvis familiær hyperkolesterolemie og svær hypertension. Det skal desuden understreges at skemaet ikke tager højde for familiehistorie, svær overvægt og glukoseproblematikker. Skemaet kan anvendes som vejledende for risiko for CVD, men det må erkendes at CKD i sig selv er en væsentlig risikofaktor som ikke indgår i skemaet.

Flere typer medicin reducerer LDL-C, men kun statiner (samt statin/ezetimibe kombination) har vist sig effektive i behandlingen af CKD patienter og det er disse medikamenter der fokuseres på i det efterfølgende.

Udgangspunkt for behandling bør være som i alle større undersøgelser, nemlig patientens 10-års risiko for CVD (major vascular events) typisk angivet som f.eks. 20 pr 1000 patientår. En risiko større end 10 pr 1000 patientår vil normalt indicere behandling.

Risikoen for koronardød eller AMI hos patienter med CKD med eGFR 15-60 ml/min/1.73 m² eller kraftig proteinuri er ens eller højere end hos patienter med DM. Risikoen er dog aldersafhængig og hos alle patienter ≥ 50 år er risikoen > 10 pr 1000 patientår selv hos patienter uden DM eller uden tidligere AMI (Appendiks 2 som er identisk med Table 4 i ref 1, og figur i appendiks 2). En sådan risiko indikerer sædvanligvis behandling.

Hos alle CKD patienter bør det overvejes om andre forhold taler imod behandling. Sådanne forhold kunne være den generelle fysiske og psykiske tilstand, kort forventet restlevetid, eller anden komorbiditet. Herudover kan bivirkninger og interaktionsproblematikker kontraindicere enkelte eller alle LDL-C sænkende lægemidler.

Patienter ≥ 50 år med CKD 1-5 ND

Det **anbefales** jvf. ovenfor at disse patienter behandles med et statin (CKD 1-2, evidensniveau B) og hos CKD patienter i stadium 3-5 ND kan udover statin også bruges kombinationen statin/ezetimibe (evidensniveau A).

Rationale

I SHARP-studiet blev 9270 højrisiko patienter med CKD undersøgt [6]. Man inkluderede alle grader af CKD (mean eGFR 27 ml/min/1.73 m²); 3023 i dialyse og 6247 med lavere grader af CKD. Median followup var 4,9 år. "Major vascular events" (non-fatalt myokardieinfarkt, non-hæmorrhagisk stroke, arteriel revaskularisering) blev reduceret med 17 % (95 % CI 0,74-0,94, $p < 0,0021$) men der var ikke effekt på mortalitet. Patienterne blev behandlet med en kombination af 10 mg ezetimibe + 20 mg simvastatin, og denne kombination blev sammenlignet med placebobehandling. Behandlingen blev monitoreret på fald i LDL-C (gennemsnitligt fald i LDL-C

på 0,85 mmol/l). Intention-to-treat analyse viste 21 færre "Major vascular events" per 1000 patienter, behandlet 4,9 år (Christina Reith, personlig kommunikation). Blandt de 6247 patienter som ikke var i dialysebehandling ved baseline havde aktiv behandling ingen effekt i forhold til progressionen til terminalt nyresvigt. Den største effekt på endepunkter synes at være blandt ikke-dialysepatienter, men SHARP-studiet havde dog ikke statistisk styrke til at bedømme effekten i de enkelte undergrupper.

SHARP-data er i overensstemmelse med post hoc analyser af RCT med statin versus placebo. Disse post hoc-analyser har fokuseret på patienter som havde CKD ved inklusion om end det ikke var inklusionskriterium. Eksempel på en sådan post hoc analyse er "The Pravastatin Pooling Project (PPP)" hvor man havde inkluderet 19.737 personer med en median opfølgning på 64 måneder[7]. Fordelen ved behandling var mest udtalt blandt patienter med CKD og diabetes. Man påviste en signifikant reduktion i overdødelighed af enhver art (relativ risiko 0,81, 95 % CI 0,73-0,89.) I en anden post hoc analyse (The Heart Protection Study) var den absolutte risikoreduktion 11 % i en subgruppe af patienter med mild CKD sammenlignet med 5,4 % i den samlede kohorte [8]. Data tyder ikke på at effekten af statin er påvirket af graden af albuminuri [9] [10] [11].

Patienter i alderen 18-49 år med CKD 1-5 ND

Det **foreslås** at disse patienter behandles med statin hvis de yderligere har en eller flere af følgende forhold/tilstande (evidensniveau A):

- Kendt CVD
- DM
- Tidligere apoplexia cerebri/thrombosis cerebri
- Estimeret 10-års risiko for koronardød eller non-fatal AMI > 10 % (Appendiks 2) eller risiko for fatal kardiovaskulær lidelse > 5 % (SCORE [9])

Rationale

Risikoen for koronarsygdom er aldersafhængig hos patienter med CKD som i den generelle befolkning. Hos CKD patienter < 50 år er risikoen mindre men forekomsten af andre risikofaktorer øger risikoen for koronardød eller ikke dødelig AMI betydeligt.

Generelt vil mange af disse patienter pga. andre risikofaktorer have en estimeret 10-års risiko for koronardød eller non-fatal AMI > 10 %. Flere prediktionsmodeller kan anvendes så alternativ til SCORE for eksempel Framingham risk score, PROCAM [12], ASSIGN [13] eller QRISK [14]. Det skal anføres at i følge European Society of Cardiology og en række andre selskabers guidelines [9] regnes patienter med eGFR $-59.9 \text{ ml/min/1.73 m}^2 < 30 \text{ ml/min}$ som højrisiko (LDL-C mål < 1.8 mmol/l) og patienter med eGFR $-59.9 \text{ ml/min/1.73 m}^2 30-60$ som højrisiko med LDL-C mål < 2.5 mmol/l. Disse guidelines anvender altså behandlingsmål for LDL-C. Hvis scoringssystem ikke anvendes kan lipidsænkende behandling startes hos patienter med hypertension eller hos rygere.

Bemærk at den danske arbejdsgruppes retningslinje er identisk med KDIGO, mens cardiologiske retningslinjer anbefaler LDL-C sænkende behandling til alle med kendt CVD.

Patienter med CKD stadium 5D

Det **foreslås** at disse patienter ikke som standard sættes i statin eller statin/ezetimibe behandling (evidensniveau A).

Rationale

Der foreligger 3 store randomiserede multicenterstudier med et statin som har inkluderet dialysepatienter.

I Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D) Trial [15] og AURORA-studiet [16] kunne man ikke påvise virkning af statinbehandling på kardiovaskulære endepunkter. SHARP er omtalt ovenfor.

I et systematisk review hvor man har samlet data fra alle studier med CKD patienter randomiseret til statin eller placebo fandt man signifikant heterogenitet mellem dialyse og ikke-dialyse patienter vedr. effekten af statiner på større kardiovaskulære endepunkter (Hazard Ratio for dialysepatienter 0.96; 95% CI 0.88-1.03; Hazard Ratio for ikke-dialysepatienter 0.76; 95 % CI 0.72 – 0.79, p for heterogenitet < 0.001) [17].

Hvis SHARP, 4D og AURORA analyseres samlet er effekten af statinbehandling usikker hos dialysepatienter [18]. Selvom statin skulle have en effekt på kardiovaskulære endepunkter synes det tydeligt at den *relative* risiko-reduktion er betydelig mindre end hos CKD patienter i tidligere stadier [17]. Dette udelukker dog ikke at den absolutte reduktion i CVD kan være som i den generelle befolkning.

Den kliniske situation kan dog gøre at statinbehandling alligevel kan overvejes til nystartede dialysepatienter i specielle situationer – særligt samtidig dokumenteret CVD eller diabetes samt relativ ung alder.

Bemærk at denne retningslinje er identisk med KDIGO, mens cardiologiske retningslinjer anbefaler LDL-C sænkende behandling til alle med kendt CVD.

Patienter som starter dialyse og allerede er i statin eller statin/ezetimibe behandling

Det **foreslås** at fortsætte behandlingen (evidensniveau C).

Rationale

SHARP, AURORA eller 4D forholder sig ikke direkte til om statinbehandling skal seponeres hos patienter som påbegynder dialyse og som altså allerede er i statinbehandling.

I en subanalyse fra SHARP omfattende 2141 patienter (34 %) som ikke var i dialyse på inklusionstidspunktet men som påbegyndte dialyse i løbet af studiet, fandt man en vis effekt af statin behandling [6]. Udover denne analyse savnes dokumentation for at seponere eller vedligeholde behandlingen.

Voksne nyretransplanterede patienter

Det **foreslås** at behandle disse patienter med et statin (evidensniveau B).

Rationale

Der er en høj dødelighed af kardiovaskulær sygdom også efter en nyretransplantation. Data fra placeboarmen i "Assessment of Lescol in Renal Transplant" (ALERT) studiet viste en forekomst af kardiovaskulær død eller ikke dødelig AMI på ca. 22 pr 1000 patientår. Der foreligger ikke data i forhold til aldersopdeling. Ydermere øger cyclosporin A og rapamycin serum lipider.

I ALERT blev 2102 transplanterede patienter (alder 30-75 år) randomiseret til fluvastatin eller placebo i 5-6 år [19]. Man fandt en non-signifikant 17 % reduktion i det primære endepunkt som var en kombination af koronardød eller ikke-dødelig AMI. Derimod fandtes en signifikant 35 % relativ reduktion i risikoen for kardial død eller ikke dødelig AMI. En post-hoc analyse med forlængelse af studiet til 6.7 år dokumenterede en signifikant reduktion også i det primære endepunkt [20].

Der skal tages særligt hensyn til de interaktioner, der kan være mellem de lipidsænkende behandlinger og de immunsuppressive behandlinger, herunder behandling med calcineurinhæmmere, mTOR etc.

Behandlingsvalg ved CKD

Statin behandling til patienter med mere udtalt CKD (stadium 3-5) bør med hensyn til dosis og valg af præparat basere sig på de regimer og doser der anvendt i klinisk kontrollerede forsøg, idet der er en potentiel risiko for øget toksicitet ved nedsat nyrefunktion. Appendix 3 (Table 5) resumerer de anbefalede præparater og doser ved de forskellige stadier af CKD samt hos nyretransplanterede. Det bemærkes, at ved CKD stadium 1-2 er rekommandationen vedr. valg af præparat og dosis den samme som i den generelle population.

Yderligere kan anføres en række specielle forhold haves i erindring:

- Behandlingsalgoritmen bør som ovenfor anført basere sig på nyrefunktionen
- Farmaka der elimineres væsentligst ved hepatisk elimination bør i øvrigt foretrækkes (fluvastatin, atorvastatin og ezetimibe, gerne i kombination med simvastatin).
- Statiner metaboliseret ved CYP3A4 kan føre til alvorlige bivirkninger pga. interaktion med andre farmaka
- Fluvastatin er af samme grund at foretrække til transplanterede patienter i behandling med calcineurinhæmmere

Ud fra en økonomisk betragtning kan det anføres at rosuvastatin ikke er ude af patent og derfor et dyrt præparatvalg.

Ved behandling hos patienter med sene stadier af CKD, skal man være opmærksom på, at lipidregulerende behandling blot er en blandt flere behandlingsmodaliteter og at multifaktoriel intervention rettet mod mange risikofaktorer er nødvendig. Man bør også rette behandlinger mod:

- Blodtryk

- Calcium-fosfatstofskeft
- Malnutrition
- Compliance ved den generelle behandling
- Dialysekvalitet (hvis man vælger at behandle CKD 5D patienter)

Patienter med diabetes og CKD

Disse skal, som alle andre patienter med diabetes med nedsat nyrefunktion, behandles med multifaktoriel intervention, herunder behandling med statiner. Således skal alle DM patienter med mikroalbuminuri eller senere stadier behandles med statin i maksimalt tålte dosering

RESUMÉ

Måling af lipidprofil hos voksne med CKD 1-5

Det **anbefales** at måle lipidprofil (T-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider) hos alle voksne med *nydiagnosticeret CKD 1-5* (inkl. patienter på renal erstatningsterapi).

Kontrol af lipidprofil hos voksne med CKD 1-5

Det er i mange tilfælde *ikke nødvendigt* fortløbende at kontrollere lipidprofil.

Patienter \geq 50 år med CKD 1-5 ND

Det **anbefales** at disse patienter behandles med et statin (CKD 1-2, evidensniveau B) og hos CKD patienter i stadium 3-5 ND kan udover statin også bruges kombinationen statin/ezetimibe (evidensniveau A).

Patienter i alderen 18-49 år med CKD 1-5 ND

Det **foreslås** at disse patienter behandles med statin hvis de yderligere har en eller flere af følgende forhold/tilstande (evidensniveau A):

- Kendt CVD
- DM
- Tidligere apoplexia cerebri/thrombosis cerebri
- Estimeret 10-års risiko for koronardød eller non-fatalt AMI > 10 % (Appendiks 2) eller risiko for fatal kardiovaskulær lidelse > 5 % (SCORE [9])

Patienter med CKD stadium 5D

Det **foreslås** at disse patienter ikke sættes i statin eller statin/ezetimibe behandling (evidensniveau A).

Patienter som starter dialyse og allerede er i statin eller statin/ezetimibe behandling

Det **foreslås** at fortsætte behandlingen (evidensniveau C).

Voksne nyretransplanterede patienter

Det **foreslås** at behandle disse patienter med et statin (evidensniveau B).

Appendiks 1

REFERENCE KEYS

NOMENCLATURE AND DESCRIPTION FOR RATING GUIDELINE RECOMMENDATIONS

Within each recommendation, the strength of recommendation is indicated as **Level 1**, **Level 2** or **Not graded**, and the quality of the supporting evidence is shown as **A**, **B**, **C**, or **D**.

Grade*	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1 "We recommend"	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.
Level 2 "We suggest"	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

* The additional category "Not Graded" was used, typically, to provide guidance based on common sense or where the topic does not allow adequate application of evidence. The most common examples include recommendations regarding monitoring intervals, counseling, and referral to other clinical specialists. The ungraded recommendations are generally written as simple declarative statements, but are not meant to be interpreted as being stronger recommendations than Level 1 or 2 recommendations

Grade	Quality of Evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

Appendiks 2

Table 4. Rate of coronary death or non-fatal MI (by age and CKD stage)

	Rate (95% CI) of coronary death or non-fatal MI (per 1000 patient-years)		
	Overall	Male	Female
Age ≥ 40 years (CKD1-4)	14.9 (14.6,15.3)	17.4 (16.9, 17.9)	12.7 (12.3, 13.1)
CKD 3-4	19.3 (18.8, 19.8)	23.4 (22.6, 24.2)	16.4 (15.8, 17)
CKD 1-2	9.7 (9.3, 10)	12 (11.4, 12.6)	6.7 (6.3, 7.2)
Age ≥ 50 years (CKD1-4)	17.3 (17, 17.7)	20.2 (19.6, 20.8)	14.8 (14.3, 15.3)
CKD 3-4	19.9 (19.4, 20.4)	24.3 (23.4, 25.2)	16.9 (16.3, 17.5)
CKD 1-2	12.9 (12.4-13.4)	15.2 (14.5, 16)	9.7 (9, 10.5)
Age 40-49 years (CKD1-4)	3.2 (2.9, 3.6)	4.7 (4.2, 5.4)	1.6 (1.2, 2)
CKD 3-4	4.7 (3.7, 6)	5.9 (4.3,8.1)	3.6 (2.5, 5.3)
CKD 1-2	3 (2.6, 3.3)	4.6 (4, 5.3)	1.2 (0.9, 1.6)

Data are unadjusted rates from 1,268,029 participants in the Alberta Kidney Disease cohort. CKD refers to eGFR 15-59.9 ml/min/1.73 m², meaning CKD stage 3 or 4. People with diabetes, myocardial infarction, and other cardiovascular disease were included.

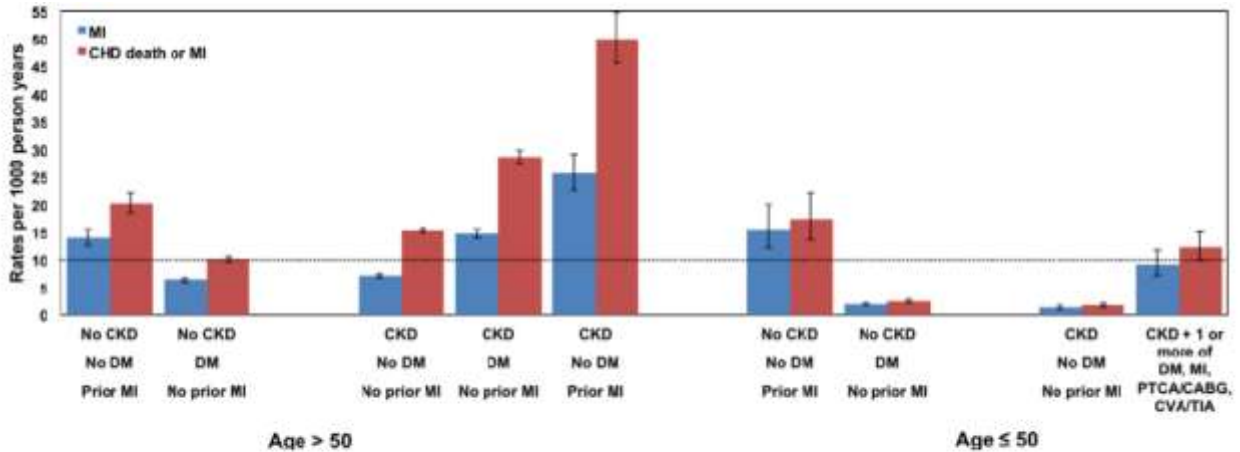


Figure 2: Data are unadjusted rates from 1,268,029 participants in the Alberta Kidney Disease cohort. CKD refers to eGFR 15-59.9 ml/min/1.73 m², meaning CKD stage 3 or 4.

Appendiks 3

Table 5. Recommended doses of statins in adults with CKD 1-5 ND and D/T

Statin	CKD 1-2 ND	CKD 3-5 ND	Dialysis	Transplantation
Lovastatin	GP	nd	nd	nd
Fluvastatin	GP	80	80	80 ¹
Atorvastatin	GP	20	20 ²	20*
Rosuvastatin	GP	10	10 ³	10
Simvastatin/Ezetmibe	GP	20/10 ⁴	20/10 ⁴	-
Pravastatin	GP	40	40	40
Simvastatin	GP	40	20 ⁴	20*

All Statins may not be available in all countries. Lower doses than those used in major trials of statins in CKD populations (printed in bold) may be appropriate in Asian countries. GP, general population. *Cyclosporin inhibits the metabolism of statins resulting in higher blood levels. 1ALERT, 24D, 3AURORA, 4SHARP; nd, not done or not studied.

Referenceliste

- [1] KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR LIPID MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/
- [2] Kasiske BL, Wheeler DC. The management of dyslipidemia in CKD: new analyses of an expanding dataset. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(3): 371-4.
- [3] Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841): 581-90.
- [4] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670-81.
- [5] Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635-701.
- [6] Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9784): 2181-92.
- [7] Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110(12): 1557-63.
- [8] MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7-22.
- [9] Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769-818.
- [10] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009; 54(5): 810-9.
- [11] Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006; 332(7555): 1426.
- [12] Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105(3): 310-5.

- [13] Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93(2): 172-6.
- [14] Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336(7659): 1475-82.
- [15] Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353(3): 238-48.
- [16] Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1395-407.
- [17] Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(4): 263-75.
- [18] Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157(4): 251-62.
- [19] Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374): 2024-31.
- [20] Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, Nyberg G, Olsson AG, Pedersen TR et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005; 5(12): 2929-36.