

available at www.sciencedirect.comjournal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>

ÉDITORIAL

Lessons learnt from the 4D trial

Les leçons de l'essai 4D

Christoph Wanner *, Vera Krane

Department of Medicine, Division of Nephrology, University Clinic of Würzburg, 2, Josef-Schneider-St., D-97080 Würzburg, Germany

KEYWORDS

Hemodialysis;
Type 2 diabetes
mellitus;
Dyslipidemia;
Cardiovascular disease;
Atorvastatin

Abstract Renal dysfunction alters the pathogenesis of cardiovascular disease (CVD) profoundly conferring a very high-risk to the patients. Currently strategies are developed to combat CVD and clinical studies test a number of hypothesis. In this setting the results of the 4D study, comparing atorvastatin with placebo on cardiovascular outcomes in 1255 type 2 diabetic patients on maintenance hemodialysis, came as a great and unsuspected surprise. After a median follow-up of 4 years atorvastatin (20 mg/d) decreased the relative risk by 8% (95% confidence interval, 0.77-1.10; $P = 0.37$) despite a high number of cardiovascular events and an overall 24% cardiovascular mortality. This indicates, that the risk in type 2 diabetic patients on hemodialysis origins from factors other than an atherogenic lipoprotein phenotype alone. Due to non-significant effects of atorvastatin on the primary endpoint and the different quality of such endpoints in dialysis patients as well as an unexplained higher rate of fatal strokes in atorvastatin treated patients we do not recommend to initiate statin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis therapy at the present time. Statin therapy should be implemented earlier during the course of progressive vascular damage.

© 2006 Elsevier SAS and Association Société de Néphrologie. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Hémodialyse ;
Diabète type 2 ;
Dyslipidémie ;
Maladies
cardiovasculaires ;
Atorvastatine

Résumé L'altération du fonctionnement rénal modifie profondément la physiopathologie des maladies cardiovasculaires, conférant un très haut risque aux patients. Actuellement, des stratégies sont développées pour combattre cette atteinte cardiovasculaire, des études cliniques explorent plusieurs hypothèses. Dans ce contexte, les résultats de l'étude 4D comparant atorvastatine et placebo sur des résultats cardiovasculaires chez 1255 patients diabétiques type 2 traités par hémodialyse, ont été une surprise majeure et inattendue. Après un suivi médian de quatre ans, l'atorvastatine (20 mg/j) a diminué le risque relatif de 8 % (intervalle de confiance à 95 %, 0,77 à 1,10, $p = 0,37$) malgré un nombre important d'événements cardiovasculaires et une mortalité globale de 24 %. Ceci indique que l'origine du risque chez les patients diabétiques de type 2 hémodialisés vient d'autres facteurs que le seul phénotype athérogène des lipoprotéines. Du fait des effets non significatifs de l'atorvastatine sur les objectifs primaires qui ont eu une expression particulière chez ces patients dialysés, et de la fréquence inexpliquée d'accidents vasculaires cérébraux fatals chez les patients traités par

* Corresponding author.

E-mail address: wanner_c@medizin.uni-wuerzburg.de (C. Wanner).

l'atorvastatine, nous ne recommandons pas pour l'instant d'initier un traitement par statine chez les patients diabétiques de type 2 traités par hémodialyse. Le traitement par statine devrait être débuté plus tôt dans le cours de l'atteinte vasculaire.

© 2006 Elsevier SAS and Association Société de Néphrologie. All rights reserved.

Introduction

Observational studies so far have failed to demonstrate a positive relationship between total cholesterol and mortality in hemodialysis patients, because the relationship between serum lipids and accelerated cardiovascular disease (CVD) is confounded by underlying comorbid diseases. In fact, a reverse relationship exists whereby low cholesterol is associated with higher mortality rates [1]. This does not preclude that lipid lowering might not be effective in patients on maintenance hemodialysis treatment. Vice versa renal disease patients may be a group especially prone to be exposed to statin therapy because they have an atherogenic lipoprotein phenotype that cannot be detected by measuring and correlating serum cholesterol alone. Patients typically have raised serum triglyceride levels, low HDL-cholesterol levels and elevated LDL-cholesterol concentrations, which are considered to be highly atherogenic. Individuals in the general population with this profile have been described as exhibiting an "atherogenic lipoprotein phenotype". Growing evidence indicates that all the components of this type of dyslipidemia are independently atherogenic, each conferring an atherogenic risk additional to that of to LDL-cholesterol levels alone.

In addition prominent oxidative stress and inflammation (C-reactive protein levels are 10-fold higher than in the general population), and multiple comorbidities may result in higher benefits from statin treatment, a type of therapy with antioxidative and anti-inflammatory capacities. Nevertheless most major statin trials excluded patients with end-stage renal disease (ESRD) so there are little data on efficacy and safety in patients with type 2 diabetes mellitus on chronic hemodialysis treatment who represent the highest risk for CVD.

Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis treatment (the 4D study)

The trial included patients with type 2 diabetes, aged 18-80 years, who had been receiving maintenance hemodialysis therapy for no more 24 months; lipid parameters included an LDL-cholesterol of between 80 and 190 mg/dl, triglycerides < 1000 mg/dl, with no CV events 3 months prior to screening. The design included a run-in phase for 4 weeks, after which patients were randomized to 20 mg atorvastatin ($N = 619$) or placebo ($N = 636$). Baseline characteristics were well matched between both groups and included duration of diabetes of approximately 18 years, a relatively low BMI of 26, a well controlled HbA1c of 6.8%, a low albumin of 36 g/l and a high phosphate of 6.8 mg/dl.

Within a period of 4 weeks atorvastatin lowered LDL-cholesterol to 72 mg/dl (-41%); triglycerides decreased (-

20%), and HDL increased (4.5%). Over the 4-year study period, the LDL-C stabilized at 70 mg/dl in the atorvastatin group, with a 17% reduction observed in the placebo group as well. There was no explanation for this occurrence although it may have been attributed to the cholesterol-lowering effect of inflammation and malnutrition as well as a minor percentage of drop-in to statin therapy.

An 8% relative risk reduction in the primary composite endpoint (cardiac death, non-fatal MI, and stroke) was observed in the atorvastatin group compared with placebo after a median follow-up of 4 years, which was not statistically significant [2]. Of note, there was a higher incidence of fatal stroke in the atorvastatin group compared with placebo (27 versus 13; relative risk 2.03; $P = 0.04$).

This could not be explained and could well be a chance finding, but contributed to the small (non-significant) difference in risk reduction observed between atorvastatin and placebo for the primary endpoint. The overall rate of stroke was not different from that observed in epidemiology studies in this population.

Secondary endpoints included all-cause mortality, all combined cardiovascular events, all combined cerebrovascular events, and percent change in lipid profile. Atorvastatin reduced the rate of all cardiac events combined (relative risk, 0.82; 95% confidence interval, 0.68-0.99; $P = 0.03$, nominally significant) but not all cerebrovascular events combined (relative risk, 1.12; 95% confidence interval, 0.81-1.55; $P = 0.49$) or total mortality (relative risk, 0.93; 95% confidence interval, 0.79-1.08; $P = 0.33$).

The incidence of adverse events was comparable between groups and consistent with previous studies conducted in similar populations.

How can we explain the results of the 4D trial?

Clearly, chronic kidney disease patients show an altered pathogenesis of atherosclerosis, a higher incidence of sudden death and a lower proportion of coronary artery versus all-cause mortality as compared with persons from the general population. The vascular disease in dialysis patients, which is in part also dependent on other risk factors in their progression of calcification, is also called arteriosclerosis. High serum phosphate levels and consequently a high calcium \times phosphate product are prominent predictors of cardiovascular complications and are involved in the pathogenesis of the disease.

Comparing the causes of death in 4D and the USRDS database with the data from randomized controlled trials in persons with normal kidney function from the general population large differences become evident. Diabetic dialysis patients in 4D show a 9% death rate from coronary origin, relatively consistent with patients from the USRDS database (6%). In contrast the rate of death from coronary heart dis-

ease in persons with normal kidney function was 42% (meta-analysis from large randomized controlled trials; Cholesterol Treatment Trialists collaboration; personal communication). Other cardiac deaths occurred with a frequency of 7% in the general population whereas 35% deaths were of other cardiac origin in 4D and 33% in USRDS. Therefore the different pattern and expression of the CVD appears to reflect structural heart disease in the hemodialysis population rather than sclerotic vascular disease and may explain the lack of an effect of atorvastatin therapy in the 4D study patients. Comparing the results of 4D with the data from large randomized controlled statin trials from the general population we also should propose the question to what extent the randomized evidence fits with the observational evidence. Indeed, the results of 4D are largely in line with expectations if allowance is made for the high proportion of non-coronary heart disease cardiac deaths. Certainly 4D had insufficient power to demonstrate a 7% reduction in the primary endpoint but uncertainty remains about the unexpected increase in stroke. Therefore, much larger trials are needed to generate randomized evidence, trials such as AURORA and SHARP. Meta-analysis of all relevant trials should be done as soon as they are concluded in order to come to a final conclusion. Nevertheless we urge all nephrologists to randomize patients into prospective controlled trials whenever possible, in order that we can verify the efficacy and safety of lipid lowering agents in CKD patients of all stages.

The lack of an effect with atorvastatin also suggests that once the patients are dependent on dialysis they are beyond treatment. Accumulating evidence suggests that arteriosclerosis manifests via alternative pathomechanisms unresponsive to statin therapy. Non-traditional CV risk factors, such as phosphate and anemia, in a setting of high-grade inflammation and malnutrition are among the potential candidates.

Patients with diabetes mellitus of long duration also represent a very special population, which does not reflect the normal CVD risk population. Conventional cardiovascular risk factors may not play such a big role. As survivors, these patients may also exhibit protective genes. Therefore a completely different pathophysiology and set of risk factors may have influenced the endpoints in this study.

Furthermore, the inclusion of stroke in the primary endpoint changed the findings with statins from a more positive risk reduction to a more neutral non-significant effect, yet the higher rate of stroke in the atorvastatin group may be a chance effect. At present several colleagues ignore the additional negative stroke results and continue to advocate statin therapy. The implications in clinical practice are whether we should believe that all cardiovascular endpoints combined are valid and ignore the additional cerebrovascular endpoints, or simply interpret this as a negative finding for statins. It was suggested that perhaps stroke manifests differently in dialysis patients and that statins may not offer appropriate protection against stroke in these patients. It should be pointed out that the majority of strokes were ischemic in nature, which would normally be reduced with statin therapy. Importantly however, risk factors related to CKD, such as anemia, abnormal calcium and phosphate me-

tabolism, enhanced sympathetic activity, and chronic inflammation are non-traditional mediators of CVD.

In summary, half of the deaths in 4D were not cardiovascular related, which is in accordance with USRDS but slightly more than in the general population. Therefore, reduction of any primary endpoint has to occur with a prominent effect to overcome this competing risk, especially in respect to effects on all-cause mortality. The non-significant relative risk reduction seen in this randomized controlled trial highlights the importance of further trials that prove or disprove the conclusions drawn here and drawn from retrospective observational cohort studies or post hoc subgroup analyses in the dialysis population. The lack of a pronounced effect suggests the necessity to start lipid lowering treatment with a statin earlier in stages of the disease where comorbid diseases and the damage of the vasculature is less prominent as in the renal failure patients. Results from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) trial [3] underline this suggestion.

Introduction

Les études d'observation réalisées jusqu'à présent n'ont pas montré de relation positive entre le cholestérol total et la mortalité des patients hémodialysés, parce que la relation entre les lipides sériques et l'atteinte cardiovasculaire est perturbée par les comorbidités sous-jacentes. En fait, la relation est inverse, un cholestérol bas étant associé à une mortalité plus élevée [1]. Ceci n'empêche pas que la diminution des lipides puisse être efficace chez les patients en hémodialyse chronique. À l'inverse, les patients ayant une maladie rénale peuvent être considérés comme un groupe pouvant bénéficier d'un traitement par statine car ils ont un phénotype des lipoprotéines athérogène qui ne peut pas être détecté par la simple mesure du cholestérol. Ces patients ont typiquement des taux de triglycérides élevés, des taux de HDL-cholestérol bas et de LDL-cholestérol élevés, association considérée comme très athérogène. Les personnes de la population générale qui ont ce type de profil sont décrites comme ayant un « phénotype lipoprotéique athérogène ». Des preuves convergentes indiquent que chacun des composants de ce type de dyslipémie est indépendamment athérogène, chacun conférant un risque supplémentaire à celui du LDL-cholestérol seul.

De plus, le stress oxydant majeur, l'inflammation (les niveaux de protéine C-réactive sont dix fois plus élevés que dans la population générale), et les comorbidités multiples pourraient conduire à des bénéfices plus importants du traitement par les statines, un type de traitement ayant des capacités antioxydantes et anti-inflammatoires. Néanmoins, la plupart des essais cliniques de statines ont exclu les patients ayant une insuffisance rénale terminale (IRCT), il y a donc peu de données disponibles sur leur efficacité et leur sûreté chez les patients ayant un diabète de type 2 traités par hémodialyse chronique qui ont pourtant le risque cardiovasculaire le plus élevé.

L'atorvastatine chez les patients diabétiques de type 2 traités par hémodialyse chronique (l'étude 4D)

L'essai a inclus des patients avec un diabète de type 2, âgés de 18 à 80 ans, qui étaient traités par hémodialyse depuis moins de 24 mois, avec comme paramètres lipidiques un LDL-cholestérol entre 0,8 et 1,9 g/l et des triglycérides inférieurs à 10 g/l, et l'absence d'événement cardiovasculaire pendant les trois mois précédant la sélection. Le plan de l'étude incluait une phase initiale de quatre semaines après laquelle les patients étaient randomisés pour 20 mg d'atorvastatine ($n = 619$) ou le placebo ($n = 636$). Les caractéristiques de base étaient bien équilibrées entre les deux groupes, incluant une durée du diabète d'environ 18 ans, un indice de masse corporelle relativement bas de 26, une hémoglobine A1c de 6,8 %, une albuminémie basse à 36 g/l et un phosphate élevé à 68 mg/l.

Dans un délai de quatre semaines, l'atorvastatine a permis une diminution du LDL-cholestérol à 0,72 g/l (-41 %), une diminution des triglycérides (-20 %), et une augmentation du HDL (4,5 %). Pendant la période d'étude de quatre ans, le LDL-cholestérol est resté stable à 0,70 g/l dans le groupe atorvastatine, avec une réduction de 17 % dans le groupe placebo également. Il n'y a pas eu d'explication pour cette réduction, bien qu'elle ait pu être attribuée aux effets de diminution du cholestérol par l'inflammation et la dénutrition ainsi qu'au pourcentage mineur de prescription de traitement par statine.

Une réduction du risque relatif de 8 % pour le critère composite primaire (décès d'origine cardiaque, infarctus du myocarde non fatal, et accident vasculaire cérébral : AVC) a été observée dans le groupe atorvastatine comparé au placebo après un suivi médian de quatre ans, ce qui n'était pas significatif [2]. Il faut noter qu'il y a eu une incidence d'AVC fatals plus élevée dans le groupe atorvastatine que dans le groupe placebo (27 contre 13; risque relatif 2,03, $p = 0,04$).

Ceci n'a pas pu être expliqué et pourrait bien être dû au hasard, mais a contribué à ce que la réduction du risque soit faible (et non significative) pour le critère primaire. Le taux global d'AVC n'a pas été différent de ce qui a été observé dans des études épidémiologiques dans cette population.

Les critères secondaires incluaient la mortalité de toutes causes, tous les événements cardiovasculaires, et la proportion de modifications des profils lipidiques. L'atorvastatine a réduit le taux des événements cardiaques combinés (risque relatif 0,82 ; intervalle de confiance à 95 % 0,68 à 0,99, $p = 0,03$, théoriquement significatif) mais pas celui des événements cardiovasculaires combinés (risque relatif 1,12 ; intervalle de confiance à 95 % 0,81 à 1,55, $p = 0,49$) ou de la mortalité globale (risque relatif 0,93 ; intervalle de confiance à 95 % 0,79 à 1,08, $p = 0,33$).

L'incidence des effets secondaires a été comparable entre les groupes et en accord avec les études déjà conduites dans des populations similaires.

Comment pouvons-nous expliquer les résultats de l'étude 4D ?

Clairement, les patients ayant une maladie rénale chronique ont une pathogénie de l'athérosclérose altérée, avec une plus grande incidence de morts subites et une plus faible proportion de mortalité d'origine coronarienne rapportées à la mortalité globale, et ce comparativement à la mortalité dans la population générale. L'atteinte vasculaire chez les patients dialysés, qui dépend également en partie d'autres facteurs de risque dans la progression des calcifications, est également appelée artériosclérose. Des concentrations de phosphate élevées, et donc un produit phosphocalcique augmenté sont fortement prédictifs de la survenue des complications cardiovasculaires et sont impliqués dans la pathogénie de la maladie.

En comparant les causes de décès dans 4D et l'USRDS avec les données d'études randomisées de personnes ayant une fonction rénale normale, des différences importantes apparaissent évidentes. Les patients diabétiques de 4D ont un taux de décès d'origine coronarienne de 9 %, assez compatible avec celui des patients de la base de données de l'USRDS (6 %). Au contraire, le taux de décès d'origine coronarienne chez les personnes ayant une fonction rénale normale est de 42 % (méta-analyse de grandes études randomisées contrôlées ; cholesterol treatment trialists collaboration, communication personnelle). Les morts cardiaques d'autres causes sont survenues avec une fréquence de 7 % dans la population générale alors que 35 % des décès étaient d'une origine cardiaque autre que coronarienne dans 4D et 33 % dans l'USRDS. Ainsi, l'expression différente dans la population hémodialysée de l'atteinte cardiovasculaire paraît refléter une atteinte cardiaque structurelle plutôt qu'une atteinte vasculaire sclérosante et peut expliquer le manque d'effet du traitement par l'atorvastatine chez les patients de 4D. En comparant les résultats de 4D avec les données des grands essais randomisés contrôlés dans la population générale, nous devons également poser la question de savoir jusqu'à quel point les données issues des études randomisées sont en accord avec celles obtenues par les études d'observation. En effet, les résultats de 4D sont en accord avec les hypothèses si l'on tient compte de la forte proportion de décès cardiaques d'origine autre que coronarienne. Il est certain que 4D n'avait pas le pouvoir suffisant pour démontrer une réduction de 7 % du critère primaire, et il demeure une incertitude quant à la fréquence inattendue des AVC. Ainsi, des études de plus grande échelle sont nécessaires pour fournir des preuves randomisées, comme AURORA et SHARP. La méta-analyse des essais de ce type devra être réalisée dès qu'ils seront terminés pour arriver à une conclusion finale. Nous exhortons tous les néphrologues à randomiser les patients dans des essais prospectifs contrôlés chaque fois que possible, dans le but de vérifier l'efficacité et la sûreté des agents hypolipémiants chez les patients à tous les stades d'une maladie rénale chronique.

Le manque d'effet de l'atorvastatine suggère également qu'une fois que les patients sont dépendants de la dialyse, ils sont au-delà des possibilités thérapeutiques. De nombreux arguments suggèrent que l'artériosclérose se manifeste par des mécanismes alternatifs insensibles à un traitement par statine. Les facteurs de risque non traditionnels,

comme le phosphate et l'anémie, dans un contexte d'inflammation et de dénutrition font partie des candidats potentiels.

Les patients ayant un diabète avec une durée d'évolution longue représentent une population très particulière qui ne reflète pas la population normale à risque cardiovasculaire. Les facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels peuvent ne pas avoir un rôle majeur. En tant que survivants, ces patients peuvent aussi avoir des gènes protecteurs. Ainsi une différence complète dans la physiopathologie et les facteurs de risque peut avoir influencé les critères de jugement de cette étude.

De plus, l'inclusion des AVC dans le critère primaire a modifié les résultats des statines depuis une réduction du risque positive vers un effet neutre non significatif, alors que le taux plus élevé d'AVC dans le groupe atorvastatine peut être dû au hasard. Actuellement, plusieurs collègues ignorent les résultats négatifs concernant les AVC et continuent à plaider pour le traitement par les statines. L'implication pour la pratique clinique est de savoir si nous devons croire que tous les événements cardiovasculaires combinés représentent un critère valide, et ignorer le critère AVC, ou si simplement nous devons interpréter ces résultats comme négatifs pour les statines. Il a été suggéré que les AVC se manifestent peut-être différemment chez les patients dialysés et que les statines puissent ne pas conférer d'effet protecteur chez eux. Il faut souligner que la majorité des AVC a été de nature ischémique, un mécanisme qui devrait être sensible aux statines. Cependant, les facteurs de risque reliés aux maladies rénales chroniques comme l'anémie, le métabolisme phosphocalcique anormal, l'augmentation de l'activité sympathique, et l'inflammation chronique sont des médiateurs non traditionnels de l'atteinte cardiovasculaire.

En résumé, la moitié des décès de 4D n'était pas liée à une cause cardiovasculaire, ce qui est en accord avec

l'USRDS mais légèrement plus que dans la population générale. Par conséquent, la réduction de la survenue de tout critère primaire doit être suffisamment importante pour surmonter ce risque compétitif, particulièrement pour ce qui concerne la mortalité de toutes causes confondue. La réduction non significative du risque observée dans cet essai randomisé contrôlé souligne l'importance d'essais futurs qui confirment ou infirment les conclusions formulées ici, ou celles tirées d'études observationnelles rétrospectives de cohorte ou d'analyses a posteriori de sous-groupes dans la population dialysée. L'absence d'un effet majeur suggère la nécessité de débiter le traitement hypolipémiant avec une statine plus tôt à des stades de la maladie où les comorbidités et les atteintes vasculaires sont moins importantes que chez les patients en IRCT. Les résultats de l'essai CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) sont en faveur de cette suggestion [3].

Références

- [1] Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004;291:451-9.
- [2] Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al., German diabetes and dialysis study investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:224-38.
- [3] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-96.