

**Nutzen einer Statintherapie bei Patienten mit
mittlerem bis hohem kardiovaskulären Risiko
und LDL-Ausgangswerten im optimalen bis
suboptimalen Bereich hinsichtlich einer
Reduktion der Morbidität und Mortalität**

Caroline Kleespies, Christiane Florack und Lars Hemkens

(Stand der Bearbeitung: Dezember 2005)

Kontakt:

DIeM - Institut für evidenzbasierte Medizin GmbH – <http://www.di-em.de>

Venloer Str. 301-303

50823 Köln

C. Kleespies

E-Mail: c.kleespies@di-em.de



Fragestellung:

Welchen Nutzen hat eine Statintherapie bei Patienten mit mittlerem bis hohem kardiovaskulären Risiko und LDL-Cholesterin-Ausgangswerten im optimalen (<100 mg/dl^{*}) bis suboptimalen (<130 mg/dl^{*}) Bereich hinsichtlich einer Reduktion der Morbidität und Mortalität?

Hintergrund:

Ein niedriger LDL-Cholesterin-Wert wird in vielen Studien mit einer verminderten kardiovaskulären Mortalität assoziiert, so dass in vielen Leitlinien eine LDL-Zielwertorientierte Statintherapie abhängig vom Risikoprofil der Patienten empfohlen wird.

Einige Studien lassen aber vermuten, dass eine Statintherapie bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu einer signifikanten Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion unabhängig vom Ausgangs-LDL-Cholesterin führt. Es werden nicht-lipidsenkende Eigenschaften der Statine diskutiert, die für ihren Nutzen verantwortlich sind.

LDL-Normwerte bzw. Zielwerte werden in der am häufigsten zitierte Leitlinie “Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood Cholesterol in Adults (AdultTreatment Panel III)”^(1, 2) wie folgt definiert:

Tabelle 1: LDL-Bereichsdefinitionen nach NCEP ATP III

LDL-Cholesterin [mg/dl]	Definition nach NCEP ATP III
<100	optimal
100-129	suboptimal
130-159	grenzwertig hoch
160-189	hoch
≥190	sehr hoch

^{*} nach Definition der Leitlinie NCEP ATP III

Maßgeblich für die Risikostratifizierung ist nach NCEP ATP III die Anzahl der vorliegenden unabhängigen Hauptrisikofaktoren für ein koronares Ereignis*; sie erfolgt in vier Risikokategorien, nach denen der LDL-Zielbereich gewählt wird:

Tabelle 2: LDL-Cholesterin-Zielwerte und Risikokategorien nach NCEP ATP III

Risikokategorie nach NCEP ATP III	LDL-Cholesterin-Zielwert
Hohes Risiko: KHK oder KHK-risiko-äquivalente Erkrankungen [†] (10-Jahres-Risiko [‡] > 20%)	<100 mg/dl (optional <70 mg/dl)
Moderat hohes Risiko: zwei oder mehr Risikofaktoren (10-Jahres-Risiko 10-20%)	<130 mg/dl
Moderates Risiko: zwei oder mehr Risikofaktoren (10-Jahres-Risiko <10%)	<130 mg/dl
Niedriges Risiko: 0 bis 1 Risikofaktor	<160 mg/dl

In dieser systematischen Übersichtsarbeit überprüfen wir die Hypothese, ob Patienten mit bekannter KHK, anderen atherosklerotischen Erkrankungen oder assoziierten Risikofaktoren bei optimalen bis suboptimalen LDL-Ausgangswerten von einer Statintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und anderer patientenrelevanter harter Endpunkte profitieren, anhand aktueller Metaanalysen bzw. systematischer Reviews, welche Subgruppenanalysen nach dem Ausgangs-LDL und Risikokategorien vornahmen.

*Rauchen, Bluthochdruck ($\geq 140/90$ mmHg oder antihypertensive Medikation), HDL-C < 40 mg/dl, eine positive Familienanamnese für eine frühe KHK-Manifestation (Verwandschaft ersten Grades: Männer < 55 Jahre oder Frauen < 65 Jahre) und das Alter (Männer ≥ 45 Jahre und Frauen ≥ 55 Jahre. Ein HDL-C ≥ 60 mg/dl zählt als negativer (=protektiver) Risikofaktor und wird daher von der Gesamtzahl der Risikofaktoren abgezogen.)

[†] Diabetes; multiple Risikofaktoren, die einem 10-Jahresrisiko für eine KHK von > 20% entsprechen oder andere klinische Formen atherosklerotischer Erkrankungen: pAVK, abdominales Aortenaneurysma und symptomatische Karotisstenosen

[‡] 10-Jahres-Risiko, ein koronares Ereignis (Myokardinfarkt oder koronarer Tod) zu erleiden

Fazit:

- Patienten mit suboptimalen LDL-Cholesterin-Ausgangswerten (100 bis 129 mg/dl*) und einem mittleren bis hohen kardiovaskulären Risikoprofil profitieren hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse von einer Statintherapie. Die beste Datenlage besteht hier für Pravastatin und Simvastatin.
- Inwieweit Patienten mit optimalen LDL-Cholesterin-Ausgangswerten (<100 mg/dl*) von einer Statintherapie profitieren, wurde in den zugrunde liegenden Metaanalysen nicht untersucht.
- Die Ergebnisse der Heart Protection Study zeigten jedoch, dass sowohl Patienten mit einem Ausgangs-LDL von ≥ 116 bis <135 mg/dl als auch von < 116 mg/dl signifikant von einer Simvastatintherapie hinsichtlich einer Risikoreduktion schwerer vaskulärer Ereignisse profitieren.
- Gleiches bestätigte sich auch für Diabetiker mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren.
- Hinsichtlich einer Reduktion der Gesamtmortalität sind keine abschließenden Aussagen möglich, da Subgruppenanalysen nach LDL-Ausgangsbereichen für diesen Endpunkt meist nicht vorlagen.
- Die Datenlage für ältere Patienten insbesondere ab 70 Jahre mit optimalen, suboptimalen oder grenzwertig hohen LDL-Werten (<160 mg/dl) ist noch unsicher.
- Ebenso sind die Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf Frauen übertragbar, da diese im Mittel mit nur 23-24% der jeweiligen Studienpopulation ausmachten.

* nach NCEP ATP III – Definition

Suchstrategie:

Am 26.10.05 erfolgte eine systematische Recherche nach systematischen Reviews oder Metaanalysen zur Statintherapie, die seit dem 01.01.2004 veröffentlicht wurden, in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Cochrane Database of Systematic Reviews. Die Suchstrategie wird detailliert auf der Web-Seite von DiEM* dargestellt. Zusätzlich erfolgte eine Handrecherche in Leitlinien zur Statintherapie.

Wesentliche Kriterien der berücksichtigten systematischen Reviews und Metaanalysen:

- Einschluss von randomisierten placebokontrollierten Studien
- Nachvollziehbare Darstellung der Suchstrategie mit Angabe der Datenbanken und klare Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien
- Subgruppenanalyse nach dem Ausgangs-LDL-Wert der Patienten
- Analyse sogenannter harter klinischer Endpunkte, wobei neben Morbidität und kardiovaskulärer Mortalität immer die Gesamtmortalität genannt werden sollte

* www.di-em.de

Ergebnisse:

Von 324 Datenbanktreffern wurden auf Abstractebene 321 Publikationen ausgeschlossen, die Analyse der Volltexte ergab folgende 2 für diese Übersichtsarbeit relevante Publikationen:

1. "Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Cholesterol Treatment Trialists" (CTT) Collaborators ^(3, 4)

Es handelt sich hierbei um eine prospektive Metaanalyse, deren Protokoll 1995 veröffentlicht wurde, bevor Ergebnisse der eingeschlossenen Studien veröffentlicht waren.

Ziel der Untersuchung war es, den Nutzen der Statintherapie hinsichtlich koronarer und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität insbesondere für einzelne Subgruppen zu untersuchen und die Effekte auf klinische Endpunkte in den einzelnen Studien nach der absoluten LDL-Differenz nach dem ersten Nachbeobachtungsjahr zu gewichten und als Effekt pro 1,0 mmol/l (39 mg/dl) LDL-Reduktion darzustellen.

Eingeschlossen wurden RCTs mit folgenden Kriterien:

- mindestens eine Intervention, deren Haupteffekt eine Modifizierung der Lipidwerte war
- vergleichbare Therapiegruppen (hinsichtlich Risikofaktormodifikation)
- geplanter Einschluss von mindestens 1000 Patienten und
- geplanter Behandlungszeitraum mindestens 2 Jahre.

Die primären prädefinierten Endpunkte waren Gesamtmortalität, koronare Mortalität und nicht-koronare Mortalität. Sekundäre Endpunkte waren koronarer Tod und schwere koronare Ereignisse (nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder koronarer Tod) in prädefinierten Subgruppen und Effekte auf Schlaganfall, Tumorerkrankungen und vaskuläre Interventionen.

Insgesamt wurden 14 Studien mit Daten von 90056 Patienten in die Metaanalyse eingeschlossen: 4S, WOSCOPS, CARE, Post-CABG, AFCAPS/TeXCAPS, LIPID, GISSI Prevention, LIPS, HPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, ALERT und CARDS. Die meisten der eingeschlossenen Studien wurden finanziell von der pharmazeutischen Industrie unterstützt.

Charakteristika der Patienten der Metaanalyse:

- 47% der Patienten hatten eine vorbekannte KHK
- 21% hatten einen bekannten Diabetes mellitus
- 55% eine arterielle Hypertonie
- 24% waren Frauen
- der Ausgangs-LDL-Wert lag im gewichteten Mittel bei 147 mg/dl (von 117 mg/dl in CARDS bis 192 mg/dl in WOSCOPS)
- die gewichtete mittlere Differenz des LDL nach 1 Jahr betrug 42 mg/dl
- die gewichtete mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 4,7 Jahre.

Unter Statintherapie starben insgesamt 3832 (8,5%) Patienten gegenüber 4354 (9,7%) unter Kontrolltherapie (ARR 1,2%). Diese Differenz entsprach einer RRR von 12% pro mmol/l (39 mg/dl) LDL-Reduktion in der gewichteten Analyse (RR 0,88; 95% CI 0,84-0,91; $p < 0,0001$).

Die Reduktion der Gesamtmortalität lies sich hauptsächlich auf eine signifikante Reduktion der koronaren Todesfälle von relativ 19% pro mmol/l LDL-Reduktion zurückführen (3,4% unter Statin vs. 4,4% Kontrolle; RR 0,81; 95% CI 0,76-0,85).

Todesfälle infolge Schlaganfall, anderen vaskulären Ursachen oder nicht-vaskulären Ursachen traten unter Statintherapie nur tendenziell seltener auf.

Todesfälle infolge Tumorerkrankungen traten unter Statintherapie und in der Kontrollgruppe gleich häufig auf (RR 1,01; 95% CI 0,91-1,12).

Es erfolgte u.a. eine prädefinierte Subgruppenanalyse nach dem **Ausgangs-LDL (≤ 135 mg/dl; > 135 bis 174 mg/dl oder > 174 mg/dl).**

Die relative Risikoreduktion bezüglich **koronarer Todesfälle** pro mmol/l (39 mg/dl) LDL-Reduktion war in allen drei Kategorien gleich hoch. Zahlenmäßige Angaben werden in der Veröffentlichung hierzu leider nicht gemacht. Ebenso zeigte sich in allen Ausgangs-LDL-Kategorien eine signifikante Risikoreduktion **schwerer koronarer Ereignisse*** und **schwerer vaskulärer Ereignisse[†]** unter der Statintherapie ► Tabelle 3.

* nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder koronarer Tod

† schwere koronare Ereignisse oder nicht-tödlicher oder tödlicher Schlaganfall oder koronare Revaskularisierung

Die relative Risikoreduktion pro mmol/l LDL-Reduktion war für die verschiedenen LDL-Kategorien in etwa gleich hoch und lag für die beiden Endpunkte zwischen 19-24%. Für den Endpunkt **Gesamtmortalität** erfolgte keine Subanalyse nach den Ausgangs-LDL-Werten.

Zu beachten ist, dass das mittlere Ausgangs-LDL in den einzelnen Studien nicht unter 117 mg/dl (in CARDS) lag.

Der überwiegende Anteil der in der Metaanalyse berücksichtigten Statin-Studien schloss Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, Diabetes oder anderen vaskulären Erkrankungen ein. Inwieweit die Ergebnisse auf Patienten ohne entsprechendes Risikoprofil übertragbar sind, bleibt offen.

Tabelle 3: Risikoreduktionen pro mmol/l (39 mg/dl) LDL-Reduktion über im Mittel 5 Jahre

	Ausgangs-LDL ≤ 135 mg/dl	Ausgangs-LDL > 135 ≤ 174 mg/dl	Ausgangs-LDL > 174 mg/dl	Gesamtkollektiv
Schwere koronare Ereignisse*	ARR 1,9% (8,7 vs. 6,8%) RR 0,76 95% CI 0,68-0,84	ARR 2,3% (9,6 vs. 7,3%) RR 0,77 95% CI 0,71-0,83	ARR 3,6% (12,9 vs. 9,3%) RR 0,78 95% CI 0,72-0,85	ARR 2,4% (9,8 vs. 7,4%) RR 0,77 95% CI 0,74-0,80
Schwere vaskuläre Ereignisse†	ARR 3,3% (16,7 vs. 13,4%) RR 0,76 95% CI 0,71-0,82	ARR 3,4% (17,6 vs. 14,2%) RR 0,79 95% CI 0,75-0,84	ARR 4,6% (20,4 vs. 15,8%) RR 0,81 95% CI 0,76-0,87	ARR 3,7% (17,8 vs. 14,1%) RR 0,79 95% CI 0,77-0,81
Gesamtmortalität	keine Analyse erfolgt			ARR 1,2% (8,5 vs. 9,7%) RR 0,88 95% CI 0,84-0,91
Koronare Mortalität	war in allen Kategorien gleich hoch (in der Publikation nicht konkreter angegeben)			ARR 1% (3,4 vs. 4,4%) RR 0,81 95% CI 0,76-0,85

* nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder koronarer Tod

† schwere koronare Ereignisse oder nicht-tödlicher oder tödlicher Schlaganfall oder koronare Revaskularisierung

Bei Betrachtung einzelner in der Metaanalyse berücksichtigter Studien ergeben sich folgende zusätzliche Aspekte für:

- **Ältere Patienten (über 70 Jahre) mit einer vaskulären Erkrankung oder Risikofaktoren für diese**

In der PROSPER-Studie⁽¹²⁾, welche 5804 Patienten im Alter von 70-82 Jahren mit einer vaskulären Erkrankung (in 44%) oder Risikofaktoren für diese einschloss, lag das mittlere Ausgangs-LDL-Cholesterin bei 147 mg/dl. Der primäre Endpunkt* konnte in der Subanalyse nach dem Ausgangs-LDL nur bei Patienten mit einem **Ausgangs-LDL von > 159 mg/dl (n=935)** durch 40 mg Pravastatin täglich über im Mittel 3,2 Jahre signifikant gesenkt werden (RR 0,77; 95% CI 0,60-0,98) wie im Gesamtkollektiv der Studienteilnehmer. Bei Patienten mit einem **niedrigeren Ausgangs-LDL** zeigte sich in der Subanalyse kein entsprechender signifikanter Effekt.

- **Diabetiker mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren**

Die CARD-Studie⁽¹³⁾, welche ausschließlich 2838 Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren einschloss, zeigte, dass das absolute Risiko für **schwere kardiovaskuläre Ereignisse**[†] nach knapp 4 Jahren von 9% unter Placebo auf 5,8% unter 10 mg Atorvastatin täglich gesenkt werden konnte. Das mittlere Ausgangs-LDL-Cholesterin lag bei 117 mg/dl.

Dieser Nutzen bestand in beiden Ausgangs-LDL-Bereichen: bei einem **Ausgangs-LDL von < 120 mg/dl** konnte das absolute Risiko von 8,5% auf 5,6% gesenkt werden (RR 0,63; 95% CI 0,42-0,94) und bei einem **LDL von \geq 120 mg/dl** von 9,5% auf 6,1% (RR 0,62; 95% CI 0,43-0,91).

- **Patienten ohne bekannte KHK oder andere vaskuläre Erkrankungen**

Die AFCAPS/TexCAPS Studie⁽¹⁶⁾, welche 6605 Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung mit einem niedrigen HDL-Cholesterin[‡] und einem LDL zwischen 130-190 mg/dl einschloss, zeigte in der Untergruppenauswertung nach dem **Ausgangs-LDL-Cholesterin (\leq 142mg/dl, 143-156 mg/dl oder \geq 157 mg/dl)**, dass nur im

* Primärer kombinierter Endpunkt waren fatale koronare Ereignisse, nicht-fatale Myokardinfarkte und fatale und nicht fatale Schlaganfälle

† Kombination aus einem akuten koronaren Ereignis (Herzinfarkt (inklusive stummer Infarkt), instabile Angina pectoris, koronar bedingter Tod, Reanimation nach Herzstillstand), koronarer Revaskularisierung oder Schlaganfall.

‡ HDL-Cholesterin < 45 mg/dl für Männer und < 47 mg/dl für Frauen

Bereich ≥ 157 mg/dl* der primäre Endpunkt erstes schweres koronares Ereignis[†] signifikant unter der Lovastatintherapie gesenkt werden konnte.

2. **“Effectiveness of Statin Therapy in Adults With Coronary Heart Disease”⁽⁶⁾**

Ziel dieser ebenfalls prospektiv angelegten Metaanalyse war es, den Effekt einer Statintherapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu untersuchen.

Es erfolgte eine systematische Recherche in Medline und der Cochrane Library nach RCTs oder systematischen Reviews zur Sekundärprävention einer KHK mit Statinen, welche zwischen Januar 1966 und Januar 2003 in englischer Sprache veröffentlicht wurden. Es wurden nur Studien mit folgenden Charakteristika berücksichtigt:

- Einschluss von Patienten mit einer KHK
- mindestens 100 Patienten pro Therapiearm
- Untersuchung klinischer Endpunkte
- Angabe von LDL-Leveln
- Teilnehmer erhielten randomisiert ein Statin oder Placebo, oder eine aktive Kontrolle oder eine gewöhnliche Behandlung

Insgesamt wurden 25 einzelne Studien mit insgesamt 69511 Patienten berücksichtigt.

Da sich die für unsere Fragestellung relevante Metaregressionsanalyse nur auf die 19 placebokontrollierten Studien bezieht, gehen wir im Folgenden auch nur auf diese ein.

Diese 19 placebokontrollierten und doppelblinden Studien umfassten insgesamt 52782 Patienten und waren folgende: CARE, LIPID, PLAC I-II, PMSG, PROSPER, REGRESS, PREDICT, 4S, CIS, HPS, MAAS, SCAT, CCAIT, MARS, LCAS, LIPS, Riegger et al., FLARE; Weintraub et al. Studien, die Pravastatin und Simvastatin untersuchten, schlossen dabei fast 90% der Patienten ein.

2 der 19 Studien schlossen auch Patienten mit hohem Risiko für eine KHK ein, ohne dass eine definitive KHK vorlag (in HPS 35% der Patienten $n = 7150$; und in PROSPER 56% der Patienten $n = 3239$). Es wurden in der Analyse nur die Daten der Patienten mit manifester KHK ($n = 42173$) verwendet. 4 der Studien (LIPS, PREDICT, Weintraub et al. und FLARE) schlossen nur Patienten nach perkutaner Koronarintervention ein.

* in der graphischen Darstellung

† tödlicher oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher kardialer Tod

In den Studien, die eine fixe Statindosis verwendeten wurde meistens 20 oder 40 mg/d Simvastatin; 40 oder 80 mg/d Lovastatin, Fluvastatin oder Atorvastatin; und 40 mg/d Pravastatin verwendet.

Basischarakteristika der Patienten in den 19 placebokontrollierten Studien:

- 80% hatten eine manifeste KHK
- 17% waren Diabetiker
- Frauenanteil 23 %
- mittleres Ausgangs-LDL 149 mg/dl und mittleres Gesamtcholesterin 227,5 mg/dl
- mittleres Alter 63 Jahre
- Kaukasieranteil 93-94%.
- 20 % der Patienten hatten keine manifeste KHK, aber aufgrund der Begleiterkrankungen ein hohes kardiovaskuläres Risiko
- 48% der Patienten hatten vor Studienbeginn bereits einen Myokardinfarkt, 23,5% eine PTCA oder eine Bypass-OP

Um die Beziehung zwischen Basis-LDL und Ausmaß der Risikoreduktion durch eine Statintherapie zu untersuchen erfolgte eine Meta-Regressionsanalyse für verschiedene Endpunkte, wobei die statistischen Angaben zur Regressionsanalyse nicht vollständig sind.

Zugrunde gelegt wurden nur placebokontrollierte Studien von mindestens einem Jahr Dauer. Das Ausmaß der Risikoreduktion korrelierte für die Endpunkte **Gesamtmortalität** und **schwere koronare Ereignisse** mit dem Ausgangs-LDL und stieg mit dem Ausgangs-LDL an. Die Gesamtmortalität könnte hiernach bei Patienten mit einem **Ausgangs-LDL von 130 mg/dl** nur tendentiell gesenkt werden, schwere koronare Ereignisse bei einem **Ausgangs-LDL von 100 mg/dl** aber bereits signifikant.

Dagegen zeigte sich für den Endpunkt **schwere kardiale Ereignisse*** eine signifikante Risikoreduktion in **allen Ausgangs-LDL-Bereichen**.

* Im Text auch bezeichnet als schwere klinische und vaskuläre Ereignisse, leider fehlt eine genaue Definition

Im Folgenden werden einige Eckdaten der Regression genannt:

- Für den **kombinierten Endpunkt schwere koronare Ereignisse** lag das zugrunde liegende Basis-LDL vor Statinbehandlung zwischen **94-223 mg/dl**.

Die berechnete relative Risikoreduktion* lag zwischen

- **22%** bei einem initialen **LDL von 120 mg/dl** (RR 0,78; 95% CI 0,72-0,85) und
- **30%** bei einem initialen **LDL von 220 mg/dl** (RR 0,70; 95% CI 0,63-0,77).

Die absolute Risikoreduktion lag zwischen

- **2,6% (NNT_{5,5 Jahre} = 38)** bei einem **LDL von 100 mg/dl** und
- **6% (NNT_{5,5 Jahre} = 17)** bei einem **LDL von 220 mg/dl**,

entsprechend einem **Anstieg der ARR um 0,28% je 10 mg/dl Anstieg des Ausgangs-LDL-Cholesterins**.

- Für den **Endpunkt Gesamtmortalität** lag das zugrunde liegende Basis-LDL vor Statinbehandlung zwischen **130-189 mg/dl**.

Die berechnete relative Risikoreduktion* lag zwischen

- **3,4%** bei einem initialen **LDL von 130 mg/dl** (RR 0,97; 95% CI 0,88-1,01;ns) und
- **22%** bei einem initialen **LDL von 190 mg/dl** (RR 0,78; 95% CI 0,65-0,94).

Die absolute Risikoreduktion lag zwischen

- **0,4%** (95% CI -0,4%-1,1%; ns) bei einem **LDL von 130 mg/dl** und
- **2,3%** (NNT_{5,5 Jahre} = 43) bei einem **LDL von 190 mg/dl**,

entsprechend einem Anstieg der ARR um 0,31% je 10 mg/dl Anstieg des Basis-LDL.

- Für den Endpunkt **schwere kardiale Ereignisse**[†] lag das zugrunde liegende Basis-LDL vor Statinbehandlung zwischen **94-200 mg/dl**.

Die berechnete relative Risikoreduktion* lag zwischen

- **18%** bei einem initialen **LDL von 100 mg/dl** (RR 0,82; 95% CI 0,75-0,89) und
- **26%** bei einem initialen **LDL von 220 mg/dl** (RR 0,74; 95% CI 0,67-0,81).

Die absolute Risikoreduktion lag zwischen

- **4,0%** (NNT_{5,5 Jahre} = 25) bei einem **LDL von 100 mg/dl** und
- **6,1%** (NNT_{5,5 Jahre} = 17) bei einem **LDL von 200 mg/dl**.

* über einen Zeitraum von 5,5 Jahren

† im Text auch bezeichnet als schwere klinische und vaskuläre Ereignisse, leider fehlt eine genaue Definition

Diskussion:

Es fanden sich nur zwei für unsere Fragestellung relevante systematische Metaanalysen, welche unsere Einschlusskriterien erfüllten.

Die Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators schloss insgesamt 14 Statinstudien mit Daten von 90056 Patienten ein. Der überwiegende Anteil der Studien schloss Patienten mit einer KHK, Diabetes oder anderen vaskulären Erkrankungen ein. Im Gegensatz zur zweiten Metaanalyse hatten aber nur knapp die Hälfte (47%) der Patienten eine KHK, 21% einen Diabetes und 55% eine arterielle Hypertonie. Das mittlere Ausgangs-LDL lag bei 147 mg/dl und die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 4,7 Jahre.

Dagegen schloss die Metaanalyse von Wilt et al. nur Statinstudien mit KHK-Patienten ein. Insgesamt waren dies 19 placebokontrollierte Studien mit insgesamt 52782 Patienten. 80% der Patienten hatten eine KHK und 17% waren Diabetiker. Nur die Daten der Patienten mit manifester KHK (n = 42173) flossen in die Analyse ein.

Der Frauenanteil in beiden Metaanalysen war mit 24% bzw. 23% vergleichsweise gering.

Die Ergebnisse können daher nicht ohne weiteres auf Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko und Frauen übertragen werden.

Die Metaanalyse der CTT Collaborators kommt zu dem Ergebnis, dass eine Statintherapie in allen **Ausgangs-LDL-Bereichen (≤ 135 mg/dl; > 135 bis 174 mg/dl oder > 174 mg/dl)** zu einer signifikanten Risikoreduktion **schwerer koronarer^{*} und schwerer vaskulärer Ereignisse[†]** führt. Die relative Risikoreduktion pro mmol/l (ca. 39 mg/dl) LDL-Reduktion war für die verschiedenen LDL-Kategorien in etwa gleich hoch und lag für die beiden Endpunkte zwischen 19-24%.

Für den Endpunkt **Gesamtmortalität** lagen keine Daten vor. Zu beachten ist, dass das mittlere Ausgangs-LDL in den einzelnen Studien nicht unter 117 mg/dl lag.

Die größte Statinstudie **HPS** mit 20536 Patienten mit bereits bekannten cerebrovaskulären Vorerkrankungen oder hohem kardiovaskulären Risiko, welche 40 mg Simvastatin gegenüber Placebo untersuchte, schloss mehr Patienten mit optimalen bis suboptimalen Ausgangs-LDL-Werten als andere Studien ein. Das mittlere Ausgangs-LDL des Gesamtkollektivs lag bei

* koronarer Tod oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt

† schwere koronare Ereignisse, nicht-tödlicher oder tödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisationen

131 mg/dl. **Schwere vaskuläre Ereignisse** konnten bei Patienten mit einem **Ausgangs-LDL von <116 mg/dl** (n= 6793) signifikant um absolut 4,6% (RRR 21%) gesenkt werden und bei einem **Ausgangs-LDL von ≥116 bis <135 mg/dl** (n= 5063) um absolut 6,7% (RRR 26%). Bei einem noch höheren **Ausgangs-LDL von ≥135 mg/dl** (n=8680) war der Effekt wieder leicht rückläufig, er betrug absolut 5,2% (RRR 19%). Subgruppenanalysen für den Endpunkt **Gesamtmortalität** lagen auch hier nicht vor.

Auch **Diabetiker** (n=5963) profitierten in der **HPS** in beiden **Ausgangs-LDL-Bereichen (<116 mg/dl oder ≥ 116 mg/dl)** von einer Simvastatintherapie bezüglich des Endpunktes schwere vaskuläre Ereignisse.

Die **CARD-Studie**, welche nur **Typ-2-Diabetiker** (n=2838) einschloss und 10 mg Atorvastatin täglich gegen Placebo untersuchte zeigte einen signifikanten Nutzen der Statintherapie hinsichtlich **schwerer kardiovaskulärer Ereignisse** für die beiden untersuchten Ausgangs-LDL-Bereichen. Die RRR betrug 37% bei einem **Ausgangs-LDL von < 120 mg/dl** und **38% bei einem Ausgangs-LDL von ≥ 120 mg/dl**.

Bei Betrachtung der berücksichtigten Studien im Einzelnen ergeben sich möglicherweise Einschränkungen für **ältere Patienten**. Die **PROSPER-Studie**, zeigte in Subgruppenanalysen nur bei Patienten mit einem **Ausgangs-LDL von > 159 mg/dl** (n=935) eine signifikante Reduktion (RR 0,77; 95% CI 0,60-0,98) des primären Endpunktes (Kombination aus fatalen koronaren Ereignissen, nicht-fatalen Myokardinfarkten und fatale und nicht fatale Schlaganfälle). Bei Patienten mit einem Ausgangs-LDL von <132 mg/dl oder 132-159 mg/dl zeigte sich kein signifikanter Unterschied in beiden Therapiegruppen.

Dagegen ergaben Subanalysen der **HPS** für alle Altersgruppen (< 65 Jahre (n=9839); ≥ 65 bis < 70 Jahre (n=4891) und ≥ 70 Jahre (n=5806) eine signifikante Reduktion schwerer vaskulärer Ereignisse, allerdings fehlen Subanalysen nach Alter und gleichzeitig nach LDL-Ausgangswerten.

Die Ergebnisse sind nicht auf **Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risikoprofil** übertragbar.

Die Metaanalyse von Wilt et al. führte eine Regressionsanalyse für verschiedene Endpunkte durch, um die Beziehung zwischen Ausgangs-LDL und dem Ausmaß der Risikoreduktion durch eine Statintherapie bei **KHK-Patienten** zu untersuchen. Die 4

großen Studien CARE, LIPID, HPS und 4S, welche jeweils Simvastatin oder Pravastatin gegenüber Placebo untersuchten, beeinflussten im Wesentlichen die Ergebnisse der Metaregressionsanalyse.

Für die Endpunkte **schwere kardiale Ereignisse*** und **schwere koronare Ereignisse** konnten signifikante Risikoreduktion bei suboptimalen Ausgangs-LDL-Werten für einen Therapiezeitraum von 5,5 Jahren errechnet werden:

Schwere koronare Ereignisse konnten nach der Regressionsanalyse auch bei einem **Ausgangs-LDL von 120 mg/dl** (um relativ 22%) und **schwere kardiale Ereignisse*** (um relativ 18%) bei einem **Ausgangs-LDL von 100 mg/dl** signifikant gesenkt werden.

Eine signifikante Reduktion der **Gesamtmortalität** konnte bei einem **Ausgangs-LDL von 130 mg/dl** in dieser Analyse nicht errechnet werden.

Nach den Ergebnissen des **Berichtes des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen** „Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin“ (Version 1.0 Stand: 15. August 2005)⁽⁵⁾ ist der Nutzen einer Statinbehandlung hinsichtlich eines lebensverlängernden Effekts bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit insgesamt nur für die Wirkstoffe Simvastatin und Pravastatin belegt und bei Patienten mit Diabetes mellitus nur für den Wirkstoff Simvastatin.

* im Text auch bezeichnet als schwere klinische und vaskuläre Ereignisse, leider fehlt eine genaue Definition

Anhang:

- Umrechnung LDL mg/dl in mmol/l und umgekehrt: $[\text{mmol/l}] * 38,67 = [\text{mg/dl}]$; $[\text{mg/dl}] * 0,02586 = [\text{mmol/l}]$
- Die Risikoabschätzung anhand des Framingham Risikoscores basiert auf folgenden Faktoren: Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck, Behandlung einer arteriellen Hypertonie und Nikotinkonsum.

Abkürzungsverzeichnis:

AFCAPS/TexCAPS=Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
ALERT=Assessment of Lescol in Renal Transplantation
ALLHAT-LLT=Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ARR=absolute Risikoreduktion
ASCOT-LLA=Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm
CARDS=Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
CARE=Cholesterol And Recurrent Events
CCAIT=the Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial
CIS=The multicenter Coronary Intervention Study
FLARE=Fluvastatin Angiographic Restenosis trial
GISSI Prevention=Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico
HDL=High-Density-Lipoprotein
HPS=Heart Protection Study
KHK=koronare Herzerkrankung
LCAS=The Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study
LDL=Low-Density-Lipoprotein
LIPID=Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease
LIPS=Lescol Intervention Prevention Study
MAAS=The Multicentre Anti-Atheroma Study
MARS=the Monitored Atherosclerosis Regression Study
NNT=Numbers needed to treat
PLAC I –II=Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary arteries
PMSG=The Pravastatin Multinational Study Group
Post-CABG=Post-Coronary Artery Bypass Graft
PREDICT=Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplastie
PROSPER=PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
PROVE-IT=Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy
PTCA=perkutane transluminle koronare Angioplastie
RCT=randomisierte kontrollierte Studie
REGRESS=The Regression Growth Evaluation Statin Study
RRR=relative Risikoreduktion
4S=Scandinavian Simvastatin Survival Study
SCAT=The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial
WOSCOPS=West of Scotland Coronary Prevention Study

Literaturverzeichnis:

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278
4. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1130-1134
5. Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin; Version 1.0 Stand: 15. August 2005; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. http://www.iqwig.de/media/publikationen/files/SiV_10_050815.pdf
6. Timothy J. Wilt, MD, MPH; Hanna E. Bloomfield, MD, MPH; Roderick MacDonald, MS; David Nelson, PhD; Indulis Rutks, BS; Michael Ho, MD; Gregory Larsen, MD; Anthony McCall, MD, PhD; Sandra Pineros, MPH; Anne Sales. Effectiveness of Statin Therapy in Adults With Coronary Heart Disease *Arch Intern Med.* 2004;164: 1427-1436
7. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
8. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Design and baseline results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study of patients with stable angina and/or previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71:393-400
9. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360:7-22
10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009
11. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357
12. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ,

- Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-1630
13. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. 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; 364:685-696
14. Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Logan JO, Pedersen TR; Assessment of Lescol in Renal Transplantation Study Investigators. Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int.* 2004 ;66: 1549-1555
15. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002; 288: 2998-3007
16. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998; 279:1615-1622