

IQWiG-Berichte – Nr. 1

Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin

Arbeitspapier

Auftrag: GA05-01
Version: 1.0
Stand: 15.08.2005

IQWiG-Berichte - Jahr: 2005 Nr. 1

**Nutzenbewertung der Statine
unter besonderer
Berücksichtigung von
Atorvastatin**

Arbeitspapier

Version 1.0
Stand: 15.08.2005

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema:

Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin

Auftraggeber:

IQWiG

Anschrift des Herausgebers:

IQWiG
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Telefon (02 21) 3 56 85-0

Telefax (02 21) 3 56 85-1

berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN

1864-2500

Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin

Version 1.0

Stand: 15. August 2005

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Internet: www.iqwig.de

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Ziel der Nutzenbewertung

Im Jahr 2004 und 2005 sind wiederholt öffentlich Aussagen bezüglich der therapeutischen Überlegenheit von Atorvastatin (Sortis®) gegenüber anderen Wirkstoffen der Statingruppe geäußert und kontrovers diskutiert worden. Dies waren insbesondere folgende Behauptungen:

- höherer Nutzen einer Atorvastatintherapie bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit,
- höherer Nutzen einer Atorvastatintherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom,
- höherer Nutzen einer Atorvastatintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus,
- weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Atorvastatin in der Hochdosistherapie,
- generelle Überlegenheit von Atorvastatin durch dessen LDL-Cholesterin senkende Potenz.

Eine Behandlung mit Statinen ist eine der Hauptinterventionen bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die in Deutschland sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Haupttodesursache darstellen. Daher sind Aussagen zu einer substanzspezifischen Überlegenheit eines bestimmten Wirkstoffes der Statingruppe von entscheidender Bedeutung für Patienten und Ärzte.

Die im Folgenden beschriebene systematische Literaturanalyse erfolgte mit dem Ziel der Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zum therapeutischen Nutzen der Wirkstoffe der Statingruppe, fokussiert auf die oben dargestellten Aspekte, um Ärzte, Patienten und den Gemeinsamen Bundesausschuss über den Stand des aktuellen medizinischen Wissens in der therapeutischen Verwendung der Statine zu informieren.

Die Nutzenbewertung erfolgte nach den geltenden, publizierten wissenschaftlichen Methoden des Instituts.

Inhaltsverzeichnis

Ziel der Nutzenbewertung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Zusammenfassung	6
1. Hintergrund	7
2. Fragestellungen	9
3. Methoden	11
4. Ergebnisse	13
4.1 <i>Stabile koronare Herzkrankheit</i>	13
4.1.1 Fragestellungen	13
4.1.2 Fazit.....	13
4.1.3 Suchstrategie	14
4.1.4 Suchergebnis	15
4.1.5 Darstellung der eingeschlossenen Studien	16
4.1.6 Diskussion der Studienergebnisse.....	29
4.1.6.1 Gesamtsterblichkeit.....	29
4.1.6.2 Koronar bedingte Sterblichkeit	31
4.1.6.3 Nicht tödliche Myokardinfarkte.....	31
4.1.6.4 Primäre Studienendpunkte	32
4.1.6.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	32
4.1.6.6 Zusammenfassung.....	33
4.2 <i>Akutes Koronarsyndrom</i>	34
4.2.1 Fragestellungen	34
4.2.2 Fazit.....	35
4.2.3 Suchstrategie	36
4.2.4 Suchergebnis	37
4.2.5 Darstellung der eingeschlossenen Studien	38
4.2.6 Diskussion der Studienergebnisse.....	48
4.2.6.1 Gesamtsterblichkeit.....	48
4.2.6.2 Koronar bedingte Sterblichkeit	48
4.2.6.3 Nicht tödliche Myokardinfarkte.....	48
4.2.6.4 Primäre Studienendpunkte	48
4.2.6.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	49
4.2.6.6 Zusammenfassung.....	50
4.3 <i>Diabetes mellitus</i>	51
4.3.1 Fragestellungen	51
4.3.2 Fazit.....	51
4.3.3 Suchstrategie	52
4.3.4 Suchergebnis	53

4.3.5	Darstellung der eingeschlossenen Studien	54
4.3.6	Diskussion der Studienergebnisse	67
4.3.6.1	Gesamtsterblichkeit	67
4.3.6.2	Koronar bedingte Sterblichkeit	69
4.3.6.3	Nicht tödliche Myokardinfarkte	69
4.3.6.4	Primäre Studienendpunkte	70
4.3.6.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	71
4.3.6.6	Zusammenfassung	72
4.4	<i>Nebenwirkungen unter Hochdosistherapie</i>	73
4.4.1	Fragestellung	73
4.4.2	Fazit	73
4.4.3	Suchstrategie	74
4.4.4	Suchergebnis	75
4.4.5	Darstellung der eingeschlossenen Studien	76
4.4.6	Diskussion der Studienergebnisse	82
4.4.6.1	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	82
4.4.6.2	Leberenzymerrhöhung	84
4.4.6.3	Muskuläre unerwünschte Arzneimittelwirkungen	86
4.4.6.4	Malignome	86
4.4.6.5	Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	86
4.4.7	Fallberichte zu Rhabdomyolysen	88
4.4.8	Zusammenfassung	92
4.5	<i>Potenz der LDL-Cholesterin-Senkung</i>	93
4.5.1	Fragestellung	93
4.5.2	Fazit	93
4.5.3	Methodik	94
4.5.4	Ergebnisse	95
4.5.5	Zusammenfassung	100
Anhang A: Literaturliste		101
Anhang B: Methodik der Literaturrecherche		143
Anhang C: Beispiele für best/worst case Analysen		146
Anhang D: Abkürzungsverzeichnis		148

Zusammenfassung

Der Nutzen einer Statinbehandlung hinsichtlich eines lebensverlängernden Effekts bei **Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit** ist nur für die Wirkstoffe Simvastatin und Pravastatin belegt. Für Atorvastatin, Fluvastatin und Lovastatin existiert kein derartiger Nutznachweis.

Bei **Patienten mit akutem Koronarsyndrom** liegen zum patientenrelevanten Nutzen Untersuchungen mit den Wirkstoffen Atorvastatin, Pravastatin und Simvastatin vor. Mängel im Studiendesign und Studienbericht erschweren die Interpretation der Daten bezüglich des Vergleichs der Wirkstoffe untereinander. Eine substanzspezifische Überlegenheit eines bestimmten Wirkstoffs den anderen Wirkstoffen gegenüber hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist nicht belegt.

Der Nutzen einer Statinbehandlung hinsichtlich eines lebensverlängernden Effekts bei **Patienten mit Diabetes mellitus** ist nur für den Wirkstoff Simvastatin belegt. Für Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin und Pravastatin existiert kein derartiger Nutznachweis.

Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse treten unter Atorvastatin in höchster zugelassener Dosierung häufiger auf als unter Simvastatin. Sowohl gegenüber Simvastatin als auch gegenüber Pravastatin treten unter Atorvastatin in höchster zugelassener Dosierung häufiger **Leberenzym erhöhungen** auf.

Aus den vorliegenden Langzeitinterventionsstudien mit verschiedenen Statinwirkstoffen lässt sich nicht ableiten, dass das Ausmaß der **LDL-Cholesterin-Senkung** geeignet ist, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte generell zu belegen oder zu quantifizieren.

1. Hintergrund

Randomisierte, kontrollierte Studien haben wiederholt gezeigt, dass eine Behandlung mit Medikamenten aus der Wirkstoffgruppe der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer („Statine“) bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit (KHK) das Risiko für das Auftreten eines (erstmaligen oder erneuten) Herzinfarkts verringert (106, 421, 466). Dies gilt zum Teil auch für Patienten ohne manifeste vaskuläre Erkrankung, aber mit einem erhöhten Risiko für vaskuläre Ereignisse (466).

Der Wirkmechanismus der Statine ist dabei vielfältig. Neben ihrem primären Wirkmechanismus, der Senkung von Serum-Cholesterinwerten insbesondere des Low-Density Lipoprotein(LDL)-Cholesterins, werden mit Statinen auch andere potenziell nützliche Effekte auf Parameter verbunden, die mit dem Risiko für das Auftreten koronar oder allgemein vaskulär bedingter Ereignisse in Zusammenhang gebracht werden und als Risikomarker oder -faktor für derartige Ereignisse angesehen werden (so genannte pleiotrope Effekte) (423). Beispielsweise kann hier die Wirkung auf die Thrombozytenfunktion, das High-Density Lipoprotein(HDL)-Cholesterin und das C-reaktive Protein (CRP) genannt werden (2, 60, 330, 422). Welche dieser vielfältigen Statinwirkungen letztlich für den Nutzen einer Statintherapie bei Hochrisikopatienten bedeutsam sind, und welche weiteren pathophysiologischen Mechanismen involviert sind, ist jedoch nach wie vor unklar. Ob und wie weit die Senkung des LDL-Cholesterins ursächlich verantwortlich für diesen Nutzen ist, ist zumindest umstritten, wenn nicht sogar durch frühere Untersuchungen mit anderen cholesterinsenkenden Medikamenten widerlegt (426, 459). In mehreren Interventionsstudien wurde gezeigt, dass bestimmte cholesterinsenkende Interventionen das kardiale Risiko nicht senken, sondern sogar zu einer Zunahme des Risikos führen können (426, 459). Das LDL-Cholesterin kann daher nicht generell als valider Surrogatparameter für den Nutzen hinsichtlich kardialer Ereignisse angesehen werden. Andere Marker, unter anderem das CRP wurden zuletzt ebenfalls als potente Indikatoren für eine zielgerichtete Behandlung kardiovaskulärer Hochrisikopatienten angesehen (208, 213, 424). Die klinische Relevanz dieser Marker ist aber ebenfalls unklar.

Darüber hinaus lässt die isolierte Betrachtung bestimmter kardiovaskulärer Risikomarker das Nebenwirkungsspektrum einzelner Substanzen und Substanzgruppen außer Acht und ist für eine ausgewogene Nutzen-Schaden-Abwägung auch aus diesem Grund nicht geeignet. So

wurde der Statinwirkstoff Cerivastatin (Lipobay®) im Jahr 2001 international vom Markt genommen, nachdem es gehäuft zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, auch mit Todesfolge, gekommen war (427). Hinsichtlich des cholesterinsenkenden Effekts sind die Behandlung mit 0,4 mg Cerivastatin täglich und die Behandlung mit 40 mg Pravastatin täglich in etwa vergleichbar (330). Für die Behandlung mit 40 mg Pravastatin gibt es im Gegensatz zur Cerivastatin-Behandlung den Nachweis eines positiven Nutzen-Schaden-Verhältnisses (66). Der Wirkstoff Clofibrat führte in einer großen Interventionsstudie trotz Cholesterinsenkung zu einer Zunahme der Gesamtsterblichkeit (467). Deshalb ist die Betrachtung der Gesamtsterblichkeit der wichtigste Parameter bei der Beschreibung des Nutzens von cholesterinsenkenden medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen bei Hochrisikopatienten.

Diese und eine Vielzahl anderer Beispiele zeigen, dass der Nachweis, dass eine bestimmte Therapie Surrogatparameter wie z.B. Laborwerte oder Ergebnisse medizintechnischer Untersuchungen positiv beeinflusst, nicht ausreichend ist für den Nachweis eines Nutzens dieser Therapie auch hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (452, 453). Das Gegenteil, also mehr Schaden als Nutzen, kann der Fall sein.

Zusammenfassend haben Statine eine Vielzahl bekannter und möglicherweise auch unbekannter Effekte auf bekannte und unbekannte, wichtige und weniger wichtige Marker des kardialen Risikos, von denen das LDL-Cholesterin nur einer ist. Das LDL-Cholesterin ist nach den Ergebnissen vorliegender Interventionsstudien zu verschiedenen cholesterinsenkenden Therapien weder ein valider Surrogatmarker für kardiovaskuläre Ereignisse noch für die Gesamtsterblichkeit. Schwerwiegende Nebenwirkungen haben bei Cerivastatin, das erhöhte Serum-Cholesterinspiegel ebenfalls effektiv senkt, zur Marktrücknahme geführt. Um den Nutzens einer Statintherapie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu überprüfen, sind daher für alle Substanzen entsprechende Langzeitstudien notwendig, die genau diese Endpunkte und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen prüfen und nicht Surrogatmarker wie z.B. das LDL-Cholesterin, das HDL-Cholesterin, das CRP, Effekte auf Parameter der Blutgerinnung oder andere. Dies gilt auch und ohne Einschränkung für die Frage, ob ein bestimmter Wirkstoff der Wirkstoffgruppe der Statine anderen Wirkstoffen derselben Gruppe hinsichtlich des Nutzen-Schaden-Verhältnisses überlegen ist.

2. Fragestellungen

Die vorliegende Übersichtsarbeit hat zum Ziel, zur Wirkstoffgruppe der Statine* folgende Fragen zu beantworten:

Abschnitt 4.1

- 1a) Führt die medikamentöse Therapie mit Statinen bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit zur Reduktion der Gesamtsterblichkeit und/oder der koronar bedingten Morbidität und Mortalität?
- 1b) Lässt sich aus den vorliegenden Interventionsstudien diesbezüglich eine Überlegenheit von Atorvastatin (Sortis®) den anderen Statinen gegenüber ableiten?

Abschnitt 4.2

- 2a) Führt der frühzeitige Einsatz einer medikamentösen Therapie mit Statinen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zur Reduktion der Gesamtsterblichkeit und/oder der koronar bedingten Morbidität und Mortalität?
- 2b) Lässt sich aus den vorliegenden Interventionsstudien diesbezüglich eine Überlegenheit von Atorvastatin (Sortis®) den anderen Statinen gegenüber ableiten?

Abschnitt 4.3

- 3a) Führt die medikamentöse Therapie mit Statinen bei Patienten mit Diabetes mellitus zur Reduktion der Gesamtsterblichkeit und/oder der koronar bedingten Morbidität und Mortalität?
- 3b) Lässt sich aus den vorliegenden Interventionsstudien diesbezüglich eine Überlegenheit von Atorvastatin (Sortis®) den anderen Statinen gegenüber ableiten?

* Unter Statinen werden im Folgenden alle in Deutschland zur Zeit zugelassenen und erhältlichen Wirkstoffe aus der Gruppe der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer verstanden. Dies sind die Wirkstoffe Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin.

Abschnitt 4.4

- 4) Treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere hepatische oder myopathische, bei Behandlung mit den höchsten zugelassenen Dosierungen häufiger oder seltener unter Atorvastatin (Sortis[®]) als unter anderen Statinwirkstoffen auf?

Abschnitt 4.5

- 5) Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der statininduzierten Senkung des LDL-Cholesterins und dem Ausmaß der Reduktion der Gesamtsterblichkeit, der koronar bedingten Mortalität oder der koronar bedingten Morbidität?

3. Methoden

Die zielgerichtete Recherche nach themenrelevanten wissenschaftlichen Publikationen, deren grundsätzliches Vorgehen im Anhang B dargestellt wird, sowie die systematische Bewertung dieser Publikationen bilden die Grundlage für die jeweils getroffenen Aussagen. Spezifische Ein- und Ausschlusskriterien, das jeweilige Suchdatum sowie ggf. sonstige themenspezifische methodische Angaben werden im entsprechenden Abschnitt genannt.

Die Angaben zum Randomisierungsprozess, zum Allocation Concealment[†] und zur Verblindung der Endpunkterhebung in den einzelnen Studien werden aus den vorliegenden Publikationen extrahiert und dargestellt. Sofern sich aus den Angaben mit hinreichender Wahrscheinlichkeit annehmen lässt, dass Randomisierung, Allocation Concealment bzw. Endpunkterhebung so angelegt waren, dass die Möglichkeit einer systematischen Verzerrung minimiert wurde, werden diese als „adäquat“ bezeichnet[‡]. Falls die Angaben für eine solche Bewertung nicht ausreichend sind, werden die jeweils relevanten vorliegenden Informationen dargestellt. Sofern sich aus den Angaben ergibt, dass Randomisierung, Allocation Concealment und/oder Endpunkterhebung so durchgeführt wurden, dass eine systematische Verzerrung einfach möglich bzw. wahrscheinlich war, wird dies gesondert erwähnt und in der zusammenfassenden Bewertung eines Wirkstoffs z.B. in Form einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt.

Als „statistisch signifikant“ werden im Folgenden Ergebnisse bezeichnet, deren Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% liegt ($p < 0,05$ zweiseitig).

Die Ergebnisse der relevanten Einzelstudien werden zusammenfassend dargestellt. Wenn sich nicht bereits aus den Ergebnissen der Einzelstudien zu einem bestimmten Wirkstoff eindeutige Aussagen treffen lassen, werden ergänzend Meta-Analysen durchgeführt, vorausgesetzt dies ist inhaltlich sinnvoll und auf Grund der vorliegenden Informationen möglich.

[†] Verdecken (Verheimlichen) der Behandlungszuteilung beim Einschluss der Patienten in eine Studie.

[‡] Beispiele hierfür sind: a) für die Randomisierung: Blockrandomisierung an Hand einer Computer generierten Liste mit variabler Blockgröße; b) für das Allocation Concealment: zentrale telefonische Randomisierung, Abgabe der Medikamente in neutraler, mit Randomisierungsnummer versehener Packung; c) für verblindete Endpunkterhebung: Beuteilung durch ein unabhängiges, gegenüber der Behandlung verblindetes Komitee an Hand der Krankenunterlagen.

Als Anhaltspunkt für die Relevanz des Ausschlusses derjenigen Patienten aus der Auswertung, die vorzeitig aus der Beobachtung fielen („lost to follow up“), hinsichtlich der Gesamtaussage der jeweiligen Studie werden best/worst case Analysen durchgeführt. Solche Analysen werden in den Abschnitten 4.1 bis 4.3 nur für Effektivitätseindpunkte (koronar bedingte Morbidität/Mortalität, Gesamtsterblichkeit) und im Abschnitt 4.4 für Endpunkte zu Sicherheitsaspekten durchgeführt. Voraussetzung ist jeweils, dass laut Studienpublikation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet und Ereignisraten in der Publikation angegeben wurden. Dabei wird wie folgt vorgegangen:

- a) Best case Analyse: Für alle „lost to follow up“ Patienten der Interventionsgruppe wird angenommen, dass bei ihnen das jeweilige Ereignis nicht aufgetreten ist. Für alle „lost to follow up“ Patienten der Kontrollgruppe wird angenommen, dass bei ihnen das jeweilige Ereignis aufgetreten ist.
- b) Worst case Analyse: Für alle „lost to follow up“ Patienten der Interventionsgruppe wird angenommen, dass bei ihnen das jeweilige Ereignis aufgetreten ist. Für alle „lost to follow up“ Patienten der Kontrollgruppe wird angenommen, dass bei ihnen das jeweilige Ereignis nicht aufgetreten ist.

Falls sich in beiden Analysen weiterhin ein Unterschied in der Ereignisrate zwischen den Behandlungsgruppen zeigt und dieser zum in der Publikation berichteten Ergebnis gleichgerichtet ist (z.B. weniger Ereignisse unter Therapie A als unter Therapie B), wird das Studienergebnis als „robust“ bezeichnet.

Sofern für eine bestimmte Fragestellung lediglich eine prädefinierte Subgruppenauswertung einer Studie relevant ist, aber Angaben zur Anzahl der Patienten „lost to follow up“ nur für die gesamte Studienpopulation vorliegen, wird angenommen, dass die Anzahl der Patienten „lost to follow up“ für die Subgruppe anteilig der Gesamtzahl der Patienten „lost to follow up“ ist, analog zum Anteil der Subgruppe an der gesamten Studienpopulation.

Beispiele für best/worst case Analysen sind in Anhang C beschrieben.

Im Abschnitt 4.5.3 sind die für den Abschnitt 4.5 geltenden besonderen methodischen Aspekte erläutert.

Im Übrigen gelten die Methoden des Instituts vom 1.3.2005 (479).

4. Ergebnisse

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Ergebnisse zu den einzelnen im Abschnitt 2 genannten Fragestellungen dargestellt.

4.1 *Stabile koronare Herzkrankheit*

4.1.1 Fragestellungen

- 1a) Führt die medikamentöse Therapie mit Statinen bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit zur Reduktion der Gesamtsterblichkeit und/oder der koronar bedingten Morbidität und Mortalität?
- 1b) Lässt sich aus den vorliegenden Interventionsstudien diesbezüglich eine Überlegenheit von Atorvastatin (Sortis[®]) den anderen Statinen gegenüber ableiten?

4.1.2 Fazit

Der Nutzen einer Statinbehandlung hinsichtlich eines **lebensverlängernden Effekts** bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit ist nur für die Wirkstoffe **Simvastatin und Pravastatin** belegt. Für Atorvastatin, Fluvastatin und Lovastatin existiert kein derartiger Nutznachweis.

4.1.3 Suchstrategie

Die generelle Methodik der Literatursuche ist im Anhang B beschrieben.

Studien, die alle folgenden Einschlusskriterien und keines der genannten Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in die Auswertung einbezogen:

Einschlusskriterien:

- E1. **Patienten:** Erwachsene mit stabiler koronarer Herzkrankheit (wie in der jeweiligen Studie definiert), mit oder ohne Zustand nach Myokardinfarkt; Studieneinschluss nicht im Rahmen eines akuten kardialen Ereignisses. Studien, in denen neben Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit auch andere Patienten untersucht wurden, gingen nur dann in die Bewertung ein, wenn prädefinierte Subgruppenanalysen für Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit vorlagen.
- E2. **Intervention:** Therapie mit einem Statin in einer in Deutschland zugelassenen Dosierung.
- E3. **Vergleichsbehandlung:** Placebo oder ein anderes Statin in einer in Deutschland zugelassenen Dosierung.
- E4. **Zusätzliche lipidsenkende Therapie:** Studien, in deren Verlauf je nach Höhe der Cholesterinwerte eine zusätzliche lipidsenkende Behandlung möglich war, wurden in die Bewertung eingeschlossen. Studien, in denen a priori eine kombinierte lipidsenkende Therapie die Intervention oder Kontrollbehandlung darstellte (z.B. Kombinationsbehandlung aus Statin und Fibrat), wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen.
- E5. **Endpunkte:** Gesamtsterblichkeit, koronar bedingte Morbidität und Mortalität. Studien, die nicht primär dazu angelegt waren, einen dieser Endpunkte zu untersuchen, wurden ergänzend hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle dargestellt, sofern in diesen Studien ausschließlich Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit untersucht wurden.
- E6. **Studiendesign:** Doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT).
- E7. **Laufzeit:** ≥ 1 Jahr.
- E8. **Sprache:** Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache.

Ausschlusskriterien:

- A1. Studien bei Patienten nach Herztransplantation.
- A2. Keine Volltext-Publikation verfügbar.

4.1.4 Suchergebnis

Insgesamt wurden durch die systematische Literaturrecherche sechs Studien identifiziert, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen und die auf den Nachweis eines Effekts hinsichtlich eines unter E5 genannten Endpunkts ausgerichtet waren. Diese waren:

- die **Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)** (70),
- die **Cholesterol and Recurrent Events (CARE)** Studie (72),
- die **Heart Protection Study (HPS)** (100),
- die **Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)** Studie (66),
- die **Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)** (99, 198),
- die **Lescol in Severe Atherosclerosis (LiSA)** Studie (71).

Alle genannten Studien waren placebokontrolliert. Direkte Vergleichsstudien zwischen verschiedenen Statinwirkstoffen fanden sich nicht.

Zusätzlich zu den sechs genannten Studien wurde die **Treating to New Targets (TNT)** Studie (436) als einzige mit Atorvastatin durchgeführte doppelblinde Langzeitstudie mit patientenrelevanten Endpunkten (siehe Einschlusskriterium E5) bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit identifiziert. Die TNT-Studie wird trotz der Nichterfüllung des Einschlusskriteriums E3 (als Kontrollintervention wurde ebenfalls Atorvastatin in niedriger Dosierung eingesetzt) im Weiteren dargestellt.

Darüber hinaus fanden sich neun weitere doppelblinde Langzeitstudien (43, 82-85, 89, 90, 438, 455). Diese waren nicht primär auf den Nachweis eines Effekts hinsichtlich der unter dem Einschlusskriterium E5 genannten Endpunkte ausgerichtet, berichteten aber Mortalitätsraten. Die Mortalitätsraten werden gesondert dargestellt.

4.1.5 Darstellung der eingeschlossenen Studien

Angaben zum Design der sechs eingeschlossenen Studien und der TNT-Studie finden sich in Tabelle 1. In Tabelle 2 sind wesentliche Patientencharakteristika und Ein-/Ausschlusskriterien dargestellt.

Zu **Atorvastatin** fand sich keine relevante placebokontrollierte Studie oder direkte Statinvergleichsstudie, sondern lediglich die oben erwähnte Dosisvergleichsstudie (TNT).

Zu **Fluvastatin** fanden sich zwei relevante placebokontrollierte Studien, die LIPS Studie und die LiSA Studie. Von der LIPS Studie, in die ausschließlich Patienten mit erfolgreich durchgeführter, perkutaner koronarer Intervention eingeschlossen wurden, war für die vorliegende Fragestellung die prädefinierte Subgruppenauswertung bei Patienten mit stabiler Angina pectoris relevant. Diese Subgruppe stellte etwa 50% der gesamten Studienpopulation dar. Die zweite relevante Studie war die LiSA Studie. Diese wurde bei Patienten durchgeführt, bei welchen eine KHK durch ein positives Belastungs-EKG bestätigt wurde.

Zu **Lovastatin** fand sich keine relevante Studie.

Zu **Pravastatin** fanden sich zwei relevante placebokontrollierte Studien, die CARE-Studie und die LIPID Studie. In die CARE Studie wurden ausschließlich Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt eingeschlossen, in die LIPID Studie auch Patienten mit stattgehabter instabiler Angina pectoris.

Zu **Simvastatin** fanden sich zwei relevante placebokontrollierte Studien, die 4S-Studie und die HPS Studie. In die 4S Studie wurden Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt oder stabiler Angina pectoris eingeschlossen. Von der HPS Studie, einer gemischten Primär- und Sekundärpräventionsstudie, war für die vorliegende Fragestellung die prädefinierte Subgruppenauswertung der KHK-Patienten relevant. Diese Subgruppe stellte etwa 65% der gesamten Studienpopulation dar.

Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin

Tabelle 1: Langzeitstudien bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit - Übersicht

Statin Studie	Follow up [Jahre]	Anzahl Patienten [Intervention] [Kontrolle]	Primärer Endpunkt	Gesamtmortalität berichtet
Atorvastatin				
TNT (436) 2005	4,9 ^a	5006 [Atorvastatin 80 mg] 4995 [Atorvastatin 10 mg]	Kombinierter Endpunkt: Tod durch KHK, nicht tödlicher Myokardinfarkt außerhalb einer koronaren Intervention, Wiederbelebung nach Herzstillstand, Schlaganfall	ja (sekundärer Endpunkt)
Fluvastatin				
LIPS (198) ^b 2004	3,9 ^a	418 [Fluvastatin 80 mg] 416 [Placebo]	Kombinierter Endpunkt: Kardialer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, koronare Re-Intervention	ja (sekundärer Endpunkt); für Patienten mit stabiler Angina pectoris nicht separat berichtet.
LiSA (71) 1999	1	187 [Fluvastatin 40-80 mg] 178 [Placebo]	Kombinierter Endpunkt: Tod durch KHK, nicht tödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, aortokoronarer Bypass, instabile Angina pectoris	nein
Pravastatin				
CARE (72) 1996	5 ^a	2081 [Pravastatin 40 mg] 2078 [Placebo]	Kombinierter Endpunkt: Tod durch KHK (tödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Tod während einer koronaren Intervention oder anders koronar bedingt), symptomatischer Myokardinfarkt	ja (tertiärer Endpunkt)
LIPID (66) 1998	6,1 ^c	4512 [Pravastatin 40 mg] 4502 [Placebo]	Tod durch KHK (tödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Tod durch Herzversagen oder anders koronar bedingt)	ja (sekundärer Endpunkt)
Simvastatin				
4S (70) 1994	5,4 ^a	2221 [Simvastatin 20-40 mg] 2223 [Placebo]	Gesamtmortalität	ja (primärer Endpunkt)
HPS (100) ^d 2002	5 ^{c,e}	6694 [Simvastatin 40 mg] 6692 [Placebo]	Zielkriterien für Gesamtpopulation: Gesamtmortalität, Tod durch KHK, Tod durch andere Ursachen als KHK. Kombinationsendpunkte für Subgruppe der KHK-Patienten: „schwerwiegende vaskuläre“ und „schwerwiegende koronar bedingte“ Ereignisse	ja (primärer Endpunkt); für KHK-Patienten nicht separat berichtet.

Tabelle 1: Langzeitstudien bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit – Übersicht (fortgesetzt)

- a: Angabe als Median.
 - b: Prädefinierte Subgruppe (Patienten mit stabiler Angina pectoris), Angaben im Weiteren für diese Subgruppe, falls nicht anders vermerkt.
 - c: Angabe als Mittelwert.
 - d: Eine Dosierung von 10 mg Simvastatin täglich war ebenfalls möglich, wurde jedoch nur bei 2 Patienten (< 0,1%) durchgeführt.
 - e: Prädefinierte Subgruppe (Patienten mit bekannter KHK), Angaben im Weiteren für diese Subgruppe, falls nicht anders vermerkt.
 - f: Angabe für Gesamtpopulation, separate Angabe für KHK-Patienten fehlt.
- KHK: Koronare Herzkrankheit.

Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin

Tabelle 2: Langzeitstudien bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit - Patientencharakteristika

Statin Studie	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht w[%] m[%]	Zustand nach Myokardinfarkt [%]	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Atorvastatin					
TNT (436)					
Atorvastatin 80	61±9	19 81	59	Myokardinfarkt / koronare Revaskularisierung, jeweils > 1 Monat vor Studieneinschluss, Angina pectoris	Herzinsuffizienz (EF < 30%), unkontrollierte arterielle Hypertonie, unkontrollierter Diabetes mellitus, Lebererkrankung
Atorvastatin 10	61±9	19 81	58		
Fluvastatin					
LIPS (198)					
Fluvastatin	60±10	14 86	43	Erfolgreiche PCI bei stabiler Angina pectoris 0-6 Monate vor Studieneinschluss	Herzinsuffizienz (EF < 30%), unkontrollierte arterielle Hypertonie, Nierenerkrankung (Serumkreatinin > 1,8 mg/dl)
Placebo	60±10	16 84	46		
LiSA (71)					
Fluvastatin	59±8	37 63	35	Stabile KHK, durch positives Belastungs-EKG bestätigt	Herzinsuffizienz (NYHA III oder NYHA IV), Lebererkrankung
Placebo	60±7	40 60	36		
Pravastatin					
CARE (72)					
Pravastatin	59±9	14 86	100	Myokardinfarkt 3 - 20 Monate vor Studieneinschluss	Symptomatische Herzinsuffizienz
Placebo	59±9	14 86	100		
LIPID (66)					
Pravastatin	62 (55-67)	17 83	64	Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris, jeweils 3 - 36 Monate vor Studieneinschluss	Herzinsuffizienz, Lebererkrankung, Nierenerkrankung
Placebo	62 (55-68)	17 83	64		

Tabelle 2: Langzeitstudien bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit – Patientencharakteristika (fortgesetzt)

Statin Studie	Alter [Jahre] ^a		Geschlecht w[%] m[%]		Zustand nach Myokardinfarkt [%]	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Simvastatin							
4S (70)	Frauen	Männer					
Simvastatin	61±6	58±7	18	82	79	Myokardinfarkt mehr als 6 Monate vor Studieneinschluss oder stabile Angina pectoris	Behandlung mit Digitalis wegen Herzinsuffizienz, Schlaganfall
Placebo	61±6	58±7	19	81	79		
HPS (100)	64±8 ^c		23	77 ^d	64	Myokardinfarkt / koronare Revaskularisierung / instabile Angina pectoris > 6 Monate vor Studieneinschluss, stabile Angina pectoris	Schwere Herzinsuffizienz, Lebererkrankung, Nierenerkrankung (Serumkreatinin > 2,3 mg/dl)
Simvastatin							
Placebo							
<p>a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung (±), oder Median mit Angabe des Interquartilbereichs in Klammern, sofern verfügbar. b: Vor Beginn der Open-Label Run-In Phase. c: Angaben für die gesamte Population der HPS Studie (n = 20536) aus (443). d: Angaben aus (67), Summe der KHK-Patienten in (67) diskrepant zu Angaben in (100): n = 13379 vs. n = 13386. e: Angaben für die gesamte Population der HPS Studie (n = 20356) aus (100). EF: Ejektionsfraktion. EKG: Elektrokardiogramm. KHK: Koronare Herzkrankheit. m: männlich. NYHA III / IV: Klassifikation des Herzinsuffizienz-Schweregrades nach der New York Heart Association. PCI: Perkutane koronare Intervention. w: weiblich.</p>							

In Tabelle 3 sind Kriterien der Studien- und Publikationsqualität dargestellt.

Für die Studien LiSA und TNT fanden sich auch unter Sichtung zusätzlicher Publikationen (z.B. Publikationen zum Studiendesign oder zu Ergebnissen in speziellen Subgruppen) keine ausführlichen Angaben zum Randomisierungsprozess und zum Allocation Concealment, so dass für diese Studien nicht beurteilt werden kann, ob Randomisierung und Allocation Concealment jeweils adäquat waren. In der CARE-Studie wurde die Randomisierung „zentral telefonisch“ vorgenommen (457). Mit welchem Mechanismus eine zufällige Zuteilung gewährleistet wurde, lässt sich aus den Angaben nicht ableiten. In der LIPID Studie war die Randomisierung adäquat, zum Allocation Concealment fanden sich keine Angaben. In der 4S Studie, der HPS Studie und der LIPS Studie waren Randomisierungsprozess und Allocation Concealment adäquat.

In allen Studien erfolgte die Erhebung wesentlicher Endpunkte (Mortalität und/oder vaskuläre Morbidität) verblindet.

Die Fallzahlplanung war für alle sieben Studien nachvollziehbar beschrieben.

Bezogen auf die gesamte Studienpopulation lag die Rate der Patienten, die im Studienverlauf der Nachbeobachtung verloren gingen (lost to follow up), in allen Studien außer der LiSA Studie unter 3%. Sofern in diesen Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der in Tabelle 4 berichteten Endpunkte auftraten, blieben diese Ergebnisse auch nach Durchführung einer best/worst case Analyse numerisch robust, d.h. die Ergebnisse wurden in ihrer Tendenz durch diese Extremannahmen nicht verändert. In der LiSA Studie fielen 97 Patienten vorzeitig aus der Beobachtung, entsprechend etwa 27% der gesamten Studienpopulation. Ob und wie weit diese in der Auswertung berücksichtigt wurden, wurde in der Publikation nicht dargestellt. Auf Grund der insgesamt geringen Ereignisrate in der LiSA Studie blieben die berichteten Ergebnisse bei Berücksichtigung dieser 97 Patienten in der best/worst case Analyse nicht robust. Die Ergebnisse der LiSA Studie sind daher mit großer Unsicherheit behaftet.

Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin

Tabelle 3: Langzeitstudien bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit – Studien- und Publikationsqualität

Statin Studie	Randomisierung	Allocation Concealment	Endpunkt-Erhebung verblindet ^a	Fallzahlplanung	Lost to follow up [n]	Diskrepante Angaben bzgl. lost to follow up	ITT-Analyse robust ^b
Atorvastatin							
TNT (436)	k.A.	k.A.	ja, adäquat	adäquat beschrieben	47 (Atorvastatin 80) 37 (Atorvastatin 10)	nein	ja
Fluvastatin							
LIPS (198)	adäquat	adäquat	ja, adäquat	adäquat beschrieben	7 (Fluvastatin) ^c 10 (Placebo) ^c	nein	kein relevanter Endpunkt statistisch signifikant unterschiedlich
LiSA (71)	k.A.	k.A.	ja, adäquat	adäquat beschrieben	41 (Fluvastatin) 46 (Placebo)	nein	nein
Pravastatin							
CARE (72)	k.A.	adäquat	ja, adäquat	adäquat beschrieben	1 (bzgl. Mortalität)	nein	ja
LIPID (66)	adäquat	k.A.	ja, adäquat	adäquat beschrieben	1 (bzgl. Mortalität)	nein	ja
Simvastatin							
4S (70)	adäquat	adäquat	ja, adäquat	adäquat beschrieben	0 (bzgl. Mortalität)	nein	ja
HPS (100)	adäquat	adäquat	ja, adäquat	adäquat beschrieben	7 (Mortalität) ^d 60 (Morbidität) ^d	nein	ja

Tabelle 3: Langzeitstudien bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit – Studien- und Publikationsqualität (fortgesetzt)

a: Bzgl. koronar bedingter Morbidität/Mortalität und/oder Gesamtsterblichkeit.

b: Bei Durchführung einer best/worst case Analyse unter Berücksichtigung der nicht nachbeobachteten Patienten. Siehe auch vorhergehenden Text.

c: Angaben für die gesamte Studienpopulation aus (99), keine separaten Angaben für die KHK-Population.

d: Angaben für die gesamte Studienpopulation, keine separaten Angaben für KHK-Patienten.

ITT: Intention to treat. k.A.: keine Angaben. KHK: koronare Herzkrankheit.

Tabelle 4: Langzeitstudien bei Patienten mit stabiler koronärer Herzkrankheit – Ergebnisse

Statin Studie	Gesamtsterblichkeit	Koronar bedingte Sterblichkeit	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Primärer Endpunkt ^a	Beobachtungszeit [Patientenjahre]
Atorvastatin					
TNT (436)	HR: 1,01 (0,85-1,19)	HR: 0,8 (0,61-1,03)	HR: 0,78 (0,66-0,93)	HR: 0,78 (0,69-0,89)	48900 ^b
Atorvastatin 80	284 (5,7%)	101 (2%)	243 (4,9%)	434 (8,7%)	
Atorvastatin 10	282 (5,6%)	127 (2,5%)	308 (6,2%)	548 (10,9%)	
Fluvastatin					
LIPS (198)	HR: 0,69 (0,45-1,07) ^c	k.A.	k.A.	HR: 0,8 (0,6-1,07)	3200 ^b
Fluvastatin	36 (4,3%)			k.A.	
Placebo	49 (5,9%)			k.A.	
LiSA (71)	k.A.	HR: k.A.	HR: k.A.	p < 0,05 (HR: k.A.)	350 ^b
Fluvastatin		2 (1,1%)	0 (0%)	3 (1,6%)	
Placebo		4 (2,2%)	1 (0,6%)	10 (5,6%)	
Pravastatin					
CARE (72)	HR: 0,91 (0,74-1,12)	HR: 0,8 (0,61-1,05)	HR: 0,77 (0,61-0,96)	HR: 0,76 (0,64-0,91)	20700 ^b
Pravastatin	180 (8,6%)	96 (4,6%)	135 (6,5%)	212 (10,2%)	
Placebo	196 (9,4%)	119 (5,7%)	173 (8,3%)	274 (13,2%)	
LIPID (66)	HR: 0,78 (0,69-0,87)	HR: 0,76 (0,65-0,88)	HR: 0,71 (0,62-0,82)	entspricht „koronar bedingte Sterblichkeit“	54900 ^b
Pravastatin	498 (11%)	287 (6,4%)	7,5%		
Placebo	633 (14,1%)	373 (8,3%)	10,3%		
Simvastatin					
4S (70)	HR: 0,7 (0,58-0,85)	HR: 0,58 (0,46-0,73)	HR: 0,63 (0,54-0,73)^d	entspricht „Gesamtsterblichkeit“	23900 ^b
Simvastatin	182 (8,2%)	111 (5%)	279 (12,6%)		
Placebo	256 (11,5%)	189 (8,5%)	418 (18,8%)		
HPS (100)	HR: 0,87 (0,81-0,94) ^c	HR: 0,8 (0,75-0,9) ^{c,e}	HR: 0,6 (0,55-0,7) ^{c,e}	HR: 0,76 (0,69-0,84)^f	66100 ^g
Simvastatin	1328 (12,9%)	587 (5,7%)	357 (3,5%)	717 (10,7%)	
Placebo	1507 (14,7%)	707 (6,9%)	574 (5,6%)	927 (13,9%)	

Tabelle 4: Langzeitstudien bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit – Ergebnisse (fortgesetzt)

a: Wie in der jeweiligen Studie definiert; siehe auch Tabelle 1.
b: Näherungsweise errechnet aus Anzahl Patienten * Beobachtungsdauer (im Mittel oder Median, je nach Studie), gerundet.
c: Angaben für Gesamtpopulation, keine separaten Angaben für Patienten mit KHK.
d: Endpunkt „definite or probable acute myocardial infarction“. Für Endpunkt „definite acute myocardial infarction“ keine Angabe des Hazard Ratio, Ereignisrate unter Simvastatin 7,4%, unter Placebo 12,1%.
e: Aus Abbildung in (100) abgelesen, gerundet.
f: Endpunkt: „schwerwiegende koronar bedingte Ereignisse“.
g: Näherungsweise errechnet aus Angabe Patientenjahre in (100) * 65% (entspricht Anteil KHK-Patienten an gesamter Studienpopulation), gerundet.
Angabe als Hazard Ratio, falls verfügbar, mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern.
Statistisch signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt, sofern ausschließlich Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit in die jeweilige Analyse eingingen und das Ergebnis auch unter Durchführung einer best/worst case Analyse robust blieb.
Für Studien, in denen nicht ausschließlich Patienten mit stabiler KHK untersucht wurden, sind die Ergebnisse der Subgruppe der Patienten mit stabiler KHK dargestellt, falls vorhanden. Sofern Ergebnisse nur für die gesamte Studienpopulation verfügbar sind, wurden diese dargestellt, falls die prädefinierte Subgruppe der Patienten mit stabiler KHK ca. 50% oder mehr der gesamten Studienpopulation umfasste.
HR: Hazard Ratio. k.A.: keine Angaben. KHK: Koronare Herzkrankheit.

Tabelle 5: Langzeitstudien bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit – unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Statin Studie	Therapieabbrüche wegen AEs	Leberenzymerrhöhung ^a	Erhöhung der Kreatinkinase ^b	Rhabdomyolysen	Neu aufgetretene Malignome ^c
Atorvastatin					
TNT (436)	p < 0,001	p < 0,001 ^d	p: k.A.	p: k.A.	p = 0,42 ^e
Atorvastatin 80	7,2%	1,2% ^d	0% ^d	2 (0,04%)	1,7% ^e
Atorvastatin 10	5,3%	0,2% ^d	0% ^d	3 (0,06%)	1,5% ^e
Fluvastatin					
LIPS (99) ^f	p: k.A.	p: k.A.	p: k.A.		p: k.A.
Fluvastatin	21,2%	1,2% ^d	0% ^g	0 (0%)	5,5%
Placebo	24%	0,4% ^d	0,4% ^g	k.A.	5,9%
LiSA (71)	p: k.A.	k.A.	p: k.A.	k.A.	k.A.
Fluvastatin	6,1%		0% ^g		
Placebo	4,5%		0,6% ^g		
Pravastatin					
CARE (72)	p = 0,007	p: k.A.	p: k.A.	k.A.	p: k.A.
Pravastatin	2,2%	3,2% ^g	0,6% ^g		8,3%
Placebo	3,6%	3,5% ^g	0,3% ^g		7,7%
LIPID (66)	k.A.	p = 0,41	p: „nicht signifikant“	k.A.	p = 0,43
Pravastatin		2,1%	k.A.		8,4%
Placebo		1,9%	k.A.		8,9%

Tabelle 5: Langzeitstudien bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit – unerwünschte Arzneimittelwirkungen (fortgesetzt)

Statin Studie	Therapieabbrüche wegen AEs	Leberenzymerrhöhung ^a	Erhöhung der Kreatinkinase ^b	Rhabdomyolysen	Neu aufgetretene Malignome ^c
Simvastatin					
4S (70)	p: k.A.	p: k.A.	p: k.A.	p: k.A.	p: k.A.
Simvastatin	5,7%	2,2% ^{g,h}	0,3% ⁱ	1 (0,04%)	4,1%
Placebo	5,8%	1,5% ^{g,h}	0,04% ⁱ	0 (0%)	4,3%
HPS (100) ^f	p: k.A.	p = 0,3 ^j	p=0,07 ^k	p: k.A.	p: k.A.
Simvastatin	4,8%	0,09% ^j	0,07% ^k	5 (0,05%)	10,3%
Placebo	5,1%	0,04% ^j	0,01% ^k	3 (0,03%)	9,8%
<p>a: Je nach Definition in der jeweiligen Studie, zumeist mehr als 3-fache Erhöhung gegenüber dem jeweiligen Normwert. b: Mehr als 10-fache Erhöhung gegenüber dem jeweiligen Normwert. c: Fatal und nicht fatal verlaufende Malignome. d: Persistierende Enzymerhöhung; Rate der nicht persistierenden Enzymanstiege unklar. e: Nur fatale Malignome, nicht fatale Malignome nicht berichtet. f: Angaben nur für die Gesamtpopulation vorhanden. g: Keine Angabe, ob persistierend. h: Mindestrate. Angaben für unterschiedliche Leberenzyme getrennt. Keine Angabe der Rate der Patienten, bei denen ein oder mehrere Leberenzyme erhöht waren. i: Einmalige Erhöhung, nicht persistierend. j: Persistierende Erhöhung. Rate der Patienten mit mindestens einmaliger Erhöhung um mehr als das 4-fache des Normwerts: 0,42% (Simvastatin) vs. 0,31%. k: Persistierende Erhöhung (um mehr als das 4-Fache der Norm). Rate der Patienten mit mindestens einmaliger Erhöhung: 0,11% (Simvastatin) vs. 0,06%. Für Studien, in denen nicht ausschließlich Patienten mit stabiler KHK untersucht wurden, sind die Ergebnisse der Subgruppe der Patienten mit stabiler KHK dargestellt, falls vorhanden. Sofern Ergebnisse nur für die gesamte Studienpopulation verfügbar sind, wurden diese dargestellt, falls die prädefinierte Subgruppe der Patienten mit stabiler KHK ca. 50% oder mehr der gesamten Studienpopulation umfasste. AE: Adverse event. KHK: koronare Herzkrankheit.</p>					

Tabelle 6: Mortalität in Studien, die nicht primär auf einen Nutznachweis bzgl. Morbidität/Mortalität angelegt waren

Statin Studie	Follow up [Jahre] ^a	Zahl der Patienten [Intervention] [Kontrolle]	Myokard-infarkt ^b [%]	Gesamt-sterblichkeit	Beobachtungszeit [Patientenjahre] ^c
Atorvastatin					
REVERSAL 2004 (43)	1,5	Atorvastatin 80 mg [327] Pravastatin 40 mg [327]	k.A.	1 (0,3%) 1 (0,3%)	1000
VBS 2005 (455)	1	Atorvastatin 80 mg [96] ^d Lovastatin 5 mg [103] ^d	42 36	1 (1%) 0 (0%)	200
Lovastatin^e					
CCAIT 1994 (82)	2	Lovastatin 20-80 mg [165] Placebo [166]	58 51	2 (1,2%) 2 (1,2%)	700
MARS 1993 (83)	2,2	Lovastatin 80 mg [123] Placebo [124]	60 ^f	2 (1,6%) 1 (0,8%)	500
Pravastatin^g					
PLAC I 1995 (84)	3	Pravastatin 40 mg [206] Placebo [202]	46 41	4 (1,9%) 6 (3%)	1200
PLAC II 1995 (85)	3	Pravastatin 20-40 mg [75] Placebo [76]	k.A.	3 (4%) 5 (6,7%)	500
REGRESS 1995 (88)	2	Pravastatin 40 mg [450] Placebo [434]	50 45	5 (1,1%) 7 (1,6%)	1700
Simvastatin					
CIS 1997 (90)	2,3	Simvastatin 40 mg [129] Placebo [125]	k.A.	1 (0,8%) 4 (3,2%)	600
MAAS 1994 (89)	4	Simvastatin 20 mg [193] Placebo [188]	55 54	4 (2,1%) 11 (5,9%)	1500
Summe Beobachtungsdauer [Patientenjahre]: 7900					
<p>a: Wie in der jeweiligen Studie angegeben (z.B. Mittelwert oder Median). b: Rate der Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt bei Studieneinschluss. c: Näherungsweise berechnet aus Zahl der Patienten * Follow up (wie in der jeweiligen Studie angegeben), gerundet. d: Behandlungsziel LDL-Cholesterin < 80 mg/dl in der Atorvastatin-Gruppe, < 130 mg/dl in der Lovastatin-Gruppe. Angabe der Dosis im Median. e: Zusätzlich VBS Studie (siehe unter Atorvastatin). f: Angabe für gesamte Studienpopulation. g: Zusätzlich REVERSAL Studie (siehe unter Atorvastatin). k.A.: keine Angabe.</p>					

4.1.6 Diskussion der Studienergebnisse

4.1.6.1 Gesamtsterblichkeit

Lediglich für **Pravastatin und Simvastatin** liegen Studien vor, in denen sich eine statistisch signifikante Senkung der Gesamtsterblichkeit durch Behandlung mit diesen Statinwirkstoffen zeigt. Für Pravastatin ist dies die LIPID Studie, für Simvastatin die 4S Studie.

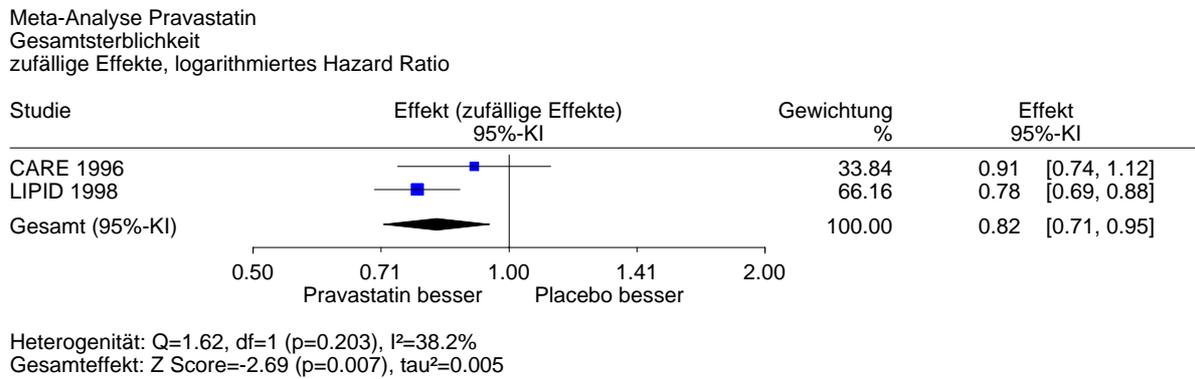
In der CARE Studie (Pravastatin) zeigt sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit absolut weniger Todesfällen unter Pravastatin. Bei metaanalytischer Zusammenfassung der Ergebnisse in den Studien LIPID und CARE zeigt sich insgesamt ein signifikanter Effekt hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit (Abbildung 1).

Das Ergebnis der 4S Studie (Simvastatin) wird durch die HPS Studie mit Einschränkungen bestätigt. Angaben zur Sterblichkeit liegen nur für die gesamte Studienpopulation der HPS Studie vor, nicht jedoch separat für die Gruppe der Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. Unter Berücksichtigung bislang vorliegender Ergebnisse aus Interventionsstudien zur Primär- und Sekundärprophylaxe mit Statinen lässt sich annehmen, dass ein mortalitätssenkender Effekt insbesondere in der Sekundärprophylaxe, also bei Patienten mit manifester KHK, zu erwarten ist (421). Ein sicherer Nachweis einer Mortalitätssenkung bei Patienten mit stabiler KHK in der HPS Studie fehlt jedoch.

Für **Fluvastatin und Atorvastatin** ergibt sich aus den vorliegenden Interventionsstudien kein statistisch signifikanter Nachweis eines lebensverlängernden Effekts. Für **Lovastatin** liegen keine relevanten Studien vor.

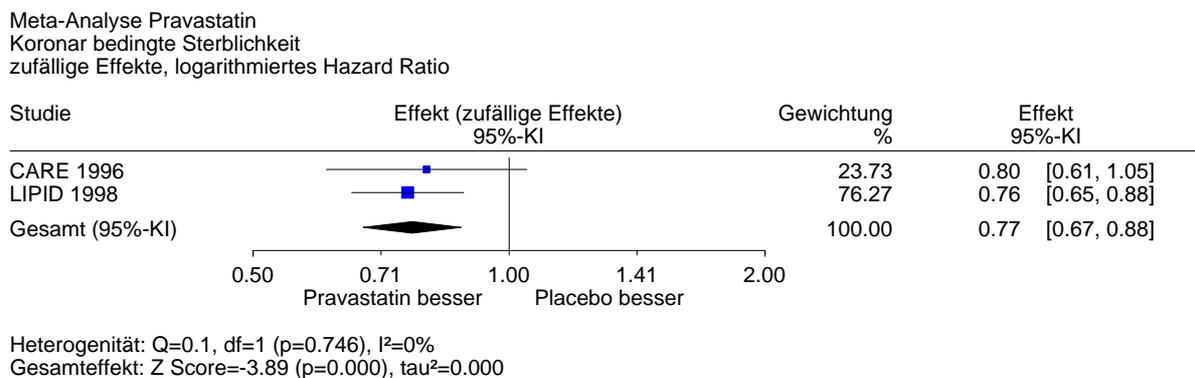
Die Ergebnisse zur Gesamtsterblichkeit in den Studien, die nicht primär auf den Nutznachweis hinsichtlich Morbidität/Mortalität ausgelegt waren, widersprechen den oben getroffenen Aussagen zum Effekt der einzelnen Statinwirkstoffe auf die Gesamtsterblichkeit nicht (Tabelle 6). Die Summe der Patientenjahre über alle neun Studien liegt mit 7900 deutlich unterhalb der Beobachtungsdauer in Patientenjahren jeder einzelnen zu Atorvastatin, Pravastatin und Simvastatin vorliegenden Sekundärpräventionsstudie (20700 bis 66100 Patientenjahre [Tabelle 4]).

Abbildung 1: Meta-Analyse der Pravastatin Studien bei Patienten mit stabiler KHK – Gesamtsterblichkeit



Die in der vorliegenden und den nachfolgenden Abbildungen zu Meta-Analysen angegebenen Konfidenzintervalle können auf Grund der Umrechnung von Standardfehler und Konfidenzintervallbreite von den in den Ergebnistabellen angegebenen Konfidenzintervallen geringfügig abweichen.

Abbildung 2: Meta-Analyse der Pravastatin Studien bei Patienten mit stabiler KHK – Koronar bedingte Sterblichkeit



4.1.6.2 Koronar bedingte Sterblichkeit

Die Aussagen hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit zu den einzelnen Statinwirkstoffen lassen sich, unter Berücksichtigung der hierzu vorliegenden Ergebnisse (Tabelle 5) und der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zu Pravastatin (Abbildung 2), auch hinsichtlich der koronar bedingten Sterblichkeit treffen: Nachweis eines statistisch signifikanten Effekts für Pravastatin und Simvastatin, fehlender Nachweis für die übrigen Statinwirkstoffe.

4.1.6.3 Nicht tödliche Myokardinfarkte

In der LiSA Studie zeigte sich bzgl. nicht tödlicher Myokardinfarkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen **Fluvastatin** und Placebo. In der LIPS Studie wurden keine separaten Angaben bzgl. des Auftretens nicht tödlicher Myokardinfarkte getroffen.

Sowohl in der CARE Studie als auch in der LIPID Studie (316) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bzgl. nicht tödlicher Myokardinfarkte zu Gunsten von **Pravastatin**.

In der 4S-Studie traten statistisch signifikant weniger nicht tödliche Myokardinfarkte unter **Simvastatin** als unter Placebo auf. In der HPS Studie war die Ereignisrate in der gesamten Studienpopulation (Patienten mit und ohne KHK) unter Simvastatin statistisch signifikant geringer als unter Placebo. Separate Angaben für die Subgruppe der Patienten mit KHK lagen nicht vor.

In der TNT-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von **Atorvastatin** 80 mg täglich. Unter der Annahme, dass unter Atorvastatin 10 mg zumindest nicht mehr nicht tödliche Myokardinfarkte auftreten als unter Placebo, lässt sich hieraus indirekt der Nutznachweis einer Behandlung mit Atorvastatin 80 mg hinsichtlich nicht tödlicher Myokardinfarkte folgern.

4.1.6.4 Primäre Studienendpunkte

In allen Studien außer der 4S Studie war der jeweilige primäre Endpunkt ein Kombinationsendpunkt, der auch Aspekte der koronar bedingten Morbidität und/oder Mortalität beinhaltet. In der 4S Studie war „Gesamtsterblichkeit“ der primäre Studienendpunkt.

Bezüglich der unterschiedlichen Kombinationsendpunkte zeigte sich für **Pravastatin und Simvastatin** in allen vorliegenden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo.

Dies gilt auch für eine Behandlung mit 80 mg **Atorvastatin** täglich im Vergleich zu einer Behandlung mit 10 mg Atorvastatin täglich. Unter der Annahme, dass unter Atorvastatin 10 mg zumindest nicht mehr kardiale und/oder vaskuläre Ereignisse auftreten als unter Placebo, lässt sich hieraus indirekt der Nutznachweis einer Behandlung mit Atorvastatin 80 mg hinsichtlich kardialer und vaskulärer Ereignisse folgern.

Aus den beiden zu **Fluvastatin** vorliegenden Interventionsstudien lässt sich ein solcher Nutznachweis für diesen Wirkstoff nicht folgern. In der LIPS Studie zeigte sich bei Patienten mit stabiler KHK kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse der LiSA Studie sind mit erheblicher Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt 4.1.5) und für einen sicheren Nutznachweis nicht ausreichend robust.

4.1.6.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Aus den vorliegenden Interventionsstudien lässt sich weder hinsichtlich hepatischer noch hinsichtlich myopathischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (einschließlich Rhabdomyolysen) eine Überlegenheit eines Statinwirkstoffs den anderen Wirkstoffen gegenüber ableiten. Ebenso zeigt sich hinsichtlich neu aufgetretener Malignome kein eindeutiges Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten eines bestimmten Statinwirkstoffs. Aus den Placebovergleichsstudien lässt sich hinsichtlich der aufgeführten unerwünschten

Arzneimittelwirkungen kein wesentlich höheres Risiko einer Statintherapie gegenüber Placebo ableiten.

4.1.6.6 Zusammenfassung

Für **Pravastatin 40 mg** und **Simvastatin 20-40 mg** liegt im Vergleich zu Placebo der Nachweis eines lebensverlängernden Effekts bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung vor. Dieser Nachweis fehlt für die anderen Statinwirkstoffe. Das gilt auch für die koronar bedingte Sterblichkeit, nicht tödliche Myokardinfarkte und die in den Studien jeweils definierten Kombinationsendpunkte aus kardial und/oder vaskulär bedingten Ereignissen.

Für **Atorvastatin 80 mg** liegt ein Nutznachweis für kardial und vaskulär bedingte Ereignisse im Vergleich zu Atorvastatin 10 mg vor.

Für **Fluvastatin** sind die vorliegenden Daten unzureichend für einen sicheren Nutznachweis.

Für **Lovastatin** liegt keine relevante Studie vor.

Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Daten keine Überlegenheit von Atorvastatin den anderen Statinwirkstoffen gegenüber ableiten.

4.2 Akutes Koronarsyndrom

4.2.1 Fragestellungen

- 2a) Führt die medikamentöse Therapie mit Statinen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom zur Reduktion der Gesamtsterblichkeit und/oder der koronar bedingten Morbidität und Mortalität?
- 2b) Lässt sich aus den vorliegenden Interventionsstudien diesbezüglich eine Überlegenheit von Atorvastatin (Sortis[®]) den anderen Statinen gegenüber ableiten?

4.2.2 Fazit

Für keinen Statinwirkstoff liegt der Nachweis vor, dass ein Behandlungsbeginn im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms die Gesamtsterblichkeit, die koronar bedingte Sterblichkeit und/oder die Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte im Vergleich zu einer Placebobehandlung senkt. Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Nachweis einer Überlegenheit von Atorvastatin den anderen Statinwirkstoffen gegenüber ableiten.

Atorvastatin 80 mg täglich reduziert im Vergleich zu Placebo bei der Untergruppe der Patienten mit instabiler Angina pectoris ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt das Risiko des Auftretens eines kombinierten kardialen Endpunkts.

Für **Simvastatin 40-80 mg** täglich und **Pravastatin 20-40 mg** täglich zeigt sich für das Mischkollektiv aus Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt und instabiler Angina pectoris kein statistisch signifikanter Effekt im Vergleich zu Placebo bzw. einer sequenziellen Therapie mit Placebo und einer niedrigeren Dosis desselben Wirkstoffs (Simvastatin 20 mg).

Für **Fluvastatin und Lovastatin** liegen keine relevanten Studien vor.

Valide direkte Vergleichsstudien zwischen verschiedenen Statinwirkstoffen liegen nicht vor. Die vorliegenden placebokontrollierten Studien sind auf Grund unterschiedlicher Patientenkollektive (Einschluss von Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt in der A-to-Z und in der PACT Studie, nicht aber in der MIRACL Studie), unterschiedlicher Studiendauer (PACT: 30 Tage Beobachtungszeit vs. MIRACL: 16 Wochen Beobachtungszeit) und unzureichender Power der Studien PACT und A-to-Z nicht valide zu vergleichen.

4.2.3 Suchstrategie

Die generelle Methodik der Literatursuche ist im Anhang B beschrieben.

Studien, die alle folgenden Einschlusskriterien und keines der genannten Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in die Auswertung einbezogen:

Einschlusskriterien:

- E1. **Patienten:** Erwachsene mit akutem Koronarsyndrom (ST-Hebungsinfarkt, Nicht-ST-Hebungsinfarkt, instabile Angina pectoris); Studieneinschluss im Rahmen eines Akutereignisses (innerhalb von 7 Tagen oder während des jeweiligen Krankenhaus-Aufenthaltes). Studien, in denen neben Patienten mit akutem Koronarsyndrom auch andere Patienten untersucht wurden, gingen nur dann in die Bewertung ein, wenn prädefinierte Subgruppenanalysen für Patienten mit akutem Koronarsyndrom vorlagen.
- E2. **Intervention:** Therapie mit einem Statin in einer in Deutschland zugelassenen Dosierung.
- E3. **Vergleichsbehandlung:** Placebo oder ein anderes Statin in einer in Deutschland zugelassenen Dosierung.
- E4. **Zusätzliche lipidsenkende Therapie:** Studien, in deren Verlauf je nach Höhe der Cholesterinwerte eine zusätzliche lipidsenkende Behandlung möglich war, wurden in die Bewertung eingeschlossen. Studien, in denen a priori eine kombinierte lipidsenkende Therapie die Intervention oder Kontrollbehandlung darstellte (z.B. Kombinationsbehandlung aus Statin und Fibrat), wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen.
- E5. **Endpunkte:** Gesamtsterblichkeit, koronar bedingte Morbidität und Mortalität. Studien, die nicht primär dazu angelegt waren, einen dieser Endpunkte zu untersuchen, wurden ergänzend hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle dargestellt, sofern in diesen Studien ausschließlich Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht wurden.
- E6. **Studiendesign:** Doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT).
- E7. **Laufzeit:** ≥ 4 Wochen (zur Darstellung der Effekte im Rahmen der Akutbehandlung).
- E8. **Sprache:** Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache.

Ausschlusskriterien:

- A1. Studien bei Patienten nach Herztransplantation.
- A2. Keine Volltext-Publikation verfügbar.

4.2.4 Suchergebnis

Insgesamt wurden durch die systematische Literaturrecherche vier Studien identifiziert, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen und die auf den Nachweis eines Effekts hinsichtlich eines unter E5 genannten Endpunkts ausgerichtet waren. Diese waren:

- die **A-to-Z (Phase Z)** Studie (182),
- die **Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL)** Studie (78),
- die **Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT)** Studie (223),
- die **Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT)** Studie (64).

Die Studien MIRACL und PACT waren placebokontrolliert.

In der A-to-Z Studie wurde eine sequenzielle Therapie von Simvastatin (zunächst 40 mg für 30 Tage, dann 80 mg täglich) mit einer sequenziellen Therapie mit Placebo (4 Monate) und anschließend Simvastatin 20 mg verglichen. Bezogen auf die mittlere Studiendauer von 2 Jahren ist die A-to-Z Studie zum überwiegenden Teil als Dosis- und nicht als Placebovergleichsstudie anzusehen. Als einzige Studie mit Simvastatin zum akuten Koronarsyndrom wird die A-to-Z Studie, analog zur TNT-Studie in Abschnitt 4.1, dennoch dargestellt.

Die PROVE-IT Studie war die einzige direkte Statin-Vergleichsstudie (Atorvastatin 80 mg vs. Pravastatin 40 mg).

Darüber hinaus fanden sich drei weitere doppelblinde Langzeitstudien (77, 79, 460). Diese waren nicht primär auf den Nachweis eines Effekts hinsichtlich der unter dem Einschlusskriterium E5 genannten Endpunkte ausgerichtet, berichteten aber Mortalitätsraten. Die Mortalitätsraten werden gesondert dargestellt.

4.2.5 Darstellung der eingeschlossenen Studien

Angaben zum Design der vier eingeschlossenen Studien finden sich in Tabelle 7. In Tabelle 8 sind wesentliche Patientencharakteristika und Ein-/Ausschlusskriterien dargestellt.

Zu **Atorvastatin** fanden sich zwei relevante Studien, eine direkte Vergleichsstudie (PROVE-IT) und eine placebokontrollierte Studie (MIRACL).

Zu **Fluvastatin** und **Lovastatin** fanden sich keine relevanten Studien.

Zu **Pravastatin** fanden sich zwei relevante Studien, eine placebokontrollierte Studie (PACT) und die oben erwähnte direkte Vergleichsstudie mit Atorvastatin (PROVE-IT).

Zu **Simvastatin** fand sich eine relevante Studie, die kombinierte Placebo- und Dosisvergleichsstudie A-to-Z (Phase Z).

Bis auf die MIRACL Studie schlossen alle Studien auch Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt ein.

Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin

Tabelle 7: Endpunktstudien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom - Übersicht

Statin Studie	Follow up	Anzahl Patienten [Intervention] [Kontrolle]	Primärer Endpunkt	Gesamtmortalität berichtet
Atorvastatin				
MIRACL 2001 (78)	16 Wochen	1538 [Atorvastatin 80 mg] 1548 [Placebo]	Kombinationsendpunkt: Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Wiederbelebung bei Herzstillstand, Rehospitalisierung wegen erneuter Myokardischämie	ja (sekundärer Endpunkt)
PROVE-IT 2004 (64)	2 Jahre ^a	2099 [Atorvastatin 80 mg] ^b 2063 [Pravastatin 40 mg] ^b	Kombinationsendpunkt: Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Rehospitalisierung wegen erneuter Myokardischämie; koronare Revaskularisierung; Schlaganfall	ja (sekundärer Endpunkt)
Pravastatin^c				
PACT 2004 (223)	30 Tage	1710 [Pravastatin 20-40 mg] 1698 [Placebo]	Kombinationsendpunkt: Tod; Re-Myokardinfarkt; Hospitalisierung wegen erneuter Myokardischämie	ja (kein prädefinierter Endpunkt)
Simvastatin				
A-to-Z 2004 (182)	2 Jahre ^d	2265 [Simvastatin 40/80 mg] ^e 2232 [Placebo / Simvastatin 20 mg] ^f	Kombinationsendpunkt: Kardiovaskulärer Tod; nicht tödlicher Myokardinfarkt; Hospitalisierung wegen erneuter Myokardischämie; Schlaganfall	ja (sekundärer Endpunkt)
<p>a: Angabe als Mittelwert. b: Laut Studienprotokoll war eine Dosishalbierung (in beiden Gruppen) oder Dosiserhöhung (nur Pravastatin) möglich. Beides wurde insgesamt bei weniger als 10% der Patienten durchgeführt. c: Zusätzlich PROVE-IT Studie (siehe unter Atorvastatin). d: Angabe als Median: 721 Tage. e: Bei Studienbeginn 40 mg Simvastatin, nach 30 Tagen Dosiswechsel auf 80 mg täglich. f: Bei Studienbeginn Placebo, nach 4 Monaten Umstellung auf 20 mg Simvastatin täglich.</p>				

Tabelle 8: Endpunktstudien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom - Patientencharakteristika

Statin Studie	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht		Myokardinfarkt [%]	instabiler AP / Non-ST-MI [%]	Beginn der Statinbehandlung ^b	Wesentliche Ausschlusskriterien
		w[%]	m[%]				
Atorvastatin							
MIRACL (78)							
Atorvastatin	65±12	36	64	0	100	24-96 Stunden nach Akutereignis; Mittelwert: 63 Stunden	Koronare Revaskularisation geplant; schwerwiegende Herzinsuffizienz (NYHA IIIb/IV); Leberfunktionsstörung
Placebo	65±12	34	66	0	100		
PROVE-IT (64)						Bis 10 Tage nach Akutereignis ^c	Bestehende Statinbehandlung mit 80 mg täglich (jeglicher Wirkstoff); schwerwiegende Lebererkrankung; Nierenfunktionsstörung (Kreatinin > 2,0 mg/dl)
Atorvastatin	58±11	22	78	36	64		
Pravastatin	58±11	22	78	33	67		
Pravastatin^d							
PACT (223)	61±12 ^e			65 ^e	35 ^e	Innerhalb von 24 Stunden nach Akutereignis	Vorherige Statinbehandlung; geplante koronare Revaskularisation; schwerwiegende Lebererkrankung; schwerwiegende Nierenerkrankung
Pravastatin		24	76				
Placebo		24	76				
Simvastatin							
A-to-Z (182)						Innerhalb von 5 Tagen nach Akutereignis ^e	Vorherige Statinbehandlung; koronare Revaskularisation geplant; Leberfunktionsstörung
Simvastatin 40/80	61 (52-69)	24	76	40	60		
Placebo / Sim. 20	61 (53-69)	25	75	40	60		
<p>a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung (±), oder Median mit Angabe des Interquartilbereichs in Klammern, sofern verfügbar. b: Angabe der Latenzzeit zwischen dem zum Studieneinschluss führenden Akutereignis und Behandlungsbeginn. c: Nur klinisch stabile Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. d: Zusätzlich PROVE-IT Studie (siehe unter Atorvastatin). e: Angaben nur für die gesamte Studienpopulation verfügbar. AP: Angina Pectoris. m: männlich. Non-ST-MI: Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt. NYHA IIIb/IV: Klassifikation des Herzinsuffizienz-Schweregrades nach der New York Heart Association. w: weiblich.</p>							

In Tabelle 9 sind Kriterien der Studien- und Publikationsqualität dargestellt.

Für die Studien MIRACL und PACT fanden sich auch unter Sichtung zusätzlicher Publikationen (z.B. Publikationen zum Studiendesign oder zu Ergebnissen in speziellen Subgruppen) keine ausführlichen Angaben zum Randomisierungsprozess und zum Allocation Concealment, so dass für diese Studien nicht beurteilt werden kann, ob Randomisierung und Allocation Concealment jeweils adäquat waren. In der PROVE-IT Studie und in der A-to-Z Studie waren Randomisierungsprozess und Allocation Concealment adäquat.

In den Studien MIRACL, PACT und A-to-Z erfolgte die Erhebung wesentlicher Endpunkte (koronar bedingte Morbidität/Mortalität und/oder Gesamtsterblichkeit) verblindet. Für die PROVE-IT Studie fanden sich hierzu keine ausreichenden Angaben.

Die Fallzahlplanung war für alle vier Studien adäquat beschrieben. In der MIRACL Studie traten weniger Ereignisse auf als im Rahmen der Fallzahlplanung geschätzt, weshalb die Studie verlängert und mit mehr Patienten als ursprünglich geplant durchgeführt wurde (3086 Patienten, geplant waren 2100 Patienten).

Die PACT Studie wurde vorzeitig auf Vorschlag des Studiensponsors wegen Rekrutierungsproblemen abgebrochen. Insgesamt wurden 3408 Patienten in die Studie eingeschlossen, geplant war der Einschluss von 10000 Patienten. Die PACT Studie hat daher für den primären Endpunkt eine geringe Power bzgl. des Nachweises eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

In der A-to-Z Studie traten wie auch in der MIRACL Studie weniger Ereignisse auf als ursprünglich geschätzt (652 Ereignisse, geschätzt wurden 970 Ereignisse). Im Gegensatz zur MIRACL Studie wurde die A-to-Z Studie nicht verlängert, sondern unter Inkaufnahme einer verringerten Power zum Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mit der zuvor geplanten Zahl an Patienten durchgeführt. Ein wesentlicher Grund für diese Entscheidung der Studienleiter war laut Publikation, dass nach Bekanntwerden der Ergebnisse der MIRACL Studie die Patientenrekrutierung erschwert war.

Bezogen auf die gesamte Studienpopulation lag die Rate der Patienten, die im Studienverlauf der Nachbeobachtung verloren gingen (lost to follow up), in allen Studien außer der

PROVE-IT Studie unter 4%. Das Ergebnis der MIRACL Studie blieb auch unter Durchführung einer best/worst case Analyse robust.

Für die PROVE-IT Studie sind die Angaben zur Anzahl der Patienten, die im Studienverlauf der Nachbeobachtung verloren gingen, diskrepanz zwischen Text, Abbildung und zusätzlicher Publikation der Autoren (429). Laut Angaben im Text (64) wurden lediglich 8 Patienten nicht nachbeobachtet. Aus der Abbildung 2 in (64) lässt sich ablesen, dass nach 12 Monaten (6 Monate unter der Mindestbeobachtungszeit von 18 Monaten) etwa 17% der Patienten in der Atorvastatin-Gruppe (ca. 356 Patienten) und 20% der Patienten in der Pravastatingruppe (ca. 412 Patienten) ein Ereignis des primären Endpunkts erlitten haben. Die „No. at risk“ derselben Abbildung zeigt, dass nach 12 Monaten bereits 508 Patienten der Atorvastatin-Gruppe und 527 Patienten der Pravastatin-Gruppe aus der Beobachtung gefallen sind. Da der primäre Endpunkt die Komponente „Gesamtsterblichkeit“ beinhaltet, ist ein vorzeitiges Ausscheiden (Zensierung) auf Grund eines konkurrierenden Ereignisses nicht denkbar. Ein Ausscheiden aus der weiteren Beobachtung ist hinsichtlich des primären Endpunkts daher noch aus zwei Gründen möglich: a) ein Ereignis des primären Endpunkts hat stattgefunden, b) der Patient kann, aus welchem Grund auch immer, nicht mehr nachbeobachtet werden, ist also „lost to follow up“. Demnach müssen laut Abbildung 2 etwa 152 Patienten der Atorvastatin-Gruppe und etwa 115 Patienten der Pravastatingruppe als „lost to follow up“ bereits 12 Monate nach Studienbeginn angesehen werden. Diese Zahlen überwiegen in der Summe bei Weitem den zu diesem Zeitpunkt beobachteten Unterschied von ca. 60 Ereignissen (absoluter Unterschied von ca. 3%) und den für den primären Endpunkt angegebenen Unterschied von ca. 80 Ereignissen (absoluter Unterschied von 3,9% zwischen den Behandlungsgruppen [64]). Darüber hinaus berichten die Autoren in einer Zusatzpublikation, dass 63 Patienten ihr Einverständnis für eine Nachbeobachtung zurückgezogen haben (429). Dies steht im klaren Widerspruch dazu, dass laut Publikation (64) lediglich 8 Patienten nicht nachbeobachtet wurden.

Es bleibt also zum einen unklar, wie viele Patienten nicht nachbeobachtet wurden und ob, wie in der Publikation behauptet, eine Intention to treat Analyse durchgeführt wurde. Nach Abbildung 2 in (64) ist dies unwahrscheinlich. Zum anderen zeigt die best/worst case Analyse für den primären Endpunkt unter der Annahme, dass die in Abbildung 2 explizit zum primären Endpunkt angegebene Anzahl der vorzeitig aus der Nachbeobachtung gefallenen Patienten richtig ist, dass das Ergebnis nicht robust ist.

Die Interpretation der Ergebnisse wird durch den nachträglichen, nicht vorab geplanten Wechsel der zu prüfenden statistischen Hypothesen (von Nichtunterlegenheit [Pravastatin] auf Überlegenheit [Atorvastatin]) zusätzlich erschwert, weil die den jeweiligen Hypothesen zu Grunde liegenden Designaspekte und Planungsinstrumente (z.B. ITT-Strategie) unterschiedlich sein können.

Darüber hinaus wurden in der PROVE-IT Studie Dosierungen von Atorvastatin bzw. Pravastatin benutzt, deren Äquipotenz hinsichtlich bekannter und unbekannter Risikomarker nicht gegeben (60) bzw. nicht nachgewiesen ist.

Schließlich ist den vorliegenden Publikationen nicht zu entnehmen, ob eine verblindete Erhebung der Studienendpunkte erfolgte.

Die Ergebnisse der PROVE-IT Studie können in Zusammenschau dieser einzelnen Aspekte nicht sicher interpretiert werden, da sie nicht ausreichend valide bzw. robust sind. Sie belegen nicht eine substanzspezifische Überlegenheit von Atorvastatin gegenüber Pravastatin.

Tabelle 9: Endpunktstudien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom – Studien- und Publikationsqualität

Statin Studie	Randomisierung	Allocation Concealment	Endpunkt-erhebung verblindet ^a	Fallzahl-planung	Lost to follow up [n]	Diskrepante Angaben bzgl. lost to follow up	ITT-Analyse robust ^b
Atorvastatin							
MIRACL (78)	Stratifizierung, sonst k.A.	k.A.	ja, adäquat	adäquat beschrieben ^c	8 (Atorvastatin) 3 (Placebo)	nein	ja
PROVE-IT (64)	adäquat	adäquat	k.A.	adäquat beschrieben ^d	unklar ^e	ja	nein
Pravastatin^f							
PACT (223)	k.A.	k.A.	ja, adäquat	adäquat beschrieben ^g	40 (Pravastatin) 45 (Placebo)	nein	kein relevanter Endpunkt statistisch signifikant unterschiedlich
Simvastatin							
A-to-Z (182)	adäquat	adäquat	ja, adäquat	adäquat beschrieben ^h	68 (Simvastatin 40/80) 69 (Placebo / Simvastatin 20) ^d	nein	kein relevanter Endpunkt statistisch signifikant unterschiedlich
<p>a: Bzgl. koronar bedingter Morbidität/Mortalität und/oder Gesamtsterblichkeit</p> <p>b: Bei Durchführung einer best/worst case Analyse unter Berücksichtigung der nicht nachbeobachteten Patienten; nur für Endpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>c: Die Ereignisrate in der Studie lag unterhalb der primär geschätzten Ereignisrate. Die Studie wurde daher verlängert und mit mehr Patienten als ursprünglich geplant durchgeführt (3086 statt 2100).</p> <p>d: Die Studie war ursprünglich als Nichtunterlegenheitsstudie (Pravastatin 40 mg gegenüber Atorvastatin 80 mg) angelegt.</p> <p>e: Diskrepante Angaben in Text und Abbildung (64) sowie zusätzlicher Publikation (429); siehe auch vorhergehenden Text.</p> <p>f: Zusätzlich PROVE-IT Studie (siehe unter Atorvastatin).</p> <p>g: Vorzeitiger Studienabbruch, laut Angaben in der Publikation wegen Rekrutierungsproblemen.</p> <p>h: Insgesamt traten weniger Ereignisse als geplant auf (652 vs. 970); wegen Rekrutierungsproblemen (laut Publikation) dennoch keine Studienverlängerung.</p> <p>ITT: Intention to treat. k.A.: keine Angaben.</p>							

Tabelle 10: Endpunktstudien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom – Ergebnisse

Statin Studie	Gesamtsterblichkeit	Koronar bedingte Sterblichkeit	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Primärer Endpunkt ^a	Beobachtungszeit [Patientenjahre]
Atorvastatin					
MIRACL (78)	HR 0,94 (0,67-1,31)	k.A.	HR: 0,9 (0,69-1,16)	HR: 0,84 (0,7-1,0)	1000 ^b
Atorvastatin	64 (4,2%)		101 (6,6%)	228 (14,8%)	
Placebo	68 (4,4%)		113 (7,3%)	269 (17,4%)	
PROVE-IT (64)	HR: 0,72 (0,5-1,05) ^c	HR: 0,7 (0,4-1,15) ^c	HR: 0,87 (0,7-1,1) ^c	HR: 0,84 (0,74-0,95)	8300 ^b
Atorvastatin	2,2%	1,1%	6,6%	22,4%	
Pravastatin	3,2%	1,4%	7,4%	26,3%	
Pravastatin^d					
PACT (223)	HR: k.A.	k.A.	p: n.s.; HR: k.A.	HR: 0,94 (0,72-1,13)	250 ^b
Pravastatin	24 (1,4%)		52 (3,1%)	199 (11,6%)	
Placebo	37 (2,2%)		48 (2,8%)	211 (12,4%)	
Simvastatin					
A-to-Z (182)	HR: 0,79 (0,61-1,02)	k.A.	HR: 0,96 (0,77-1,21)	HR: 0,89 (0,76-1,04)	8900 ^b
Simvastatin 40/80	104 (5,5%)		151 (7,1%)	309 (14,4%)	
Placebo / Sim. 20	130 (6,7%)		155 (7,4%)	343 (16,7%)	
<p>a: Wie in der jeweiligen Studie definiert; siehe auch Tabelle 7. b: Näherungsweise errechnet aus Anzahl Patienten * Beobachtungsdauer (im Mittel oder Median, je nach Studie), gerundet. c: Konfidenzintervall aus Abbildung 4 in (64) geschätzt. d: Zusätzlich PROVE-IT Studie (siehe unter Atorvastatin). Angabe als Hazard Ratio, falls verfügbar, mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern. Statistisch signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt, sofern ausschließlich Patienten mit akutem Koronarsyndrom in die jeweilige Analyse eingingen. HR: Hazard Ratio. k.A.: keine Angaben. n.s.: nicht signifikant.</p>					

Tabelle 11: Langzeitstudien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom – unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Statin Studie	Therapieabbrüche wegen AEs	Leberenzymerrhöhung ^a	Erhöhung der Kreatininkinase ^b	Rhabdomyolysen	Neu aufgetretene Malignome ^c
Atorvastatin					
MIRACL (78)	p: k.A.	p < 0,001	k.A.	k.A.	k.A.
Atorvastatin	2,6%	2,5% ^d			
Pravastatin	2,1%	0,6% ^d			
PROVE-IT (64)	p = 0,23	p < 0,001	k.A.		k.A.
Atorvastatin	3,3% ^e	3,3% ^d		0 (0%)	
Pravastatin	2,7% ^e	1,1% ^d		0 (0%)	
Pravastatin^f					
PACT (223)	k.A.	p: n.s.			k.A.
Pravastatin		1,5% ^g	0% ^h	0 (0%)	
Placebo		1,1% ^g	0% ^h	0 (0%)	
Simvastatin					
A-to-Z (182)	p=0,49	p=0,05	p = 0,02	p: k.A.	k.A.
Simvastatin 40/80	1,8% ^h	0,9% ^g	0,4% ⁱ	3 (0,1%)	
Placebo / Sim. 20	1,5% ^h	0,4% ^g	0,04% ⁱ	k.A.	
<p>a: Je nach Definition in der jeweiligen Studie, zumeist mehr als 3-fache Erhöhung gegenüber dem jeweiligen Normwert. b: Mehr als 10-fache Erhöhung gegenüber dem jeweiligen Normwert. c: Fatal und nicht fatal verlaufende Malignome. d: Unklar, ob persistierend oder nicht persistierend. e: Angabe nur für Therapieabbrüche durch den behandelnden Arzt wegen Muskelbeschwerden oder Erhöhungen der Kreatininkinase. f: Zusätzlich PROVE-IT Studie (siehe unter Atorvastatin). g: Persistierende Enzymerhöhung; Rate der nicht persistierenden Enzymanstiege unklar. h: Für Unterpunkt „mit Muskelbeschwerden“, sonst k.A. i: Angabe nur für symptomatische Enzymerhöhungen (Muskelschmerzen). AE: Adverse event. k.A.: keine Angabe. n.s.: nicht signifikant.</p>					

Tabelle 12: Mortalität in Studien, die nicht primär auf einen Nutznachweis bzgl. Morbidität/Mortalität angelegt waren

Statin Studie	Follow up ^a	Zahl der Patienten [Intervention] [Kontrolle]	Myokardinfarkt ^b [%]	Gesamsterblichkeit	Beobachtungszeit [Patientenjahre] ^c
Atorvastatin					
Macin et al. 2005 (460)	30 Tage	Atorvastatin 40 mg [44] Placebo [46]	52 67	p = 0,34 1 (2,3%) 3 (6,5%)	7
Fluvastatin					
FLORIDA 2002 (77)	1 Jahr	Fluvastatin 80 mg [265] Placebo [275]	100 100	p: k.A. 7 (2,6%) 11 (4%)	500
Pravastatin^f					
PAIS 2001 (79)	3 Monate	Pravastatin 40 mg [50] Placebo [49]	k.A.	p: k.A. 2 (4%) 2 (4,1%)	20
Summe Beobachtungsdauer Patientenjahre: 527 Patientenjahre					
<p>a: Wie in der jeweiligen Studien angegeben (z.B. Mittelwert oder Median). b: Rate der Patienten die wegen eines akuten Myokardinfarkts in die jeweilige Studie eingeschlossen wurden. c: Näherungsweise berechnet aus Zahl der Patienten * Follow up (wie in der jeweiligen Studie angegeben), gerundet k.A.: keine Angabe.</p>					

4.2.6 Diskussion der Studienergebnisse

4.2.6.1 *Gesamtsterblichkeit*

In keiner der vorliegenden Studien zeigt sich zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit.

Die Ergebnisse zur Gesamtsterblichkeit in den Studien, die nicht primär auf den Nutznachweis hinsichtlich Morbidität/Mortalität ausgelegt waren, widersprechen dieser Aussage nicht (Tabelle 12).

4.2.6.2 *Koronar bedingte Sterblichkeit*

In keiner der vorliegenden Studien zeigt sich zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der koronar bedingten Sterblichkeit.

4.2.6.3 *Nicht tödliche Myokardinfarkte*

In keiner der vorliegenden Studien zeigt sich zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Endpunkts „nicht tödlicher Myokardinfarkt“.

4.2.6.4 *Primäre Studienendpunkte*

In der MIRACL Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des primären Kombinationsendpunkts „Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Wiederbelebung bei Herzstillstand, Rehospitalisierung wegen erneuter Myokardischämie“ zu Gunsten von **Atorvastatin**. In die MIRACL Studie wurden ausschließlich Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Hebungs-

Myokardinfarkt aufgenommen. Ob sich die Ergebnisse der MIRACL Studie auch auf Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt übertragen lassen, ist unklar.

Die Ergebnisse der PROVE-IT Studie sind mit erheblicher Unsicherheit behaftet und für einen sicheren Nutznachweis nicht ausreichend valide bzw. robust (siehe auch Abschnitt 4.2.5).

In der PACT Studie und in der A-to-Z Studie zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen **Pravastatin** bzw. **Simvastatin** und Placebo. Ob die oben beschriebene eingeschränkte Power der Studien hierfür ursächlich ist, bleibt unklar. Das 95%-Konfidenzintervall des Hazard Ratio bzgl. des jeweiligen primären Endpunkts beider Studien beinhaltet jeweils den Effektschätzer der MIRACL Studie (siehe Tabelle 10).

4.2.6.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Aus den vorliegenden Interventionsstudien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom lässt sich weder hinsichtlich hepatischer noch hinsichtlich myopathischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (einschließlich Rhabdomyolysen) eine Überlegenheit eines Statinwirkstoffs den anderen Wirkstoffen gegenüber ableiten. Zur Rate neu aufgetretener Malignome liegen in den Publikationen keine Angaben vor.

Aus den Placebovergleichsstudien lässt sich ein gehäuftes Auftreten von Leberenzym erhöhungen unter Atorvastatin und von Erhöhungen der Kreatininkinase unter Simvastatin im Vergleich zu Placebo vermuten. Es ist allerdings unklar, inwieweit die Angaben zu nicht vollständig nachbeobachteten Patienten (lost to follow up) auch für die Auswertung hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen gelten, d.h., ob die jeweiligen Ergebnisse robust sind (siehe hierzu auch Abschnitt 4.4).

4.2.6.6 Zusammenfassung

Für keinen Statinwirkstoff liegt der Nachweis vor, dass ein Behandlungsbeginn im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms die Gesamtsterblichkeit, die koronar bedingte Sterblichkeit und/oder die Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte im Vergleich zu einer Placebobehandlung senkt. Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Nachweis einer Überlegenheit von Atorvastatin den anderen Statinwirkstoffen gegenüber ableiten.

Atorvastatin 80 mg täglich reduziert im Vergleich zu Placebo bei der Untergruppe der Patienten mit instabiler Angina pectoris ohne ST-Hebungs-Myokardinfarkt das Risiko des Auftretens eines kombinierten kardialen Endpunkts.

Für **Simvastatin 40-80 mg** täglich und **Pravastatin 20-40 mg** täglich zeigt sich für das Mischkollektiv aus Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt und instabiler Angina pectoris kein statistisch signifikanter Effekt im Vergleich zu Placebo bzw. einer sequenziellen Therapie mit Placebo und einer niedrigeren Dosis desselben Wirkstoffs (Simvastatin 20 mg).

Für **Fluvastatin und Lovastatin** liegen keine relevanten Studien vor.

Valide direkte Vergleichsstudien zwischen verschiedenen Statinwirkstoffen liegen nicht vor. Die vorliegenden placebokontrollierten Studien sind auf Grund unterschiedlicher Patientenkollektive (Einschluss von Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt in der A-to-Z und in der PACT Studie, nicht aber in der MIRACL Studie), unterschiedlicher Studiendauer (PACT: 30 Tage Beobachtungszeit vs. MIRACL: 16 Wochen Beobachtungszeit) und unzureichender Power der Studien PACT und A-to-Z nicht valide zu vergleichen.

4.3 Diabetes mellitus

4.3.1 Fragestellungen

- 3a) Führt die medikamentöse Therapie mit Statinen bei Patienten mit Diabetes mellitus zur Reduktion der Gesamtsterblichkeit und/oder der koronar bedingten Morbidität und Mortalität?
- 3b) Lässt sich aus den vorliegenden Interventionsstudien diesbezüglich eine Überlegenheit von Atorvastatin (Sortis[®]) den anderen Statinen gegenüber ableiten?

4.3.2 Fazit

Der Nutzen einer Statinbehandlung hinsichtlich eines **lebensverlängernden Effekts** bei Patienten mit Diabetes mellitus ist nur für den Wirkstoff **Simvastatin** belegt. Für Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin und Pravastatin existiert kein derartiger Nutznachweis.

4.3.3 Suchstrategie

Die generelle Methodik der Literatursuche ist im Anhang B beschrieben.

Studien, die alle folgenden Einschlusskriterien und keines der genannten Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in die Auswertung einbezogen:

Einschlusskriterien:

- E1. **Patienten:** Erwachsene mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 laut Studienangabe. Studien, in denen neben Patienten mit Diabetes mellitus auch andere Patienten untersucht wurden, gingen nur dann in die Bewertung ein, wenn prädefinierte Subgruppenanalysen für Patienten mit Diabetes mellitus vorlagen.
- E2. **Intervention:** Therapie mit einem Statin in einer in Deutschland zugelassenen Dosierung.
- E3. **Vergleichsbehandlung:** Placebo oder ein anderes Statin in einer in Deutschland zugelassenen Dosierung.
- E4. **Zusätzliche lipidsenkende Therapie:** Studien, in deren Verlauf je nach Höhe der Cholesterinwerte eine zusätzliche lipidsenkende Behandlung möglich war, wurden in die Bewertung eingeschlossen. Studien, in denen a priori eine kombinierte lipidsenkende Therapie die Intervention oder Kontrollbehandlung darstellte (z.B. Kombinationsbehandlung aus Statin und Fibrat), wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen.
- E5. **Endpunkte:** Gesamtsterblichkeit, koronar bedingte Morbidität und Mortalität. Studien, die nicht primär dazu angelegt waren, einen dieser Endpunkte zu untersuchen, wurden ergänzend hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle dargestellt, sofern in diesen Studien ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus untersucht wurden.
- E6. **Studiendesign:** Doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT).
- E7. **Laufzeit:** ≥ 1 Jahr.
- E8. **Sprache:** Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache.

Ausschlusskriterien:

- A1. Studien bei Patienten nach Herztransplantation.
- A2. Keine Volltext-Publikation verfügbar.

4.3.4 Suchergebnis

Insgesamt wurden durch die systematische Literaturrecherche acht Studien identifiziert, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen und die auf den Nachweis eines Effekts hinsichtlich eines unter E5 genannten Endpunkts ausgerichtet waren. Diese waren:

- die **Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA)** (73, 437),
- die **Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)** (176),
- die **Deutsche Diabetes und Dialyse (4D)** Studie (442),
- die **Heart Protection Study (HPS)** (100, 101),
- die **Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)** Studie (66, 322),
- die **Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)** (99, 475),
- die **Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)** (75),
- die **Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT)** Studie (64).

Bis auf die PROVE-IT Studie waren alle genannten Studien placebokontrolliert. In der PROVE-IT Studie wurden Atorvastatin (80 mg täglich) und Pravastatin (40 mg täglich) direkt miteinander verglichen.

Die im Abschnitt 4.2 beschriebene A-to-Z Studie (182) entsprach nicht den Einschlusskriterien, da die Behandlung mit Placebo nur über einen Zeitraum von vier Monaten durchgeführt wurde.

Darüber hinaus fanden sich keine weiteren Langzeitstudien, in denen Mortalitätsraten berichtet wurden und die die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllten.

4.3.5 Darstellung der eingeschlossenen Studien

Angaben zum Design der acht eingeschlossenen Studien finden sich in Tabelle 13. In Tabelle 14 sind wesentliche Patientencharakteristika und Ein- / Ausschlusskriterien dargestellt.

Zu **Atorvastatin** fanden sich vier relevante Studien, drei placebokontrollierte Studien (ASCOT-LLA, CARDS, 4D) und die direkte Vergleichsstudie PROVE-IT. Die Studie CARDS wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne nachgewiesene KHK, aber mit zusätzlich bestehenden Risikofaktoren / -markern für vaskuläre Erkrankungen durchgeführt. Die 4D Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit bestehendem Nierenversagen und Notwendigkeit einer Hämodialyse durchgeführt. Von den Studien ASCOT-LLA und PROVE-IT war für die vorliegende Fragestellung die jeweils prädefinierte Subgruppenauswertung bei Patienten mit Diabetes mellitus relevant. Diese Subgruppen stellten etwa 25% (ASCOT-LLA) bzw. 18% (PROVE-IT) der gesamten jeweiligen Studienpopulation dar. In der ASCOT-LLA Studie wurden Patienten mit Bluthochdruck und gleichzeitigem Vorliegen mehrerer anderer kardialer Risikofaktoren/-marker untersucht. In der PROVE-IT Studie wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht.

Zu **Fluvastatin** fand sich eine relevante placebokontrollierte Studie, die LIPS Studie. Von der LIPS Studie, in die ausschließlich KHK-Patienten mit erfolgreich durchgeführter perkutaner, koronarer Intervention eingeschlossen wurden, war für die vorliegende Fragestellung die prädefinierte Subgruppenauswertung bei Patienten mit Diabetes mellitus relevant. Diese Subgruppe stellte etwa 12% der gesamten Studienpopulation dar.

Zu **Lovastatin** fand sich keine relevante Studie.

Zu **Pravastatin** fanden sich drei relevante Studien, die oben erwähnte PROVE-IT Studie und die placebokontrollierten Studien LIPID und PROSPER. Von der LIPID Studie, in die ausschließlich Patienten mit stabiler KHK eingeschlossen wurden, war für die vorliegende Fragestellung die prädefinierte Subgruppenauswertung bei Patienten mit Diabetes mellitus relevant. Diese Subgruppe stellte etwa 12% der gesamten Studienpopulation dar. Von der PROSPER Studie, in die Patienten ab 70 Jahren mit vaskulären Vorerkrankungen oder hohem

Risiko für vaskuläre Erkrankungen eingeschlossen wurden, war für die vorliegende Fragestellung die prädefinierte Subgruppenauswertung bei Patienten mit Diabetes mellitus relevant. Diese Subgruppe stellte etwa 11% der gesamten Studienpopulation dar.

Zu **Simvastatin** fand sich eine relevante placebokontrollierte Studie, die HPS Studie. Von der HPS Studie, einer gemischten Primär- und Sekundärpräventionsstudie, war für die vorliegende Fragestellung die prädefinierte Subgruppenauswertung der Patienten mit Diabetes mellitus relevant. Diese Subgruppe stellte etwa 29% der gesamten Studienpopulation dar.

Tabelle 13: Langzeitstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus - Übersicht

Statin Studie	Follow up [Jahre]	Anzahl Patienten [Intervention] [Kontrolle]	Primärer Endpunkt	Gesamtmortalität berichtet
Atorvastatin				
ASCOT-LLA 2005 (437)	3,3 ^a	1258 [Atorvastatin 10 mg] 1274 [Placebo]	Kombinationsendpunkt: Tod durch KHK, nicht tödlicher Myokardinfarkt	nein (aber prädefinierter Endpunkt auch für die Gruppe der Diabetes-Patienten)
CARDS 2004 (176)	3,9 ^a	1428 [Atorvastatin 10 mg] 1410 [Placebo]	Kombinationsendpunkt: Tod durch KHK, Wiederbelebung bei Herzstillstand, Myokardinfarkt (auch stiller Myokardinfarkt), instabile Angina pectoris, koronare Revaskularisierung, Schlaganfall	ja (sekundärer Endpunkt)
4D 2005 (442)	4 ^a	619 [Atorvastatin 20 mg] 636 [Placebo]	Kombinationsendpunkt: Kardialer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall	ja (sekundärer Endpunkt)
PROVE-IT ^b 2004 (64)	2 ^{c,d}	373 [Atorvastatin 80 mg] ^c 361 [Pravastatin 40 mg] ^e	Kombinationsendpunkt: Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Rehospitalisierung wegen erneuter Myokardischämie; koronare Revaskularisierung; Schlaganfall	ja (sekundärer Endpunkt); für Patienten mit Diabetes mellitus nicht separat berichtet.
Fluvastatin				
LIPS 2002 (99) ^b	3,9 ^{a,d}	120 [Fluvastatin 80 mg] 82 [Placebo]	Kombinierter Endpunkt: Kardialer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, koronare Re-Intervention	ja (sekundärer Endpunkt); für Patienten mit Diabetes mellitus nicht separat berichtet.
Pravastatin^f				
LIPID 2003 (322) ^b	6 ^a	542 [Pravastatin 40 mg] 535 [Placebo]	Kombinierter Endpunkt: Tod durch KHK (tödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Tod durch Herzversagen oder anders koronar bedingt), nicht tödlicher Myokardinfarkt	ja (sekundärer Endpunkt); für Patienten mit Diabetes mellitus nicht separat berichtet
PROSPER 2002 (75) ^b	3,2 ^{c,d}	303 [Pravastatin 40 mg] 320 [Placebo]	Kombinierter Endpunkt: Tod durch KHK, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall	ja (kein prädefinierter Endpunkt); für Patienten mit Diabetes mellitus nicht separat berichtet

Tabelle 13: Langzeitstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus – Übersicht (fortgesetzt)

Statin Studie	Follow up [Jahre]	Anzahl Patienten [Intervention] [Kontrolle]	Primärer Endpunkt	Gesamtmortalität berichtet
Simvastatin				
HPS 2003 (101) ^b	4,8 ^a	2978 [Simvastatin 40 mg] 2985 [Placebo]	Zielkriterien für Gesamtpopulation: Gesamtmortalität, Tod durch KHK, Tod durch andere Ursachen als KHK. Kombinationsendpunkte für Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus: „schwerwiegende vaskulär bedingte“ und „schwerwiegende koronar bedingte“ Ereignisse	ja (primärer Endpunkt); separat berichtet in (468).
<p>a: Angabe als Median. b: Prädefinierte Subgruppe (Patienten mit Diabetes mellitus), Angaben im Weiteren für diese Subgruppe, falls nicht anders vermerkt. c: Angabe als Mittelwert. d: Angabe für gesamte Studienpopulation, separate Angaben für Patienten mit Diabetes mellitus fehlen. e: Laut Studienprotokoll war eine Dosishalbierung (in beiden Gruppen) oder Dosiserhöhung (nur Pravastatin) möglich. Beides wurde insgesamt bei weniger als 10% der Patienten (bezogen auf die gesamte Studienpopulation) durchgeführt. f: Außerdem PROVE-IT Studie (siehe unter Atorvastatin). KHK: Koronare Herzkrankheit.</p>				

Tabelle 14: Langzeitstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus - Patientencharakteristika

Statin Studie	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht w[%] m[%]	Bekannte KHK [%]	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Atorvastatin					
ASCOT-LLA (437)					
Atorvastatin	64±9	23	77	0	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens 2 weitere kardiale Risikofaktoren/-marker
Placebo	64±8	24	76	0	
CARDS (176)					
Atorvastatin	62±8	32	68	0	Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens ein weiterer kardialer Risikofaktor/-marker
Placebo	62±8	32	68	0	
4D (442)					
Atorvastatin	66±8	46	54	28	Diabetes mellitus Typ 2 und Notwendigkeit einer Hämodialyse seit weniger als 2 Jahren
Placebo	66±8	46	54	31	
PROVE-IT (64)					
Atorvastatin	58±11 ^b	22	78 ^b	100	Patienten mit akutem Koronarsyndrom
Pravastatin	58±11 ^b	22	78 ^b	100	
Fluvastatin					
LIPS (99, 475)					
Fluvastatin	63±8	20	80	100	Erfolgreiche PCI bei stabiler oder instabiler Angina pectoris 0-6 Monate vor Studieneinschluss
Placebo	62±9	20	80	100	
Pravastatin^d					
LIPID (322)	64 (57-68) ^c	19	81 ^c		
Pravastatin				100	Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris, jeweils 3 - 36 Monate vor Studieneinschluss
Placebo				100	
PROSPER (75)					
Pravastatin	75±3 ^b	52	48	13 ^c	Alter 70-82 Jahre, bekannte vaskuläre Erkrankung oder hohes kardiales Risiko (Raucher, Bluthochdruck, Diabetes)
Placebo	75±3 ^b	52	48	14 ^c	

Tabelle 14: Langzeitstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus – Patientencharakteristika (fortgesetzt)

Statin Studie	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht w[%] m[%]	Bekannte KHK [%]	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Simvastatin					
HPS (101) Simvastatin Placebo	62±9 ^c	30 70 ^c	33 ^c	Diabetes mellitus als Kriterium „erhöhtes kardiales Risiko“ hinreichend	schwere Herzinsuffizienz, Lebererkrankung, Nierenerkrankung (Serumkreatinin > 2,3 mg/dl)
<p>a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung (±), oder Median mit Angabe des Interquartilbereichs in Klammern, sofern verfügbar. b: Angaben für die gesamte Studienpopulation, separate Angaben für die Patienten mit Diabetes mellitus fehlen. c: Keine getrennten Angaben für Interventions- und Kontrollgruppe. d: Zusätzlich PROVE-IT Studie (siehe unter Atorvastatin). e: Angabe der Rate der Patienten mit früherem Myokardinfarkt, ansonsten k.A. EF: Ejektionsfraktion. k.A.: keine Angaben. m: männlich. PCI: Perkutane koronare Intervention. pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit. w: weiblich.</p>					

In Tabelle 15 sind Kriterien der Studien- und Publikationsqualität dargestellt.

In der LIPID Studie war die Randomisierung adäquat, zum Allocation Concealment fanden sich keine Angaben. In den übrigen Studien waren Randomisierung und Allocation Concealment adäquat.

Für die PROVE-IT Studie fanden sich keine Angaben dazu, ob die Erhebung wesentlicher Endpunkte (Mortalität und/oder vaskuläre Morbidität) verblindet erfolgte. Bei allen anderen Studien war dies der Fall.

Die Fallzahlplanung war für alle acht Studien nachvollziehbar beschrieben. Für keine der Studien, in denen die Patienten mit Diabetes mellitus eine prädefinierte Subgruppe darstellten, außer der HPS Studie fanden sich Powerüberlegungen für die Subgruppe der Diabetes-Patienten. Die HPS Studie wurde nach Angabe der Autoren in einer solchen Größe geplant, dass sie auch für Subgruppen wie z.B. Patienten mit Diabetes mellitus hinreichend aussagekräftig sein sollte.

Für die Studien LIPS, LIPID und HPS lagen bzgl. der Anzahl der Patienten „lost to follow up“ nur Angaben für die gesamte Studienpopulation, jedoch nicht für die Untergruppe der Patienten mit Diabetes mellitus vor. Für die LIPID Studie ist dies nicht von Relevanz, da insgesamt lediglich ein Patient aus der Nachbeobachtung fiel und sich zudem kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der in Tabelle 16 berichteten Endpunkte zeigte. Für die LIPID und die HPS wurde wie im Abschnitt 4 beschrieben für die best/worst case Analyse angenommen, dass sich die Rate der Patienten „lost to follow up“ zwischen der gesamten Studienpopulation und der Untergruppe der Patienten mit Diabetes mellitus nicht unterscheidet. Unter dieser Annahme waren die Ergebnisse der beiden Studien robust.

Zur PROSPER Studie lagen keinerlei Angaben über die Rate der vorzeitig aus der Nachbeobachtung gefallenen Patienten vor.

Die Diskrepanzen in der PROVE-IT Studie bzgl. der Angaben zu Patienten „lost to follow up“ wurden im Abschnitt 4.2.5 ausführlich beschrieben.

In der ASCOT-LLA, der CARDS und der 4D Studie lag die Rate der vorzeitig aus der Nachbeobachtung gefallenen Patienten jeweils unter 2%. Die Ergebnisse der CARDS Studie blieben bei Durchführung einer best/worst case Analyse robust.

Tabelle 15: Langzeitstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus – Studien- und Publikationsqualität

Statin Studie	Randomisierung	Allocation Concealment	Endpunkt-Erhebung verblindet ^a	Fallzahlplanung	Lost to follow up [n]	Diskrepante Angaben bzgl. lost to follow up	ITT-Analyse robust ^b
Atorvastatin							
ASCOT-LLA (437)	adäquat	adäquat	ja, adäquat	adäquat beschrieben	30 (insgesamt) 4 (bzgl. Mortalität)	nein	kein relevanter Endpunkt statistisch signifikant unterschiedlich
CARDS (176)	adäquat	adäquat	ja, adäquat	adäquat beschrieben	Atorvastatin: 1 (Mortalität) / 7 (Morbidität) Placebo: 4 (Mortalität) / 12 (Morbidität)	nein	ja
4D (442)	adäquat	adäquat	ja, adäquat	adäquat beschrieben	Atorvastatin: 0 Placebo: 1	nein	kein relevanter Endpunkt statistisch signifikant unterschiedlich
PROVE-IT (64)	adäquat	adäquat	k.A.	adäquat beschrieben ^c	unklar ^d	ja	kein relevanter Endpunkt statistisch signifikant unterschiedlich
Fluvastatin							
LIPS (99)	adäquat	adäquat	ja, adäquat	adäquat beschrieben	7 (Fluvastatin) ^c 10 (Placebo) ^c	nein	ja
Pravastatin^f							
LIPID (322)	adäquat	k.A.	ja, adäquat	adäquat beschrieben	1 (bzgl. Mortalität) ^c	nein	kein relevanter Endpunkt statistisch signifikant unterschiedlich
PROSPER (75)	adäquat	adäquat	ja, adäquat	adäquat beschrieben	k.A.	Angaben fehlen	kein relevanter Endpunkt statistisch signifikant unterschiedlich

Tabelle 15: Langzeitstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus – Studien- und Publikationsqualität (fortgesetzt)

Statin Studie	Randomisierung	Allocation Concealment	Endpunkt-Erhebung verblindet ^a	Fallzahlplanung	Lost to follow up [n]	Diskrepante Angaben bzgl. lost to follow up	ITT-Analyse robust ^b
Simvastatin							
HPS (101)	adäquat	adäquat	ja, adäquat	adäquat beschrieben	7 (Mortalität) ^e 60 (Morbidität) ^e	nein	ja
<p>a: Bzgl. koronar bedingter Morbidität/Mortalität und/oder Gesamtsterblichkeit. b: Bei Durchführung einer best/worst case Analyse unter Berücksichtigung der nicht nachbeobachteten Patienten. Siehe auch vorhergehenden Text. c: Die Studie war ursprünglich als Nichtunterlegenheitsstudie (Pravastatin 40 mg gegenüber Atorvastatin 80 mg) angelegt. d: Diskrepante Angaben in Text und Abbildung (64) sowie zusätzlicher Publikation (429); siehe auch Abschnitt 4.2.5. e: Angaben für die gesamte Studienpopulation, keine separaten Angaben für die Patienten mit Diabetes mellitus. f: Außerdem PROVE-IT Studie (siehe unter Atorvastatin). ITT: Intention to treat. k.A.: keine Angaben.</p>							

Tabelle 16: Langzeitstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus – Ergebnisse

Statin Studie	Gesamtsterblichkeit	Koronar bedingte Sterblichkeit	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Primärer Endpunkt ^a	Beobachtungszeit [Patientenjahre] ^b
Atorvastatin					
ASCOT-LLA (437)	k.A.	HR: 1,72 (0,79-3,76)	HR: 0,62 (0,37-1,06)	HR: 0,84 (0,55-1,29)	8300
Atorvastatin		17 (1,4%)	22 (1,7%)	38 (3%)	
Placebo		10 (0,8%)	36 (2,8%)	46 (3,6%)	
CARDS (176)	HR: 0,73 (0,52-1,01)	HR: k.A.	HR: k.A.	HR: 0,63 (0,48-0,83)	10550 ^c
Atorvastatin	61 (4,3%)	18 (1,3%)	25 (1,8%)	83 (5,8%)	
Placebo	82 (5,8%)	24 (1,7%)	41 (2,9%)	127 (9%)	
4D (442)	HR: 0,93 (0,79-1,08)	k.A.	HR: 0,88 (0,64-1,21)	HR: 0,92 (0,77-1,1)	4900
Atorvastatin	297 (48%)		70 (11,3%)	226 (36,7%)	
Placebo	320 (50,3%)		79 (12,4%)	243 (38,2%)	
PROVE-IT (64)	k.A.	k.A.	k.A.	HR: 0,8 (0,6-1,05) ^d	1400
Atorvastatin				28,8%	
Pravastatin				34,6%	
Fluvastatin					
LIPS (99, 475)	k.A.	k.A.	k.A.	HR: 0,53 (0,29-0,97)^e	1100
Fluvastatin				26 (21,7%)	
Placebo				31 (37,8%)	
Pravastatin^f					
LIPID (322)	k.A.	k.A.	k.A.	HR: 0,81 (0,6-1,05) ^g	6400
Pravastatin				106 (19,6%)	
Placebo				125 (23,4%)	
PROSPER (75)	k.A.	k.A.	k.A.	HR: 1,27 (0,9-1,8)	1900
Pravastatin				70 (23,1%)	
Placebo				59 (18,4%)	

Tabelle 16: Langzeitstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus – Ergebnisse (fortgesetzt)

Statin Studie	Gesamtsterblichkeit	Koronar bedingte Sterblichkeit	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	Primärer Endpunkt ^a	Beobachtungszeit [Patientenjahre] ^b
Simvastatin					
HPS (101)	HR: 0,85 (0,75-0,95)^h	HR: 0,8 (0,66-0,96)	HR: 0,63 (0,5-0,8)	HR: 0,73 (0,66-0,81)	28600
Simvastatin	384 (12,9%)	193 (6,5%)	105 (3,5%)	279 (9,4%)	
Placebo	446 (14,9%)	239 (8%)	164 (5,5%)	377(12,6%)	
<p>a: Wie in der jeweiligen Studie definiert; siehe auch Tabelle 13. b: Näherungsweise errechnet aus Anzahl Patienten mit Diabetes mellitus * Beobachtungsdauer (im Mittel oder Median, je nach Studie), gerundet. c: Genaue Angabe für primären Endpunkt aus (176). d: Abgelesen aus Abbildung 5 in (64), gerundet. e: Diskrepante Angaben zwischen (99) und (475). Angaben aus (99). Angaben in (475): HR: 0,49 (0,29-0,84). In beiden Fällen statistische Signifikanz. f: Zusätzlich PROVE-IT Studie (siehe unter Atorvastatin). g: Konfidenzintervall abgelesen aus Abbildung 3 in (322), gerundet. h: Aus Abbildung in (468). Angabe als Hazard Ratio, falls verfügbar, mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern. Statistisch signifikante Ergebnisse sind fett gedruckt, sofern ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus in die jeweilige Analyse eingingen und das Ergebnis auch unter Durchführung einer best case / worst case Analyse robust blieb. Für Studien, in denen nicht ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus untersucht wurden, sind die Ergebnisse der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus dargestellt, falls vorhanden. Sofern Ergebnisse nur für die gesamte Studienpopulation verfügbar sind, wurden diese dargestellt, falls die prädefinierte Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus ca. 50% oder mehr der gesamten Studienpopulation umfasste. HR: Hazard Ratio. k.A.: keine Angaben.</p>					

Tabelle 17: Langzeitstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus – unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Statin Studie	Therapieabbrüche wegen AEs	Leberenzymhöhung ^a	Erhöhung der Kreatinkinase ^b	Rhabdomyolysen	Neu aufgetretene Malignome ^c
Atorvastatin					
ASCOT-LLA (437) Atorvastatin Placebo	k.A.	p: n.s. ^d k.A. k.A.	k.A.	0 (0%) 0 (0%)	k.A.
CARDS (176) Atorvastatin Placebo	p: k.A. 122 (8,5%) 145 (10,3%)	p: k.A. 17 (1,2%) ^c 14 (1,0%) ^c	p: k.A. 10 (0,7%) ^c 2 (0,1%) ^c	0 (0%) 0 (0%)	p = 0,14 20 (1,4%) ^f 30 (2,1%) ^f
4D (442) Atorvastatin Placebo	p: k.A. 73 (11,8%) 52 (8,2%)	p: k.A. 5 (0,8%) 1 (0,2%)	p: k.A. 1 (0,2%) ^{d,g} 1 (0,2%) ^{d,g}	0 (0%) 0 (0%)	p: k.A. 39 (6,3%) 44 (6,9%)
PROVE-IT (64) Atorvastatin Pravastatin	k.A.	k.A.	k.A.	0 (0%) 0 (0%)	k.A.
Fluvastatin					
LIPS (99) Fluvastatin Placebo	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Pravastatin^h					
LIPID (322) Pravastatin Placebo	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PROSPER (75) Pravastatin Placebo	k.A.	k.A.	0% 0%	0 (0%) 0 (0%)	k.A.

Tabelle 17: Langzeitstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus – unerwünschte Arzneimittelwirkungen (fortgesetzt)

Statin Studie	Therapieabbrüche wegen AEs	Leberenzymerrhöhung ^a	Erhöhung der Kreatinkinase ^b	Rhabdomyolysen	Neu aufgetretene Malignome ^c
Simvastatin					
HPS (101)	k.A.	p: k.A.	p: k.A.	k.A.	k.A.
Simvastatin		14 (0,5%) ^d	4 (0,13%)		
Placebo		11 (0,4%) ^d	2 (0,07%)		
<p>a: Je nach Definition in der jeweiligen Studie, zumeist mehr als 3-fache Erhöhung gegenüber dem jeweiligen Normwert. b: Mehr als 10-fache Erhöhung gegenüber dem jeweiligen Normwert. c: Fatal und nicht fatal verlaufende Malignome. d: Unklar, ob persistierend oder nicht persistierend. e: Persistierende und nicht persistierende Enzymanstiege. f: Nur fatale Malignome, nicht fatale Malignome nicht berichtet. g: Erhöhung um das 5-10-fache der Norm. h: Zusätzlich PROVE-IT Studie (siehe unter Atorvastatin). AE: Adverse event. k.A.: keine Angabe. n.s.: nicht signifikant.</p>					

4.3.6 Diskussion der Studienergebnisse

4.3.6.1 Gesamtsterblichkeit

In der HPS Studie zeigt sich eine signifikante Senkung der Gesamtsterblichkeit durch eine Behandlung mit **Simvastatin 40 mg** gegenüber Placebo bei Patienten mit Diabetes mellitus. Für keinen anderen Statinwirkstoff liegt ein solcher Nachweis vor (Tabelle 16).

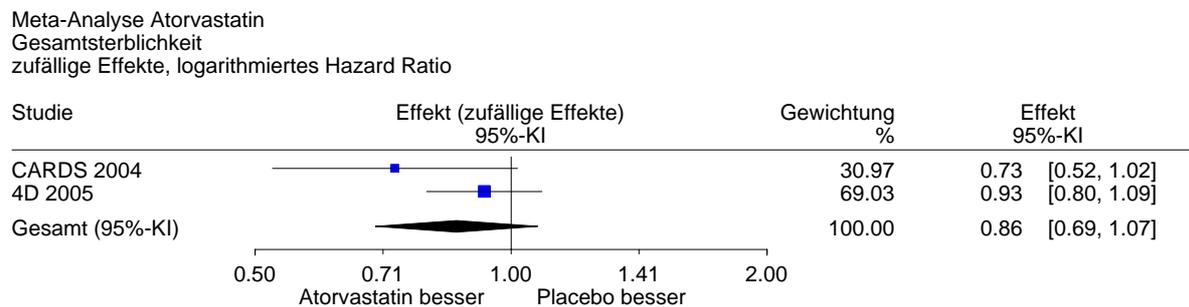
Für **Atorvastatin** zeigen die beiden Einzelstudien CARDS und 4D jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit. Auch eine unter dem Vorbehalt der inhaltlichen Heterogenität der Studien (unterschiedliche Patientenkollektive mit deutlich unterschiedlicher Mortalitätsrate unter Placebo) durchgeführte metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studien (Abbildung 3) zeigt keinen statistisch signifikanten Effekt hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit. Für die ASCOT-LLA Studie fanden sich keine Angaben zur Gesamtsterblichkeit in der Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus. Laut Studienprotokoll war für die Subgruppe der Diabetes-Patienten die Auswertung aller „major endpoints“ geplant (441). In der Publikation (437) finden sich lediglich Angaben zu ausgewählten Endpunkten (z.B. Schlaganfälle, Kombinationsendpunkt aus kardiovaskulären Ereignissen und Eingriffen). Da der Endpunkt „koronar bedingte Sterblichkeit“ unter Atorvastatin sogar häufiger auftrat als unter Placebo, ergibt sich auch aus der ASCOT-LLA Studie kein Hinweis darauf, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Placebo die Gesamtsterblichkeit gesenkt wird.

Für **Fluvastatin und Pravastatin** liegen ausschließlich Studien vor, in denen Patienten mit Diabetes mellitus eine prädefinierte Subgruppe darstellen. In keiner Publikation dieser Studien finden sich Angaben zur Gesamtsterblichkeit für die jeweilige Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus.

In der LIPS Studie (Fluvastatin) ist für die gesamte Studienpopulation kein Effekt auf die Gesamtsterblichkeit nachweisbar.

In der LIPID -Studie (Pravastatin) ist ein solcher Effekt vorhanden (siehe auch Abschnitt 4.1.6.1), die Untergruppe der Patienten mit Diabetes mellitus stellt jedoch nur etwa 12% der gesamten Studienpopulation dar, so dass der Nutzen einer Statintherapie für Diabetes-Patienten hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit unklar bleibt.

Abbildung 3: Meta-Analyse der Atorvastatin Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus – Gesamtsterblichkeit



Heterogenität: $Q=1.67$, $df=1$ ($p=0.196$), $I^2=40.2\%$
Gesamteffekt: Z Score=-1.32 ($p=0.188$), $\tau^2=0.012$

4.3.6.2 Koronar bedingte Sterblichkeit

Angaben zur koronar bedingten Sterblichkeit fanden sich für **Atorvastatin** lediglich in der Publikation zur ASCOT-LLA Studie und zur CARDS Studie. In der ASCOT-LLA Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Rate lag unter Atorvastatin sogar höher als unter Placebo. In der CARDS Studie wurden die Ereignisraten, aber kein Hazard Ratio berichtet. Die Ereignisrate war unter Atorvastatin geringer als unter Placebo.

Für die Statinwirkstoffe **Fluvastatin und Pravastatin** gelten die unter 4.3.6.1 getroffenen Aussagen entsprechend.

In der HPS Studie zeigte sich auch bzgl. der koronar bedingten Sterblichkeit ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von **Simvastatin**.

4.3.6.3 Nicht tödliche Myokardinfarkte

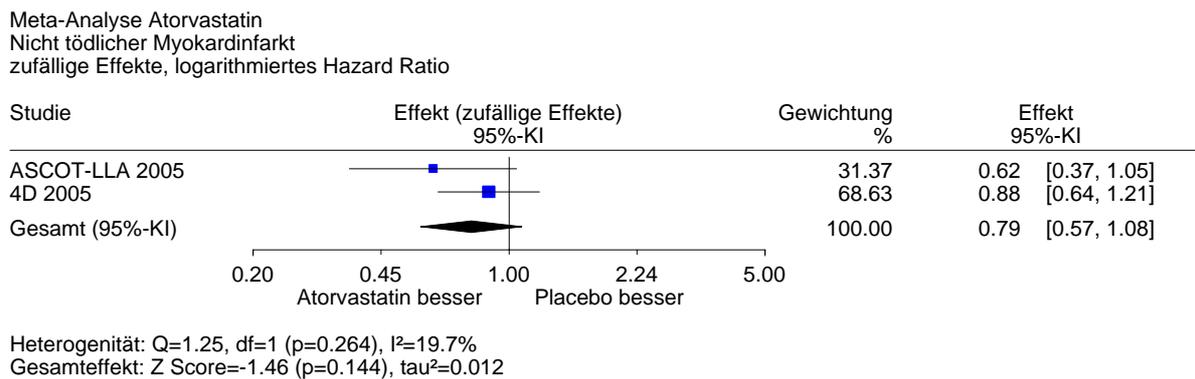
In keiner der Studien mit **Atorvastatin** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt „nicht tödliche Myokardinfarkte“. In allen drei placebokontrollierten Studien ASCOT-LLA, CARDS und 4D war die Rate der nicht tödlichen Myokardinfarkte unter Atorvastatin jeweils geringer als unter Placebo. Auch eine unter dem Vorbehalt der inhaltlichen Heterogenität der Studien (unterschiedliche Patientenkollektive mit deutlich unterschiedlicher Mortalitätsrate unter Placebo) durchgeführte metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien ASCOT-LLA und 4D (Studie CARDS nicht eingeschlossen, da kein Hazard Ratio genannt wurde) zeigt keinen statistisch signifikanten Effekt hinsichtlich der Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte.

Für **Fluvastatin** fanden sich zum Endpunkt „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ keine relevanten Studien.

Für **Pravastatin** gelten hinsichtlich des Endpunkts „nicht tödlicher Myokardinfarkt“ die unter 4.3.6.1 getroffenen Aussagen entsprechend.

In der HPS Studie zeigte sich hinsichtlich nicht tödlicher Myokardinfarkte im Placebovergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von **Simvastatin**.

Abbildung 4: Meta-Analyse der Atorvastatin Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus – Nicht tödliche Myokardinfarkte



4.3.6.4 Primäre Studienendpunkte

Der kombinierte primäre Endpunkt (siehe Tabelle 13) trat in der CARDS Studie statistisch signifikant seltener unter **Atorvastatin** als unter Placebo auf. In den Studien ASCOT-LLA und 4D zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Atorvastatin und Placebo. Die Ergebnisse der PROVE-IT Studie, in der sich für die Subgruppe der Diabetes-Patienten ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, sind aus den unter 4.1.5 genannten Gründen nicht ausreichend valide bzw. robust.

In der LIPS Studie zeigte sich bzgl. des kombinierten primären Endpunkts ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Gunsten von **Fluvastatin**. Die Angaben zwischen den beiden Publikationen (99, 475) waren allerdings diskrepanz (siehe Tabelle 16).

Bezüglich des kombinierten primären Endpunkts, wie in der jeweiligen Studie definiert, zeigte sich in der LIPID Studie und in der PROSPER Studie jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen **Pravastatin** und Placebo. Die Ereignisrate lag in der LIPID Studie unter Pravastatin niedriger als unter Placebo, in der PROSPER Studie ist das Gegenteil der Fall. Hinsichtlich kardialer oder kardiovaskulärer Morbidität, unabhängig von der Präsenz einer KHK, liegt für Pravastatin bei Patienten mit Diabetes mellitus kein Nutznachweis vor.

In der HPS Studie zeigte sich für den kombinierten primären Endpunkt „schwerwiegende koronar bedingte Ereignisse“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von **Simvastatin**.

4.3.6.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Für die Subgruppe der Diabetes-Patienten lassen sich aus den vorliegenden relevanten Publikationen nur wenige Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen gewinnen. Weder hinsichtlich hepatischer noch hinsichtlich myopathischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (einschließlich Rhabdomyolysen) lässt sich eine Überlegenheit eines Statinwirkstoffes den anderen Wirkstoffen gegenüber ableiten. Ebenso zeigt sich hinsichtlich neu aufgetretener Malignome kein eindeutiges Ergebnis zu Gunsten oder zu Ungunsten eines bestimmten Statinwirkstoffes. In der PROSPER Studie (75), die ausschließlich Patienten ab 70 Jahren einschloss, zeigte sich für die gesamte Studienpopulation unter Pravastatin eine höhere Karzinomrate als unter Placebo. Ob dies auch für die Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus in dieser Studie gilt, ist unklar.

4.3.6.6 Zusammenfassung

Simvastatin 40 mg täglich senkt bei Patienten mit Diabetes mellitus, mit oder ohne KHK, die Gesamtsterblichkeit sowie das Risiko für das Auftreten schwerwiegender koronarer Ereignisse einschließlich der koronar bedingten Sterblichkeit und nicht tödlicher Myokardinfarkte.

Atorvastatin 10 mg täglich senkt bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne bekannte KHK, aber mit hohem Risiko für vaskuläre Erkrankungen, die Rate des Auftretens eines kombinierten Endpunkts aus kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen. Ein Nutzen hinsichtlich Gesamtsterblichkeit, koronar bedingter Sterblichkeit und/oder nicht tödlicher Myokardinfarkte ist nicht belegt.

Fluvastatin 80 mg täglich senkt bei Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit nach erfolgreich durchgeführter, koronarer Revaskularisierung das Risiko für das Auftreten eines kombinierten Endpunkts aus koronarer Sterblichkeit, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation. Ein Nutzen hinsichtlich Gesamtsterblichkeit, koronar bedingter Sterblichkeit und/oder nicht tödlicher Myokardinfarkte ist nicht belegt.

Für **Pravastatin** ergibt sich aus den vorliegenden Studien kein sicherer Nutznachweis für die Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus.

Zu **Lovastatin** liegt keine relevante Studie vor.

Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Daten bei Patienten mit Diabetes mellitus kein Nachweis einer Überlegenheit von Atorvastatin den anderen Statinwirkstoffen gegenüber ableiten. Valide direkte Vergleichsstudien fehlen.

4.4 Nebenwirkungen unter Hochdosistherapie

4.4.1 Fragestellung

- 4) Treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere hepatische oder myopathische, bei Behandlung mit den höchsten zugelassenen Dosierungen häufiger oder seltener unter Atorvastatin (Sortis[®]) als unter anderen Statinwirkstoffen auf?

4.4.2 Fazit

Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse treten unter Atorvastatin in höchster zugelassener Dosierung häufiger auf als unter Simvastatin.

Sowohl gegenüber Simvastatin als auch gegenüber Pravastatin treten unter Atorvastatin in höchster zugelassener Dosierung häufiger **Leberenzym erhöhungen** auf.

4.4.3 Suchstrategie

Die generelle Methodik der Suche ist im Anhang B beschrieben.

Studien, die alle folgenden Einschlusskriterien und keines der genannten Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in die Auswertung einbezogen:

- E1. **Patienten:** Keine Einschränkungen.
- E2. **Intervention:** Therapie mit Atorvastatin in höchster in Deutschland zugelassener Dosierung (80 mg täglich [140]). Studien, in denen die Tagesdosis nicht festgelegt war und die Häufigkeit der unerwünschten Effekte nicht dosisspezifisch aus den Daten isoliert werden konnte, wurden nicht berücksichtigt.
- E3. **Vergleichsbehandlung:** Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin oder Simvastatin in jeweils höchster in Deutschland zugelassener Dosierung (Fluvastatin: 80 mg täglich [141]; Lovastatin: 80 mg täglich [144]; Pravastatin: 40 mg täglich [142]; Simvastatin: 80 mg täglich [143]). Studien, in denen die Tagesdosis nicht festgelegt war und die Häufigkeit der unerwünschten Effekte nicht dosisspezifisch aus den Daten isoliert werden konnte, wurden nicht berücksichtigt.
- E4. **Zusätzliche lipidsenkende Therapie:** Studien, in denen im Verlauf je nach Höhe der Cholesterinwerte eine zusätzliche lipidsenkende Behandlung möglich war, wurden in die Bewertung eingeschlossen. Studien, in denen a priori eine kombinierte lipidsenkende Therapie die Intervention oder Kontrollbehandlung darstellte (z.B. Kombinationsbehandlung aus Statin und Fibrat), wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen.
- E5. **Endpunkte:** Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.
- E6. **Studiendesign:** Doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT).
- E7. **Laufzeit:** ≥ 4 Wochen.
- E8. **Sprache:** Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache.

Ausschlusskriterien:

- A1. Keine Volltext-Publikation verfügbar.

4.4.4 Suchergebnis

Insgesamt wurden durch die systematische Literaturrecherche fünf Studien identifiziert, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen und zu denen Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen vorlagen. Diese waren:

- die **Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES)** Studie (464),
- die **Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS)** (9),
- die **Simvastatin Atorvastatin HDL Study (Illingworth et al.)** (27),
- die **Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT)** Studie (64),
- die **Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL)** Studie (43).

4.4.5 Darstellung der eingeschlossenen Studien

Eine Übersicht der fünf eingeschlossenen Studien einschließlich demographischer Angaben findet sich in Tabelle 18.

Zum Vergleich mit **Fluvastatin** und **Lovastatin** fanden sich keine relevanten Studien.

Zum Vergleich mit **Pravastatin** fanden sich drei relevante Studien, die BELLES Studie bei postmenopausalen Frauen mit nachgewiesenen koronaren Kalk-Ablagerungen, die PROVE-IT Studie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und die REVERSAL Studie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

Zum Vergleich mit **Simvastatin** fanden sich zwei relevante Studien, die CHESS Studie und die Studie von Illingworth et al., die beide bei Patienten mit Hypercholesterinämie, mit oder ohne KHK, durchgeführt wurden.

Alle Studien hatten keine ausreichende Power zur Darstellung signifikanter Unterschiede hinsichtlich seltener oder sehr seltener unerwünschter Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 18: Direkte Höchstdosis-Vergleichsstudien zwischen Atorvastatin und anderen Statinen – Übersicht und Patientencharakteristika

Statinvergleich Studie	Follow up	Anzahl Patienten [Intervention] [Kontrolle]	Alter [Jahre] ^a	Geschlecht w[%] m[%]	Indikation	Wesentliche Ausschlusskriterien	
Atorvastatin 80 mg vs. Pravastatin 40 mg							
BELLES 2005 (464)	12 Monate	305 [A] 309 [P]	64±7 65±6	100 100	0 0	Nachweis koronarer Kalk-Ablagerungen ^b ; ausschließlich Frauen postmenopausal; Hypercholesterinämie	Bestehende Statinbehandlung; Lebererkrankung; Nierenfunktionsstörung (Kreatinin > 1,5 mg/dl)
PROVE-IT 2004 (64)	2 Jahre ^c	2099 [A] ^d 2063 [P] ^d	58±11 58±11	22 22	78 78	Akutes Koronarsyndrom	Bestehende Statinbehandlung mit 80 mg täglich (jeglicher Wirkstoff); schwerwiegende Lebererkrankung; Nierenfunktionsstörung (Kreatinin > 2,0 mg/dl)
REVERSAL 2004 (43)	18 Monate	327 [A] 327 [P]	56±10 57±9	29 27	71 73	Angiographisch nachgewiesene Koronarstenose(n); Hypercholesterinämie	k.A.
Atorvastatin 80 mg vs. Simvastatin 80 mg							
CHES 2003 (9)	24 Wochen	464 [A] 453 [S]	57±10 57±11	45 44	55 56	Hypercholesterinämie	Lebererkrankung; Nierenfunktionsstörung; Diabetes mellitus Typ 1; unkontrollierter Diabetes mellitus Typ 2
Illingworth et al. 2001 (27)	24 Wochen ^c	394 [A] ^f 385 [S] ^f	k.A.	52 43	48 ^g 57 ^g	Hypercholesterinämie	Bestehende Statin- oder Fibratbehandlung.
<p>a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung (±). b: Definiert als koronarer Calcium Volumen Score (CVS) ≥ 30, gemessen mittels Elektronenstrahltomographie. c: Angabe als Mittelwert. d: Laut Studienprotokoll war eine Dosishalbierung (in beiden Gruppen) oder Dosiserhöhung (nur Pravastatin) möglich. Beides wurde insgesamt bei weniger als 10% der Patienten durchgeführt. e: Insgesamt drei Studienphasen: 6 Wochen [A] 20 mg vs. [S] 40 mg; 6 Wochen [A] 40 mg vs. [S] 80 mg; 24 Wochen [A] 80 mg vs. [S] 80 mg. f: Anzahl Patienten in der 3. Studienphase; Anzahl Patienten randomisiert: n = 412 [A]; n = 414 [S]. g: Angabe für Intention to treat Population laut Publikation (n = 408 [A]; n = 405 [S]). k.A.: keine Angabe. m: männlich. w: weiblich. [A]: Atorvastatin. [P]: Pravastatin. [S]: Simvastatin.</p>							

In Tabelle 19 sind Kriterien der Studien- und Publikationsqualität dargestellt.

Für die Studien BELLES und CHESS und die Studie von Illingworth et al. fanden sich auch unter Sichtung zusätzlicher Publikationen (z.B. Publikationen zum Studiendesign oder zu Ergebnissen in speziellen Subgruppen) keine ausführlichen Angaben zum Randomisierungsprozess, so dass für diese Studien nicht beurteilt werden kann, ob Randomisierung und Allocation Concealment jeweils adäquat waren.

In der REVERSAL Studie war der Randomisierungsprozess adäquat, zum Allocation Concealment fanden sich keine Angaben.

In der PROVE-IT Studie waren der Randomisierungsprozess und das Allocation Concealment adäquat.

Für keine der fünf Studien fanden sich Angaben dazu, ob die Erhebung der Sicherheitsdaten verblindet war oder nicht.

Bezogen auf die gesamte Studienpopulation lag die Rate der Patienten „lost to follow up“ in den Studien BELLES, CHESS, Illingworth et al. und REVERSAL unter 10%. In Tabelle 19 ist dargestellt, welche Ergebnisse bzgl. unerwünschter Arzneimittelwirkungen nach Anwendung einer best/worst case Analyse robust blieben.

Die Anzahl der vorzeitig aus der Nachbeobachtung gefallenen Patienten ist für die PROVE-IT Studie unklar. Die Gründe hierfür sind ausführlich im Abschnitt 4.1.5 dargestellt. Für die nachfolgenden Analysen wird angenommen, dass Patienten, bei denen in der Abschlussuntersuchung eine Messung des LDL-Cholesterins vorgenommen wurde, auch hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen nachbeobachtet wurden. Aus Abbildung 1 in (64) geht hervor, dass dies für nahezu alle nicht verstorbenen Patienten der Fall war. Als „lost to follow up“ für die nachfolgenden Analysen wird daher die im Text in (64) genannte Anzahl ($n = 8$) angenommen.

Tabelle 19: Direkte Höchstdosis-Vergleichsstudien zwischen Atorvastatin und anderen Statinen – Studien- und Publikationsqualität

Statinvergleich Studie	Randomisierung	Allocation Concealment	Endpunkt-erhebung verblindet ^a	Lost to follow up [n] ^a	Diskrepante Angaben bzgl. lost to follow up	ITT-Analyse robust ^{a,b}
Atorvastatin 80 mg vs. Pravastatin 40 mg						
BELLES (464))	k.A.	k.A.	k.A.	[A]: 12 (3,9%) [P]: 10 (3,2%)	nein	keine statistisch signifikanten Ergebnisse
PROVE-IT (64)	adäquat	adäquat	k.A.	unklar ^c	ja	nein
REVERSAL (43)	adäquat	k.A.	k.A.	[A]: 16 (4,9%) [P]: 11 (3,4%)	nein	keine statistisch signifikanten Ergebnisse
Atorvastatin 80 mg vs. Simvastatin 80 mg						
CHES (9)	k.A.	k.A.	k.A.	[A]: 8 (1,7%) [S]: 6 (1,3%)	nein	ja
Illingworth et al. (27)	k.A.	k.A.	k.A.	[A]: 18 (4,4%) ^d [S]: 29 (7%) ^d	nein	zum Teil ^c
<p>a: Bzgl. unerwünschter Arzneimittelwirkungen. b: Bei Durchführung einer best/worst case Analyse unter Berücksichtigung der nicht nachbeobachteten Patienten; nur für Endpunkte mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. c: Diskrepante Angaben in Text und Abbildung (64) sowie zusätzlicher Publikation (429); siehe auch vorhergehenden Text. d: Studienabbrucher in den ersten beiden Behandlungsphasen. Diese waren Grundlage der best/worst case Analysen für den Parameter „Therapieabbrüche“. Für „Leberenzymerrhöhung“ zusätzlich 1 Patient „lost to follow up“ unter Simvastatin und 3 Patienten unter Atorvastatin. e: Siehe Abschnitt 4.4.6.5. ITT: Intention to treat. k.A.: keine Angaben. [A]: Atorvastatin. [P]: Pravastatin. [S]: Simvastatin.</p>						

Tabelle 20: Direkte Höchstdosis-Vergleichsstudien zwischen Atorvastatin und anderen Statinen – unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Statin Studie	Therapieabbrüche wegen AEs	Leberenzymerrhöhung ^a	Erhöhung der Kreatinkinase ^b	Rhabdomyolysen	Neu aufgetretene Malignome ^c
Atorvastatin 80 mg vs. Pravastatin 40 mg					
BELLES (464)	p: k.A.	p: k.A.		p: k.A.	k.A.
Atorvastatin	14,1% ^d	2,7% ^e	0% ^e	1 (0,3%)	
Pravastatin	6,8% ^d	0% ^e	0% ^e	0 (0%)	
PROVE-IT (64)	p = 0,23	p < 0,001	k.A.		k.A.
Atorvastatin	3,3% ^f	3,3% ^g		0 (0%)	
Pravastatin	2,7% ^e	1,1% ^g		0 (0%)	
REVERSAL (43)	p: k.A.	p: k.A.			p: k.A.
Atorvastatin	6,4%	2,3% ^{g,h}	0% ^g	0 (0%)	0% ⁱ
Pravastatin	6,7%	1,6% ^{g,h}	0% ^g	0 (0%)	0,6% ⁱ
Atorvastatin 80 mg vs. Simvastatin 80 mg					
CHES (9)	p: k.A.	p = 0,007	p: k.A.		k.A.
Atorvastatin	14%	2,8% ^e	0,2%	0 (0%)	
Simvastatin	6%	0,4% ^e	0%	0 (0%)	
Illingworth et al. (27)	p: k.A.	p = 0,002			k.A.
Atorvastatin	6,9%	3,8% ^e	0% ^j	0 (0%)	
Simvastatin	3,1%	0,5% ^e	0% ^j	0 (0%)	

Tabelle 20: Direkte Höchstdosis-Vergleichsstudien zwischen Atorvastatin und anderen Statinen – unerwünschte Arzneimittelwirkungen (fortgesetzt)

a: Je nach Definition in der jeweiligen Studie, zumeist mehr als 3-fache Erhöhung gegenüber dem jeweiligen Normwert.
b: Mehr als 10-fache Erhöhung gegenüber dem jeweiligen Normwert.
c: Fatal und nicht fatal verlaufende Malignome.
d: Laut Abbildung 1 in (464).
e: Persistierende Enzymerhöhung; Rate der nicht persistierenden Enzymanstiege unklar.
f: Angabe nur für Therapieabbrüche durch den behandelnden Arzt wegen Muskelbeschwerden oder Erhöhungen der Kreatinkinase.
g: Unklar, ob persistierend oder nicht persistierend.
h: Alanin-Aminotransferase. Rate der Patienten mit Anstieg mindestens eines Leberenzym unklar.
i: Nur Rate der Malignome, die zum Therapieabbruch geführt haben, sonst k.A.
j: Nur symptomatische Erhöhungen der Kreatinkinase.
AE: Adverse event. k.A.: keine Angabe.

4.4.6 Diskussion der Studienergebnisse

4.4.6.1 Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Atorvastatin vs. Pravastatin

In der PROVE-IT Studie zeigte sich bzgl. Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der REVERSAL Studie war die Rate der Therapieabbrüche vergleichbar, ein Signifikanztest wurde nicht durchgeführt. In der BELLES Studie traten Therapieabbrüche unter Atorvastatin häufiger auf als unter Pravastatin (14,1% vs. 6,8%). Unter Annahme vorliegender statistischer Signifikanz (Fishers exact test, 2-seitig: $p = 0,004$) blieb dieses Ergebnis auch nach Durchführung einer best/worst case Analyse robust.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse zeigt bzgl. des Endpunkts „Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Atorvastatin und Pravastatin bei großer Studienheterogenität (Abbildung 5).

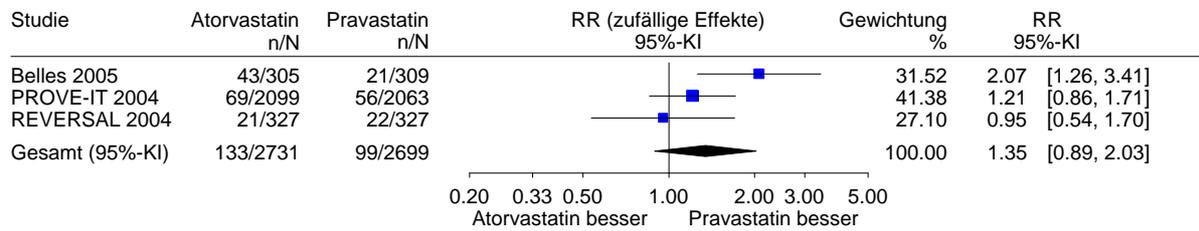
Atorvastatin vs. Simvastatin

In der CHES Studie traten unter Atorvastatin mehr Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf als unter Simvastatin (14% vs. 6%). Unter Annahme vorliegender statistischer Signifikanz (Fishers exact test, 2-seitig: $p < 0,001$) blieb dieses Ergebnis auch nach Durchführung einer best/worst case Analyse robust. In der Studie von Illingworth et al. traten ebenfalls mehr Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Atorvastatin als unter Simvastatin auf (6,9% vs. 3,1%). Unter Annahme vorliegender statistischer Signifikanz (Fishers exact test, 2-seitig: $p = 0,025$) blieb dieses Ergebnis nach Durchführung einer best/worst case Analyse nicht robust.

Eine metaanalytische Zusammenfassung beider Studien zeigt, dass Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse statistisch signifikant häufiger unter Atorvastatin auftreten als unter Simvastatin (Abbildung 6).

Abbildung 5: Meta-Analyse direkter Vergleichsstudien zwischen Atorvastatin und Pravastatin in höchster zugelassener Dosierung – Therapieabbrüche

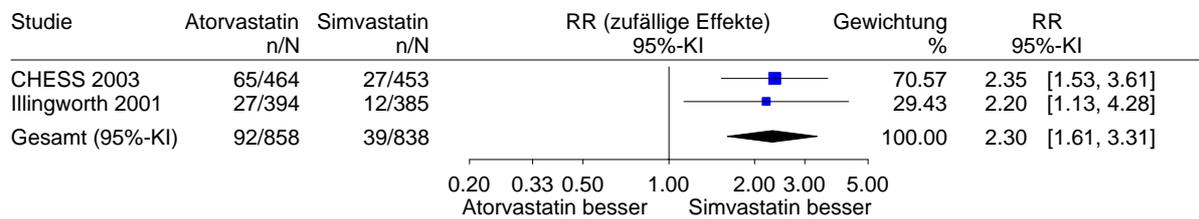
Meta-Analyse Atorvastatin vs. Pravastatin
 Vergleich Therapieabbrüche wegen AEs
 Distanzmaß: Relatives Risiko, zufällige Effekte



Heterogenität: $Q=4.62$, $df=2$ ($p=0.099$), $I^2=56.7\%$
 Gesamteffekt: Z Score= 1.42 ($p=0.156$), $\tau^2=0.074$

Abbildung 6: Meta-Analyse direkter Vergleichsstudien zwischen Atorvastatin und Simvastatin in höchster zugelassener Dosierung – Therapieabbrüche

Meta-Analyse Atorvastatin vs. Simvastatin
 Vergleich Therapieabbrüche wegen AEs
 Distanzmaß: Relatives Risiko, zufällige Effekte



Heterogenität: $Q=0.03$, $df=1$ ($p=0.869$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score= 4.53 ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

4.4.6.2 Leberenzymhöhung

Atorvastatin vs. Pravastatin

In der PROVE-IT Studie traten unter Atorvastatin statistisch signifikant häufiger Leberenzym erhöhungen auf als unter Pravastatin. Dieses Ergebnis blieb unter Durchführung einer best/worst case Analyse robust.

In der BELLES Studie und in der REVERSAL Studie traten jeweils mehr Leberenzym erhöhungen unter Atorvastatin als unter Pravastatin auf. Unter Annahme vorliegender statistischer Signifikanz (Fishers exact test, 2-seitig: $p = 0,014$) war das Ergebnis der BELLES Studie bei Durchführung einer best/worst case Analyse nicht robust. Der Unterschied in der REVERSAL Studie war statistisch nicht signifikant (Fishers exact test, 2-seitig: $p = 0,77$).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse zeigt, dass unter Atorvastatin in höchster zugelassener Dosierung statistisch signifikant mehr Leberenzym erhöhungen auftreten als unter Pravastatin (Abbildung 7).

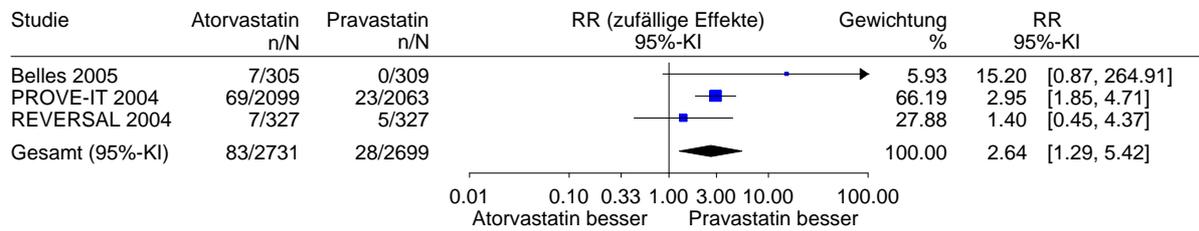
Atorvastatin vs. Simvastatin

In der CHES Studie traten unter Atorvastatin statistisch signifikant mehr Leberenzym erhöhungen auf als unter Simvastatin. Dieses Ergebnis blieb nach Durchführung einer best/worst case Analyse robust. In der Studie von Illingworth et al. traten ebenfalls statistisch signifikant mehr Leberenzym erhöhungen unter Atorvastatin als unter Simvastatin auf. Dieses Ergebnis war bei Durchführung einer best/worst case Analyse nicht robust.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse zeigt, dass unter Atorvastatin in höchster zugelassener Dosierung statistisch signifikant mehr Leberenzym erhöhungen auftreten als unter Simvastatin (Abbildung 8).

Abbildung 7: Meta-Analyse direkter Vergleichsstudien zwischen Atorvastatin und Pravastatin in höchster zugelassener Dosierung – Leberenzym erhöhungen

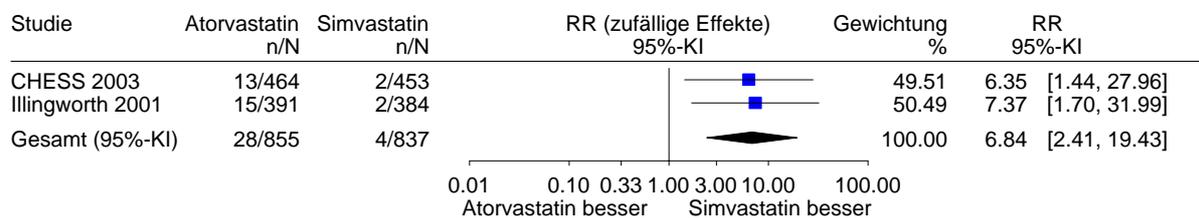
Meta-Analyse Atorvastatin vs. Pravastatin
 Vergleich Leberenzym erhöhung
 Distanzmaß: Relatives Risiko, zufällige Effekte



Heterogenität: $Q=2.86$, $df=2$ ($p=0.239$), $I^2=30.1\%$
 Gesamteffekt: Z Score=2.64 ($p=0.008$), $\tau^2=0.147$

Abbildung 8: Meta-Analyse direkter Vergleichsstudien zwischen Atorvastatin und Simvastatin in höchster zugelassener Dosierung – Leberenzym erhöhungen

Meta-Analyse Atorvastatin vs. Simvastatin
 Vergleich Leberenzym erhöhung
 Distanzmaß: Relatives Risiko, zufällige Effekte



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$ ($p=0.889$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=3.61 ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

4.4.6.3 Muskuläre unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bezüglich persistierender oder nicht persistierender Erhöhungen der Kreatininkinase zeigen die vorliegenden randomisierten kontrollierten Studien keine relevanten Unterschiede zwischen Atorvastatin und Pravastatin bzw. Simvastatin.

Rhabdomyolysen traten in den vorliegenden Studien selten auf. Die vorliegenden Interventionsstudien waren nicht ausreichend groß, um diesbezüglich Unterschiede zwischen den Behandlungen aufzuzeigen. Ergebnisse aus Fallberichten werden im Abschnitt 4.4.7 dargestellt.

4.4.6.4 Malignome

Die Rate neu aufgetretener Malignome wurde lediglich in der REVERSAL Studie berichtet. Es zeigte sich kein eindeutiger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Studien waren von ihrer Größe und Dauer nicht darauf angelegt, einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich neu aufgetretener Malignome aufzuzeigen.

4.4.6.5 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Gastrointestinale unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten in der Studie von Illingworth et al. statistisch signifikant häufiger unter Atorvastatin als unter Simvastatin auf. Dieses Ergebnis blieb bei Durchführung einer best/worst case Analyse nicht robust. In der CHES Studie zeigte sich zwischen Atorvastatin und Simvastatin laut Publikation „kein statistisch signifikanter Unterschied“ hinsichtlich der Gesamtrate gastrointestinaler unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Ausführliche Angaben fehlen jedoch. Diarrhöen traten häufiger unter Atorvastatin (3% vs. 1,3%) auf, Übelkeit häufiger unter Simvastatin (1,8% vs. 0,9%).

Sowohl in der CHES Studie als auch in der Studie von Illingworth et al. war die Rate jeglicher klinischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter Atorvastatin höher als unter Simvastatin (CHES: 18,3% vs. 14,8; nicht statistisch signifikant; Illingworth et al.: 23,4% vs. 11,9%; $p < 0,001$). Dies galt auch für unerwünschte Veränderungen der Laborparameter (CHES: 10,6% vs. 3,3%; $p < 0,001$; Illingworth et al.: 12,2% vs. 3,9%; $p < 0,001$). Alle

vorgenannten statistisch signifikanten Unterschiede blieben nach Durchführung einer best/worst case Analyse robust.

4.4.7 Fallberichte zu Rhabdomyolysen

Die wenigen, in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten direkten Vergleichsstudien sind auf Grund ihrer Größe und Dauer nicht ausreichend, um Unterschiede bezüglich seltener unerwünschter Arzneimittelwirkungen zwischen den verschiedenen Statinwirkstoffen darzustellen. Solche Ereignisse lassen sich nur bei ausreichend langer Beobachtungszeit und sehr hoher Behandlungszahl erfassen. Die in den vorhergehenden Abschnitten dargestellten Analysen zeigen, dass randomisierte kontrollierte Statinstudien in entsprechender Größe nicht vorliegen.

Aus diesem Grund werden gelegentlich retrospektive Sammlungen von Fallberichten, z.B. der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration), für den Nachweis der Überlegenheit eines bestimmten Statinwirkstoffs anderen gegenüber angeführt. In FDA-Berichten werden u.a. freiwillige Berichte von Ärzten und Patienten, aber auch Berichte aus Postmarketingstudien erfasst. Hierdurch lassen sich ggf. Unterschiede zwischen verschiedenen Behandlungsoptionen hinsichtlich seltener, schwerwiegender Nebenwirkungen im Sinne einer Signalwirkung darstellen bzw. vermuten. Realistische Ereignisraten lassen sich auch auf Grund der Freiwilligkeit der Meldungen aus solchen Berichten nicht ableiten. Verzerrungen in FDA-Berichten sind darüber hinaus unter anderem auch aus folgenden Gründen möglich:

- Die Kontrolle bekannter und unbekannter Störvariablen ist selbst unter späterer Hinzuziehung der Krankenunterlagen kaum möglich.
- Je eher ein Medikament mit einer bestimmten Nebenwirkung assoziiert wird (z.B. durch Medienpräsenz), desto wahrscheinlicher wird Bericht erstattet.
- Die gemeldeten Nebenwirkungen differieren möglicherweise in ihrer Schwere und im Zeitpunkt des Auftretens von nicht gemeldeten Fällen.
- Die Einschätzung unerwünschter Arzneimittelwirkungen unterliegt außerhalb von Studienbedingungen einer großen Subjektivität. Eine Meldung wird dann z.B. als „Rhabdomyolyse“ in der Datenbank klassifiziert, wenn der Meldende (Arzt oder Patient) sie als solche bezeichnet. Eine Überprüfung der Diagnose erfolgt jedoch nicht. In einer retrospektiven Analyse von Graham et al. wurden Fallberichte nachträglich anhand von Krankenhausunterlagen mit dem Ergebnis bewertet, dass in der Mehrzahl der Fälle die Meldediagnose nicht mit der Diagnose-Definition bzw. den Krankenhausunterlagen übereinstimmte (435).

- Doppelmeldungen sind möglich (zum Beispiel, wenn Arzt und Patient Nebenwirkungen melden).

Staffa et al. (434) publizierten 2003 Angaben zu tödlichen Rhabdomyolysen aus Fallberichten, basierend auf Daten der **FDA-Datenbank bis Juni 2001**. Die nachfolgende Tabelle 21 zeigt die entsprechenden Ergebnisse.

Tabelle 21: Fallberichte zu Rhabdomyolysen aus der FDA-Datenbank

Statin	Anzahl tödlicher Rhabdomyolysen	Verschreibungen seit Zulassung bis Mai 2001 (in 1000)	Reporting rate (Berichte pro eine Million Verschreibungen)
Atorvastatin	6	140360	0,04
Fluvastatin	0	37392	0,0
Lovastatin	19	99197	0,19
Pravastatin	3	81364	0,04
Simvastatin	14	116145	0,12
Cerivastatin	31	9815	3,16

Diese Analyse wird gelegentlich als Nachweis für die Überlegenheit von Atorvastatin gegenüber Simvastatin hinsichtlich des Auftretens tödlicher Rhabdomyolysen aufgeführt (259). Die Autoren der Analyse geben jedoch explizit an, dass abgesehen von dem offensichtlichen Signal zu Cerivastatin auf dieser Basis keine entscheidenden Vergleiche zwischen den Statinen getroffen werden können: “Rigorous comparisons between drugs that are based on these data are not recommended, since many factors can affect reporting and an unknown number of cases may not be attributed to the drug or reported to the FDA. Reporting rates are not incidence rates.”

Graham et al. (435) berichteten im Dezember 2004 über geschätzte Inzidenzzahlen von Rhabdomyolysen unter der Therapie mit Statinen oder Fibraten als Monotherapie oder in Kombination. Die Daten stützen sich auf **Berichte aus 11 „Health plans“ (Krankenversorgungseinrichtungen)** der USA, aus denen retrospektiv Kohorten von Patienten gebildet wurden, die im Zeitraum von **Januar 1998 bis Juni 2001** die jeweiligen

Statine und/oder Fibrate einnahmen. Eine Rhabdomyolyse wurde dann angenommen, wenn durch den behandelnden Arzt die Diagnose „Rhabdomyolyse“ angegeben wurde und eine schwere Muskelschädigung anhand der Berichte vorlag oder die Kreatinkinase über dem 10-fachen des Normwertes lag.

Anders als bei der FDA-Datenbank wurden die Berichte über potenzielle Rhabdomyolysen von drei Autoren ausgewertet, die bezüglich der Statin und/oder Fibrattherapie verblindet waren. Hierzu dienten auch Krankenhausunterlagen. Nach deren Bewertung wurden von den 194 Meldungen einer potenziellen Rhabdomyolyse nur 31 Fälle als tatsächliche Rhabdomyolyse gewertet. Dies ist u.a. eine wichtige Information zur Bewertung der Qualität und Validität von Fallberichten z.B. auf der Grundlage der FDA-Datenbank.

Von den 31 Rhabdomyolysen traten 13 unter einer Statinmonotherapie auf, 8 unter einer Kombinationstherapie mit Fibraten und 3 unter Monotherapie mit Statinen. Sieben Fälle gingen nicht in die Analyse ein, weil zum Zeitpunkt des Auftretens keine lipidsenkende Medikation verschrieben worden war. Aufgrund der geringen Verordnungszahlen für Fluvastatin und Lovastatin wurden beide Medikamente von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse zur Statinmonotherapie im Einzelnen.

Die angegebenen Schätzungen der Inzidenz stützen sich auf Behandlungsjahre (geschätzter Behandlungszeitraum je Patient anhand der Rezeptdaten) und nicht auf die Anzahl der Tablettenverschreibungen. Bei den so geschätzten Inzidenzzahlen für Rhabdomyolysen zeigen sich keine eindeutigen Unterschiede zwischen Simvastatin und Atorvastatin. Unter Pravastatin traten innerhalb der Kohorten keine Rhabdomyolysen auf. Auch in dieser Analyse zeigt sich ein Signal zu Ungunsten von Cerivastatin.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden retrospektiven Fallberichten für den Statinwirkstoff Cerivastatin ein Signal hinsichtlich des gehäufteten Auftretens von Rhabdomyolysen ableiten. Cerivastatin wurde 2001 vom Markt genommen. Für robuste vergleichende Aussagen zu den anderen Statinwirkstoffen sind die Analysen wegen der ihnen zu Grunde liegenden Methodik nicht geeignet.

Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin

Tabelle 22: Rhabdomyolysen unter Monotherapie mit verschiedenen Statinwirkstoffen – Daten aus 11 Krankenhausversorgungseinrichtungen in den USA

	Atorvastatin (n = 130865)	Cerivastatin (n = 12695)	Fluvastatin (n = 4706)	Lovastatin (n = 1207)	Pravastatin (n = 35713)	Simvastatin (n = 46799)
Patientencharakteristika						
≥ 65 Jahre (%)	25	34	49	50	27	31
Frauen (%)	44	50	55	52	47	45
Patienten mit Diabetes (%)	14	13	12	11	13	13
Lebererkrankung (%)	1	1	1	1	1	1
Nierenerkrankung (%)	1	0	0	1	1	1
Behandlungsjahre	129367	7486	3292	775	331149	40940
Rhabdomyolysen (n)	7	4	0	0	0	2
Rhabdomyolysen / 10000 Behandlungsjahre 95%-Konfidenzintervall	0,54 (0,22-1,12)	5,34 (1,46-13,68)	0 keine Angabe	0 keine Angabe	0 (0-1,11)	0,49 (0,06-1,76)

4.4.8 Zusammenfassung

Unter **Atorvastatin 80 mg** täglich treten statistisch signifikant mehr **Therapieabbrüche** wegen unerwünschter Ereignisse auf als unter **Simvastatin 80 mg** täglich. **Leberenzym erhöhungen** treten unter Atorvastatin ebenfalls häufiger auf als unter Simvastatin. Die Behandlung mit Atorvastatin in höchster zugelassener Dosierung führt zu mehr klinischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und mehr unerwünschten Veränderungen der Laborparameter als die Behandlung mit einer Höchstdosis Simvastatin. Die vorliegenden Studien haben jeweils einen Beobachtungszeitraum von 24 Wochen. Aussagen zu Unterschieden in der Langzeitanwendung lassen sich aus diesen Studien nicht treffen.

Im Vergleich zu **Pravastatin 40 mg** treten unter **Atorvastatin 80 mg** mehr **Leberenzym erhöhungen** auf.

Direkte Höchstdosis-Vergleichsstudien zwischen Atorvastatin und Fluvastatin bzw. Atorvastatin und Lovastatin in jeweils höchster zugelassener Dosierung liegen nicht vor.

Retrospektive Analysen aus Fallberichten zeigen ein Signal bzgl. Rhabdomyolysen zu Ungunsten des 2001 vom Markt genommenen Statinwirkstoffs Cerivastatin. Für robuste Vergleiche zwischen den übrigen Statinwirkstoffen sind sie wegen der ihnen zu Grunde liegenden Methodik nicht geeignet.

Insgesamt lässt sich keine Überlegenheit von Atorvastatin gegenüber den anderen Statinwirkstoffen hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen nachweisen.

4.5 Potenz der LDL-Cholesterin-Senkung

4.5.1 Fragestellung

- 5) Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der statininduzierten Senkung des LDL-Cholesterins und dem Ausmaß der Reduktion der Gesamtsterblichkeit, der koronar bedingten Mortalität oder der koronar bedingten Morbidität?

4.5.2 Fazit

Aus den vorliegenden Langzeitinterventionsstudien mit verschiedenen Statinwirkstoffen lässt sich nicht ableiten, dass das Ausmaß der **LDL-Cholesterin Senkung** geeignet ist, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte generell zu belegen oder zu quantifizieren.

4.5.3 Methodik

Mittels Meta-Regressionsanalyse wurden die Ergebnisse der in den Abschnitten 4.1 bis 4.3 beschriebenen Studien hinsichtlich Gesamtsterblichkeit, koronar bedingter Sterblichkeit und nicht tödlicher Myokardinfarkte mit der in diesen Studien beobachteten LDL-Cholesterinsenkung in Beziehung gesetzt. Aufgetragen wurde die Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (x-Achse) gegen die relative Ereignisreduktion, gemessen am Hazard Ratio (y-Achse). In die jeweilige Analyse wurden diejenigen Studien eingeschlossen, zu denen ausreichende Informationen einschließlich eines 95%-Konfidenzintervalls des Hazard Ratio vorlagen. Weitere adjustierende Faktoren wurden in den Meta-Regressionen nicht berücksichtigt.

4.5.4 Ergebnisse

In Tabelle 23 sind die für die Meta-Regressionen relevanten Informationen der eingeschlossenen Studien zusammengestellt.

Für die HPS Studie wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen, da sich einerseits die im Abschnitt 4.1 und 4.3 beschriebenen Studienpopulationen überlappen und zum anderen zwar keine separaten Angaben zu den relevanten Endpunkten für die Subgruppe der KHK-Patienten fanden, diese aber den überwiegenden Teil (ca. 65%) der gesamten Studienpopulation darstellte. Nach (67) hatten 3172 Patienten in der HPS Studie weder eine koronare Herzkrankheit noch waren sie an Diabetes mellitus erkrankt. Die in der vorliegenden Übersichtsarbeit eingeschlossenen Subgruppen der Patienten KHK und/oder Diabetes mellitus stellen daher 85% der gesamten Studienpopulation der HPS Studie.

Für alle drei Endpunkte wurde jeweils eine weitere Meta-Regression durchgeführt, in welche die Ergebnisse der PROVE-IT Studie nicht einfließen, da an der Validität der Ergebnisse der PROVE-IT Studie grundsätzliche Zweifel bestehen (Abschnitt 4.1.5) (Sensitivitätsanalyse).

Die Abbildungen 9 bis 11 zeigen die Ergebnisse zu den genannten Endpunkten. Jede Studie wird in der jeweiligen Abbildung durch einen Kreis repräsentiert, dessen Fläche das Gewicht der jeweiligen Studie für die Analyse darstellt.

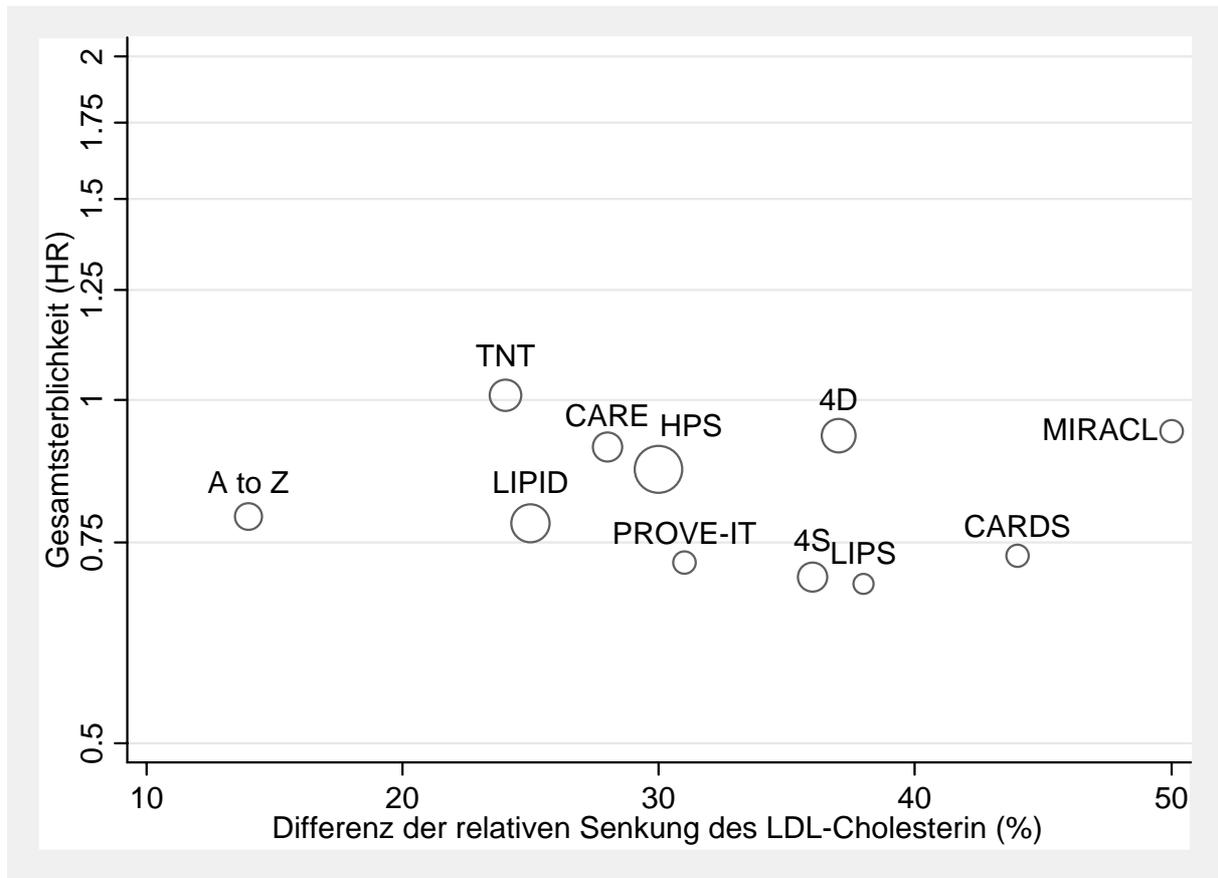
In keiner der Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der relativen Differenz der Senkung des LDL-Cholesterins und dem relativen Ausmaß der Ereignisreduktion.

Tabelle 23: LDL-Reduktion und Ereignisrate in den relevanten Interventionsstudien

Studie	Δ Relative Senkung LDL-Cholesterin ^a	Gesamtsterblichkeit ^b	Koronar bedingte Sterblichkeit ^b	Nicht tödliche Myokardinfarkte ^b
4D	37%	0,93 (0,79-1,08)	k.A.	0,88 (0,64-1,21)
4S	36%	0,7 (0,58-0,85)	0,58 (0,46-0,73)	0,63 (0,54-0,73)
ASCOT	27%	k.A.	1,72 (0,79-3,76)	0,62 (0,37-1,06)
A-to-Z	14%	0,79 (0,61-1,02)	k.A.	0,96 (0,77-1,21)
CARDS	44%	0,73 (0,52-1,01)	k.A.	k.A.
CARE	28%	0,91 (0,74-1,12)	0,8 (0,61-1,05)	0,77 (0,61-0,96)
HPS ^c	30%	0,87 (0,81-0,94)	0,8 (0,75-0,9)	0,6 (0,55-0,7)
LIPID	25%	0,78 (0,69-0,87)	0,76 (0,65-0,88)	0,71 (0,62-0,82)
LIPS	38%	0,69 (0,45-1,07)	k.A.	k.A.
LiSA	n.r.	k.A.	k.A.	k.A.
MIRACL	50%	0,94 (0,67-1,31)	k.A.	0,9 (0,69-1,16)
PACT	n.r.	k.A.	k.A.	k.A.
PROVE-IT	31%	0,72 (0,5-1,05)	0,7 (0,4-1,15)	0,87 (0,7-1,1)
TNT	24%	1,01 (0,85-1,19)	0,8 (0,61-1,03)	0,78 (0,66-0,93)

a: Differenz zwischen den Behandlungsgruppen, ggf. gerundet.
b: Angabe jeweils als Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern.
c: Angabe für die gesamte Studienpopulation. Entsprechende Werte für die Subgruppe der Diabetes-Patienten: Relative Senkung LDL-Cholesterin: 28%; Gesamtsterblichkeit (HR): 0,85 (0,75-0,95); koronar bedingte Sterblichkeit (HR): 0,8 (0,66-0,96); nicht tödlicher Myokardinfarkt (HR): 0,63 (0,5-0,8).
HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angaben. n.r.: nicht relevant, da keine Endpunktdaten.

Abbildung 9: Meta-Regression zum Endpunkt „Gesamtsterblichkeit“

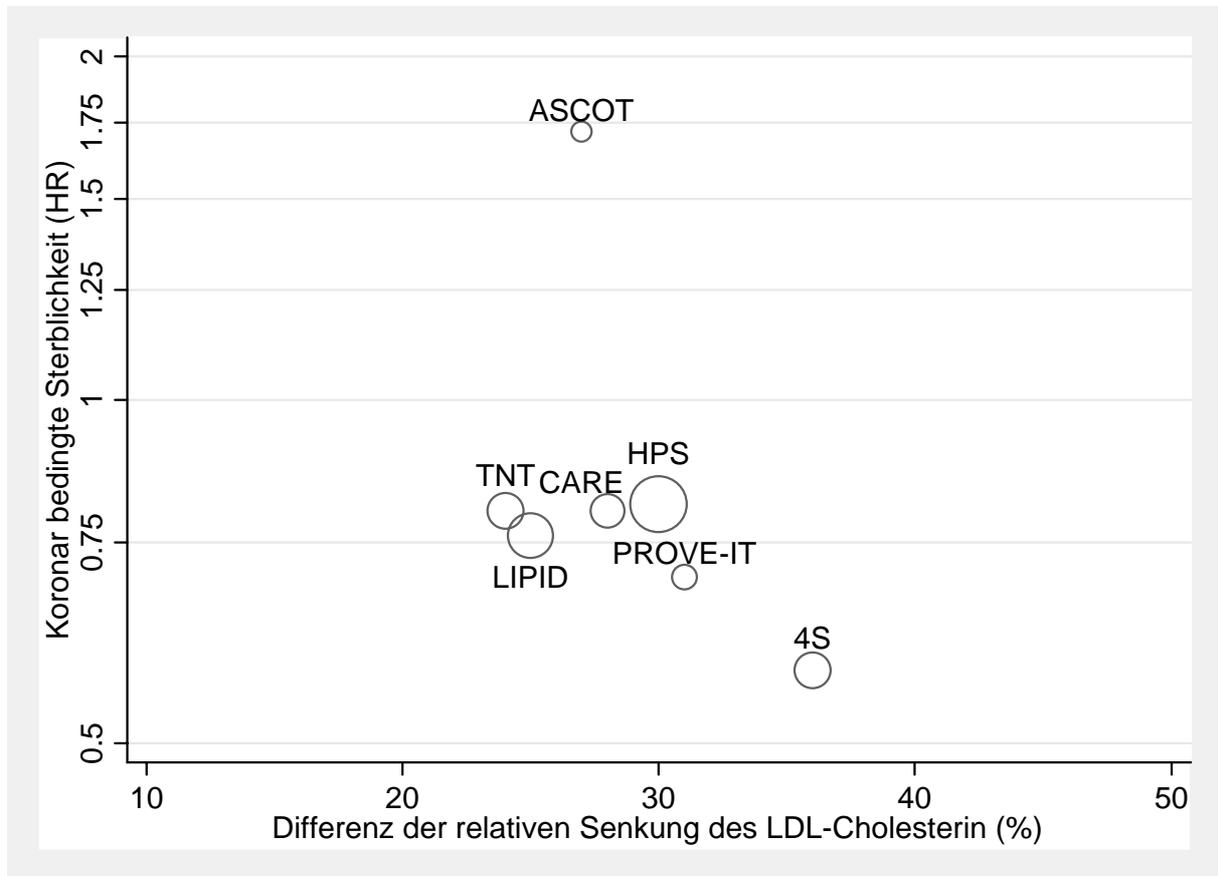


$p = 0,81$ für Einfluss der Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins auf Hazard Ratio; Änderung des Hazard Ratio je 1%-Punkt Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins (mit 95% Konfidenzintervall in Klammern): 1,00 (0,99-1,01).

Sensitivitätsanalyse (Meta-Regression ohne Einschluss der PROVE-IT Studie)

$p = 0,80$ für Einfluss der Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins auf Hazard Ratio; Änderung des Hazard Ratio je 1%-Punkt Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins (mit 95% Konfidenzintervall in Klammern): 1,00 (0,99-1,01).

Abbildung 10: Meta-Regression zum Endpunkt „Koronar bedingte Sterblichkeit“

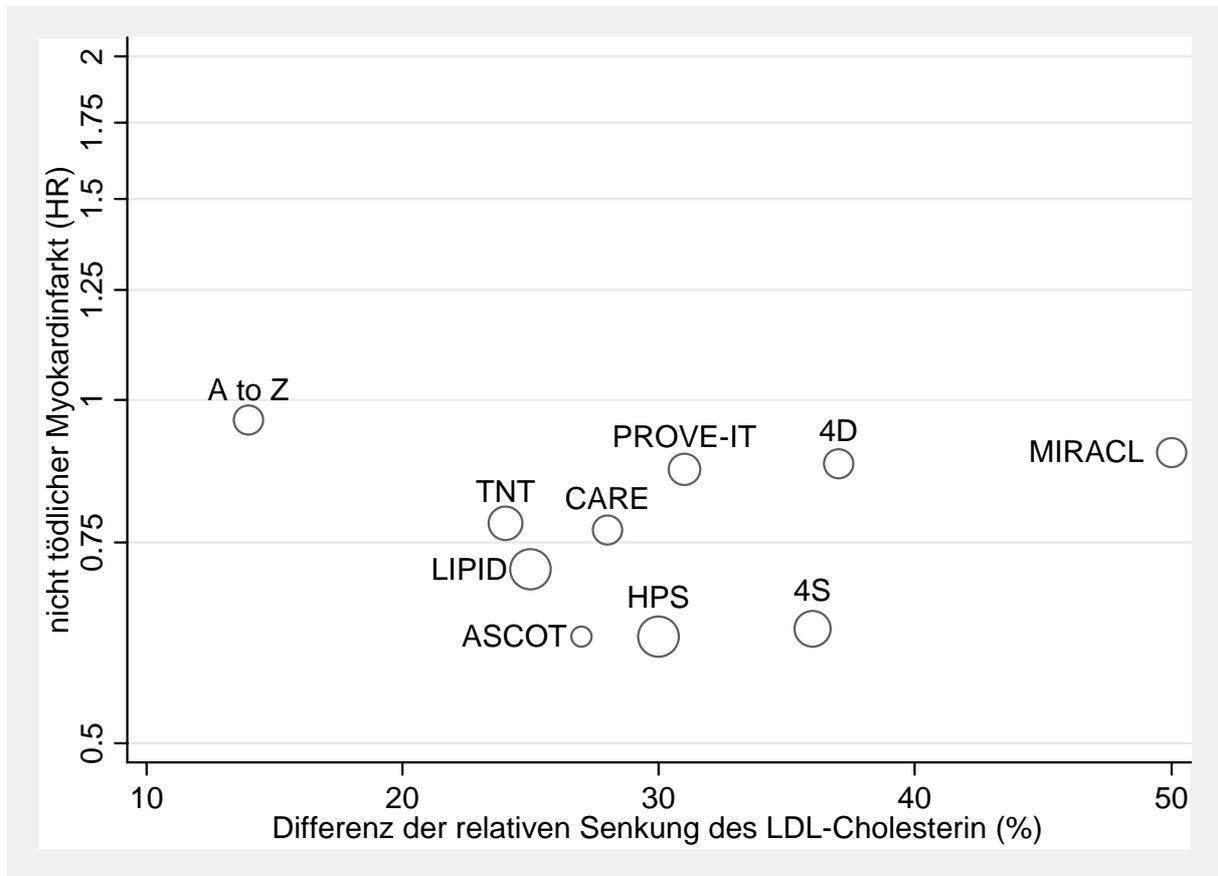


$p = 0,12$ für Einfluss der Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins auf Hazard Ratio; Änderung des Hazard Ratio je 1%-Punkt Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins (mit 95% Konfidenzintervall in Klammern): $0,98 (0,95-1,01)$.

Sensitivitätsanalyse (Meta-Regression ohne Einschluss der PROVE-IT Studie)

$p = 0,13$ für Einfluss der Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins auf Hazard Ratio; Änderung des Hazard Ratio je 1%-Punkt Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins (mit 95% Konfidenzintervall in Klammern): $0,98 (0,95-1,01)$.

Abbildung 11: Meta-Regression zum Endpunkt „Nicht tödlicher Myokardinfarkt“



$p = 0,95$ für Einfluss der Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins auf Hazard Ratio; Änderung des Hazard Ratio je 1%-Punkt Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins (mit 95% Konfidenzintervall in Klammern): 1,00 (0,99-1,01).

Sensitivitätsanalyse (Meta-Regression ohne Einschluss der PROVE-IT Studie)

$p = 0,96$ für Einfluss der Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins auf Hazard Ratio; Änderung des Hazard Ratio je 1%-Punkt Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins (mit 95% Konfidenzintervall in Klammern): 1,00 (0,99-1,01).

4.5.5 Zusammenfassung

Zwischen dem Ausmaß der Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins und dem Ausmaß der Ereignisreduktion zeigt sich weder für die Gesamtsterblichkeit, noch für die koronar bedingte Sterblichkeit, noch für nicht tödliche Myokardinfarkte ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Aus den vorliegenden Langzeitinterventionsstudien mit verschiedenen Statinwirkstoffen lässt sich nicht ableiten, dass das Ausmaß der **LDL-Cholesterin-Senkung** geeignet ist, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte generell zu belegen oder zu quantifizieren.

Anhang A: Literaturliste

Die nachfolgende Literaturliste enthält Publikationen, die im Rahmen der Erstellung der vorliegenden Übersicht berücksichtigt und beurteilt wurden.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
1	American Heart Association.	Heart Disease and Stroke Statistics — 2005 Update	Dallas, Tex.: American Heart Association; 2004.
2	Balk EM, Lau J, Goudas LC, et al.	Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review.	Ann Intern Med 2003; 139: 670-682.
3	National Cholesterol Education Program.	Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 2002.	http://www.nhlbi.nih.gov ; Zugriff am 1.8.2005
4	Centre for Reviews and Dissemination.	Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews	http://www.york.ac.uk ; Zugriff am 1.8.2005
5	Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al.	Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process.	Am J Prev Med 2001; 20(Suppl. 3): 21-35.
6	Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, Kramer JH.	Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins.	Am J Med 2001; 111: 185-191.
7	The Lovastatin Pravastatin Study Group.	A multicenter comparative trial of lovastatin and pravastatin in the treatment of hypercholesterolemia. The Lovastatin Pravastatin Study Group.	Am J Cardiol 1993; 71: 810-815.
8	Assmann G, Huwel D, Schussman KM, et al.	Efficacy and safety of atorvastatin and pravastatin in patients with hypercholesterolemia.	Eur J Intern Med 1999; 10: 33-39.
9	Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB, et al.	Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: Results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS).	Am Heart J 2003; 146: 862-869.
10	Berger ML, Wilson HM, Liss CL.	A comparison of the tolerability and efficacy of lovastatin 20 mg and fluvastatin 20 mg in the treatment of primary hypercholesterolemia.	J Cardiovasc Pharmacol Ther 1996; 1: 101-106.
11	Bertolini S, Bon GB, Campbell LM, et al.	Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia.	Atherosclerosis 1997; 130: 191-197.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
12	Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, Chitra R, Raza A.	Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups.	Am J Cardiol 2003; 91: 3C-10C.
13	Branchi A, Fiorenza AM, Torri A, et al.	Effects of atorvastatin 10 mg and simvastatin 20 mg on serum triglyceride levels in patients with hypercholesterolemia.	Curr Ther Res Clin Exp 2001; 62: 408-415.
14	Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L, et al.	Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program recommended low density lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin.	J Am Coll Cardiol 1998; 32: 665-672.
15	Brown WV, Bays HE, Hassman DR, et al.	Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, 52-week trial.	Am Heart J 2002; 144: 1036-1043.
16	Crouse JRI, Frohlich J, Ose L, Mercuri M, Tobert JA.	Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A I.	Am J Cardiol 1999; 83: 1476-1477.
17	Dart A, Jerums G, Nicholson G, et al.	A multicenter, double blind, one year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia.	Am J Cardiol 1997; 80: 39-44.
18	Davidson M, Ma P, Stein EA, et al.	Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia.	Am J Cardiol 2002; 89: 268-275.
19	Davidson M, McKenney J, Stein E, Schrott H, Bakker-Arkema R, Fayyad R, et al.	Comparison of one year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia.	Am J Cardiol 1997; 79: 1475-1481.
20	Davidson MH, Palmisano J, Wilson H, Liss C, Dicklin MR.	A multicenter, randomized, double-blind clinical trial comparing the low-density lipoprotein cholesterol-lowering ability of lovastatin 10, 20, and 40 mg/d with fluvastatin 20 and 40 mg/d.	Clin Ther 2003; 25: 2738-2753.
21	Douste-Blazy P, Ribeiro VG, Seed M, et al.	Comparative study of the efficacy and tolerability of simvastatin and pravastatin in patients with primary hypercholesterolaemia.	Drug Invest 1993; 6: 353-361.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
22	Farmer JA, Washington LC, Jones PH, Shapiro DR, Gotto AM, Mantell G.	Comparative effects of simvastatin and lovastatin in patients with hypercholesterolemia.	Clin Ther 1992; 14: 708-717.
23	Farnier M, Portal JJ, Maigret P.	Efficacy of atorvastatin compared with simvastatin in patients with hypercholesterolemia.	J Cardiovasc Pharmacol Ther 2000; 5: 27-32.
24	Frohlich J, Brun LD, Blank D, Campeau L, Crockford P, Curnew G, et al.	Comparison of the short term efficacy and tolerability of lovastatin and simvastatin in the management of primary hypercholesterolemia.	Can J Cardiol 1993; 9: 405-412.
25	Gentile S, Turco S, Guarino G, et al.	Comparative efficacy study of atorvastatin vs simvastatin, pravastatin, lovastatin and placebo in type 2 diabetic patients with hypercholesterolaemia.	Diabetes Obes Metab 2000; 2: 355-362.
26	Hunninghake D, Bakker-Arkema RG, Wigand JP, et al.	Treating to meet NCEP recommended LDL cholesterol concentrations with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, or simvastatin in patients with risk factors for coronary heart disease.	J Fam Pract 1998; 47: 349-356.
27	Illingworth RD, Crouse IJ, Hunninghake DB, et al.	A comparison of simvastatin and atorvastatin up to maximal recommended doses in a large multicenter randomized clinical trial.	Curr Med Res Opin 2001; 17: 43-50.
28	Insull W, Kafonek S, Goldner D, Zieve F.	Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators.	Am J Cardiol 2001; 87: 554-559.
29	Jacotot B, Benghozi R, Pfister P, Holmes D.	Comparison of fluvastatin versus pravastatin treatment of primary hypercholesterolemia. French Fluvastatin Study Group.	Am J Cardiol 1995; 76: 54A-56A.
30	Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D.	Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study).	Am J Cardiol 1998; 81: 582-587.
31	Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.	Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial).	Am J Cardiol 2003; 92: 152-160.
32	Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Bolaman Z.	Hemostatic effects of atorvastatin versus simvastatin.	Ann Pharmacother 2003; 37: 478-484.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
33	Karalis DG, Ross AM, Vacari RM, Zarren H, Scott R.	Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease.	Am J Cardiol 2002; 89: 667-671.
34	Kastelein JJ, Isaacsohn JL, Ose L, et al.	Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A I levels.	Am J Cardiol 2000; 86: 221-223.
35	Lambrecht LJ, Malini PL, Berthe C, et al.	Efficacy and tolerability of simvastatin 20 mg vs pravastatin 20 mg in patients with primary hypercholesterolemia.	Acta Cardiol 1993; 48: 541-554.
36	Lefebvre P, Scheen A, Materne P, et al.	Efficacy and tolerability of simvastatin and pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia (multicountry comparative study).	Am J Cardiol 1992; 70: 1281-1286.
37	Lintott CJ, Scott RS, Sutherland WH, Bremer JM.	Treating hypercholesterolaemia with HMG CoA reductase inhibitors a direct comparison of simvastatin and pravastatin.	Aust N Z J Med 1993; 23: 381-386.
38	Lukacsko P, Walters EJ, Cullen EI, Niecestro R, Friedhoff LT.	Efficacy of once-daily extended-release lovastatin as compared to immediate-release lovastatin in patients with hypercholesterolemia.	Curr Med Res Opin 2004; 20: 13-18.
39	Malini PL, Ambrosioni E, De Divitiis O, Di Somma S, Rosiello G, Trimarco B.	Simvastatin versus pravastatin efficacy and tolerability in patients with primary hypercholesterolemia.	Clin Ther 1991; 13: 500-510.
40	März W, Wollschläger H, Klein G, Neiss A, Wehling M.	Safety of low density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease population (the TARGET TANGIBLE trial).	Am J Cardiol 1999; 84: 7-13.
41	McPherson R, Bedard J, Connelly PW, et al.	Comparison of the short term efficacy and tolerability of lovastatin and pravastatin in the management of primary hypercholesterolemia.	Clin Ther 1992; 14: 276-291.
42	Nash DT.	Meeting national cholesterol education goals in clinical practice a comparison of lovastatin and fluvastatin in primary prevention.	Am J Cardiol 1996; 78: 26-31.
43	Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.	Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial.	JAMA 2004; 291: 1071-80.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
44	Olsson AG, Eriksson M, Johnson O, et al.	A 52-week, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy study to assess the efficacy of atorvastatin and simvastatin in reaching low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride targets: The Treat-to-Target (3T) Study.	Clin Ther 2003; 25: 119-138.
45	Olsson AG, Istad H, Luurila O, et al.	Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia.	Am Heart J 2002; 144: 1044-1051.
46	Ose L, Scott R, Brusco O, et al.	Double blind comparison of the efficacy and tolerability of simvastatin and fluvastatin in patients with primary hypercholesterolaemia.	Clin Drug Invest 1995; 10: 127-138.
47	Paoletti R, Fahmy M, Mahla G, Mizan J, Southworth H.	Rosuvastatin demonstrates greater reduction of low-density lipoprotein cholesterol compared with pravastatin and simvastatin in hypercholesterolaemic patients: a randomized, double-blind study.	J Cardiovasc Risk 2001; 8: 383-390.
48	Recto CSI, Acosta S, Dobs A.	Comparison of the efficacy and tolerability of simvastatin and atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia.	Clin Cardiol 2000; 23: 682-688.
49	Sasaki S, Sawada S, Nakata T, et al.	Crossover trial of simvastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia.	J Cardiovasc Pharmacol 1997; 30: 142-147.
50	Schneck DW, Knopp RH, Ballantyne CM, McPherson R, Chitra RR, Simonson SG.	Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease.	Am J Cardiol 2003; 91: 33-41.
51	Schulte KL, Beil S.	Efficacy and tolerability of fluvastatin and simvastatin in hypercholesterolaemic patients A double blind, randomised, parallel group comparison.	Clin Drug Invest 1996; 12: 119-126.
52	Sigurdsson G, Haraldsdottir SO, Melberg TH, Tikkanen MJ, Miettinen TE, Kristianson KJ.	Simvastatin compared to fluvastatin in the reduction of serum lipids and apolipoproteins in patients with ischaemic heart disease and moderate hypercholesterolaemia.	Acta Cardiol 1998; 53: 7-14.
53	Stalenhoef AF, Lansberg PJ, Kroon AA, et al.	Treatment of primary hypercholesterolaemia. Short term efficacy and safety of increasing doses of simvastatin and pravastatin a double blind comparative study.	J Intern Med 1993; 234: 77-82.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
54	Steinhagen-Thiessen E.	Comparative efficacy and tolerability of 5 and 10 mg simvastatin and 10 mg pravastatin in moderate primary hypercholesterolemia. Simvastatin Pravastatin European Study Group.	Cardiology 1994; 85: 244-254.
55	Strauss WE, Lapsley D, Gaziano JM.	Comparative efficacy and tolerability of low dose pravastatin versus lovastatin in patients with hypercholesterolemia.	Am Heart J 1999; 137: 458-462.
56	Wolffenbittel BH, Mahla G, Muller D, Pentrup A, Black DM.	Efficacy and safety of a new cholesterol synthesis inhibitor, atorvastatin, in comparison with simvastatin and pravastatin, in subjects with hypercholesterolemia.	Neth J Med 1998; 52: 131-137.
57	Weir MR, Berger ML, Weeks ML, Liss CL, Santanello NC.	Comparison of the effects on quality of life and of the efficacy and tolerability of lovastatin versus pravastatin. The Quality of Life Multicenter Group.	Am J Cardiol 1996; 77: 475-479.
58	Van Dam M, Basart DCG, Janus C, et al.	Additional efficacy of milligram-equivalent doses of atorvastatin over simvastatin.	Clin Drug Invest 2000; 19: 327-334.
59	Sweany AE, Daubresse J-C, DeBacker G, et al.	Comparison of the efficacy, safety and tolerability of simvastatin and pravastatin for hypercholesterolemia.	Am J Cardiol 1993; 71: 1408-1414.
60	Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR.	Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and metaanalysis.	BMJ 2003; 326: 1423.
61	Jones PH, Blumenthal RS.	Comparative dose efficacy of statins.	Cardiol Rev 1998; 15: 25-29.
62	FDA CDER.	Medical Review of Rosuvastatin.	http://www.fda.gov Zugriff am 1.8.2005
63	Shepherd J, Hunninghake DB, Barter P, McKenney JM, Hutchinson HG.	Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: a comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid-lowering goals.	Am J Cardiol 2003; 91: 11C-17C.
64	Cannon CP, Braunwald MD, McCabe CH, et al.	Intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.	N Engl J Med 2004; 350: 1495-1504.
65	ALLHAT Investigators.	Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care.	JAMA 2002; 288: 2998-3007.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
66	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.
67	MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group.	MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death early safety and efficacy experience.	Eur Heart J 1999; 20: 725-741.
68	Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.	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.
69	Holdaas H, Fellstr AmB, Jardine AG, et al.	Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial.	Lancet 2003; 361: 2024-2031.
70	Pedersen TR.	Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).	Lancet 1994; 344: 1383-1389.
71	Riegger G, Abletshauser C, Ludwig M, et al.	The effect of fluvastatin on cardiac events in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment.	Atherosclerosis 1999; 144: 263-270.
72	Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al.	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.
73	Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.	Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial.	Lancet 2003; 361: 1149-1158.
74	Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al.	Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group.	N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.
75	Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.	Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial.	Lancet 2002; 360: 1623-1630.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
76	Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, et al.	Beneficial effects of pravastatin (+/- colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study).	Am J Cardiol 2000; 86: 1293-1298.
77	Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al.	Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial.	Eur Heart J 2002; 23: 1931-1937.
78	Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al.	Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes the MIRACL study a randomized controlled trial.	JAMA 2001; 285: 1711-1718.
79	Den Hartog FR, Van Kalmthout PM, Van Loenhout TT, Schaafsma HJ, Rila H, Verheugt FW.	Pravastatin in acute ischaemic syndromes: results of a randomised placebo controlled trial.	Int J Clin Pract 2001; 55: 300-304.
80	Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al.	Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]).	Am J Cardiol 1997; 80: 278-286.
81	Furberg CD, Adams HPJ, Applegate WB, et al.	Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events.	Circulation 1994; 90: 1679-1687.
82	Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al.	Effects of monotherapy with an HMG CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial.	Circulation 1994; 89: 959-968.
83	Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al.	Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). The MARS Research Group.	Ann Intern Med 1993; 119: 969-976.
84	Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME.	Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation.	J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1133-1139.
85	Crouse JR, Byington RP, Bond MG, et al.	Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II).	Am J Cardiol 1995; 75: 455-459.
86	Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, et al.	Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries.	Circulation 1995; 92: 1758-1764.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
87	Sato S, Kobayashi T, Awata N, et al.	Randomized, controlled trial of secondary prevention of coronary sclerosis in normocholesterolemic patients using pravastatin: Two-year follow-up of the prevention of coronary sclerosis study.	Curr Ther Res Clin Exp 2001; 62: 473-485.
88	Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al.	Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS).	Circulation 1995; 91: 2528-2540.
89	Simoons MI, Saelman JPM, Deckers JW, et al.	Effect of simvastatin on coronary atheroma The Multicentre Anti Atheroma Study (MAAS).	Lancet 1994; 344: 633-638.
90	Bestehorn HP, Rensing UFE, Roskamm H, et al.	The beffect of simvastatin on progression of coronary artery disease.	Eur Heart J 1997; 18: 226-234.
91	Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al.	Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT).	Circulation 2000; 102: 1748-1754.
92	Serruys PW, Foley DP, Jackson G, et al.	A randomized placebo controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial.	Eur Heart J 1999; 20: 58-69.
93	Weintraub WS, Boccuzzi SJ, Klein JL, et al.	Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. Lovastatin Restenosis Trial Study Group.	N Engl J Med 1994; 331: 1331-1337.
94	The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators.	The effect of aggressive lowering of low density lipoprotein cholesterol levels and low dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous vein coronary artery bypass grafts.	N Engl J Med 1997; 336: 153-162.
95	Kleemann A, Eckert S, von Eckardstein A, et al.	Effects of lovastatin on progression of non dilated and dilated coronary segments and on restenosis in patients after PTCA. The cholesterol lowering atherosclerosis PTCA trial (CLAPT).	Eur Heart J 1999; 20: 1393-1406.
96	Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC, et al.	Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial Investigators. Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty.	J Am Coll Cardiol 1997; 30: 863-869.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
97	Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM, et al.	Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. Cholesterol and Recurrent Events CARE Investigators.	J Am Coll Cardiol 1999; 34: 106-112.
98	Pitt B, Waters D, Brown WV, et al.	Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators.	N Engl J Med 1999; 341: 70-76.
99	Serruys PW, De Feyter PJ, Macaya C, et al.	Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial.	JAMA 2002; 287: 3215-3222.
100	Heart Protection Study Collaborative Group.	MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.	Lancet 2002; 360: 23-33.
101	Heart Protection Study Collaborative Group.	MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial.	Lancet 2003; 361: 2005-2016.
102	Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.	Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators.	J Hypertens 2001; 19: 1139-1347.
103	Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: a brief history, rationale and outline protocol.	J Hum Hypertens 2001; 15(Suppl. 1): S11-S12.
104	Serruys P, De Feyter PJ, Benghozi R, Hugenholtz PG, Lesaffre E.	The Lescol(R) Intervention Prevention Study (LIPS): A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the long-term effects of fluvastatin after successful transcatheter therapy in patients with coronary heart disease.	Int J Cardiovasc Intervent 2001; 4: 165-172.
105	The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients.	Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mm/l (200 - 300 mg/dl) plus 2 additional risk factors.	Am J Cardiol 1993; 72: 1031-1037.
106	LaRosa JC, He J, Vupputuri S.	Effect of statins on risk of coronary disease: a metaanalysis of randomized controlled trials.	JAMA 1999; 282: 2340-2346.
107	Grady D, Chaput L, Kristof M.	Diagnosis and Treatment of Coronary Heart Disease in Women: Systematic Reviews of Evidence on Selected Topics. AHRQ Evidence Report Number 81, 2003.	http://www.ahrq.gov ; Zugriff am 1.8.2005.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
108	Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults.	Executive summary of the 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).	JAMA 2001; 285: 2486-2497.
109	Prisant LM, Downton M, Watkins LO, et al.	Efficacy and tolerability of lovastatin in 459 African Americans with hypercholesterolemia.	Am J Cardiol 1996; 78: 420-424.
110	Davidson MH, Stein EA, Hunninghake DB, Ose L, Dujovne CA, Insull W Jr., et al.	Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: worldwide long-term experience in patients with hypercholesterolemia.	Nutr Metab Cardiovasc Dis 2000; 10: 253-262.
111	Dujovne CA, Chremos AN, Pool JL, et al.	Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results IV. Additional perspectives on the tolerability of lovastatin.	Am J Med 1991; 91: 25S-30S.
112	Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al.	Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) Study: Design and Patient Characteristics of a double blind, placebo controlled study in patients with moderate hypercholesterolemia.	Am J Cardiol 1990; 66: 44B-55B.
113	Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al.	Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia.	Arch Intern Med 1991; 151: 43-49.
114	Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al.	Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results III. Efficacy in modifying lipoproteins and implications for managing patients with moderate hypercholesterolemia.	Am J Med 1991; 91: 18S-24S.
115	Bradford RH, Downton M, Chremos AN, et al.	Efficacy and tolerability of lovastatin in 3390 women with moderate hypercholesterolemia.	Ann Intern Med 1993; 118: 850-855.
116	Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al.	Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results two year efficacy and safety follow up.	Am J Cardiol 1994; 74: 667-673.
117	Bays HE, Dujovne CA.	Drug interactions of lipid-altering drugs.	Drug Saf 1998; 19: 355-371.
118	Gruer PJ, Vega JM, Mercuri MF, Dobrinska MR, Tobert JA.	Concomitant use of cytochrome P450 3A4 inhibitors and simvastatin.	Am J Cardiol 1999; 84: 811-815.
119	Beaird SL.	HMG-CoA reductase inhibitors: assessing differences in drug interactions and safety profiles.	J Am Pharm Assoc 2000; 40: 637-644.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
120	Bottorff M.	'Fire and forget?' - Pharmacological considerations in coronary care.	Atherosclerosis 1999; 147(Suppl. 1): S23-S30.
121	Davidson MH, Dicklin MR, Maki KC, Kleinpell RM.	Colesevelam hydrochloride: a nonabsorbed, polymeric cholesterol-lowering agent.	Expert Opin Investig Drugs 2000; 9: 2663-2671.
122	White CM.	An evaluation of CYP3A4 drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors.	Formulary 2000; 35: 343-352.
123	Worz CR, Bottorff M.	The role of cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in determining the safety of statins.	Expert Opin Pharmacother 2001; 2: 1119-1127.
124	Christians U, Jacobsen W, Floren LC.	Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar?	Pharmacol Ther 1998; 80: 1-34.
125	Ballantyne CM, Bourge RC, Domalik LJ, et al.	Treatment of hyperlipidemia after heart transplantation and rationale for the Heart Transplant Lipid registry.	Am J Cardiol 1996; 78: 532-535.
126	Jardine A, Holdaas H.	Fluvastatin in combination with cyclosporin in renal transplant recipients: a review of clinical and safety experience.	J Clin Pharm Ther 1999; 24: 397-408.
127	Romero R, Calvino J, Rodriguez J, Sanchez-Guisande D.	Short-term effect of atorvastatin in hypercholesterolaemic renal-transplant patients unresponsive to other statins.	Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1446-1449.
128	Penzak SR, Chuck SK.	Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: Pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment.	Scand J Infect Dis 2000; 32: 111-123.
129	Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al.	Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047.	Aids 2002; 16: 569-577.
130	Davidson MH.	Safety profiles for the HMG-CoA reductase inhibitors: treatment and trust.	Drugs 2001; 61: 197-206.
131	Maron DJ, Fazio S, Linton MF.	Current perspectives on statins.	Circulation 2000; 101: 207-213.
132	Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R.	HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity.	Drug Saf 2000; 22: 441-457.
133	Omar MA, Wilson JP.	FDA adverse effects reports on statin-associated rhabdomyolysis.	Ann Pharmacother 2002; 36: 288-295.
134	Shek A, Ferrill MJ.	Statin-fibrate combination therapy.	Ann Pharmacother 2001; 35: 908-917.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
135	Gaist D, Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH.	Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study.	Epidemiology 2001; 12: 565-569.
136	Omar MA, Wilson JP, Cox TS.	Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors.	Ann Pharmacother 2001; 35: 1096-1107.
137	Shepherd J.	Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety.	Eur Heart J 1995; 16: 5-13.
138	Abourjaily HM, Alsheikh-Ali AA, Karas RH.	Comparison of the frequency of adverse events in patients treated with atorvastatin or simvastatin.	Am J Cardiol 2003; 91: 999-1002.
139	Wiklund O, Angelin B, Bergman M, et al.	Pravastatin and gemfibrozil alone and in combination for the treatment of hypercholesterolemia.	Am J Med 1993; 94: 13-20.
140		Fachinformation Sortis 10/20/40 mg; Stand November 2004	http://www.fachinfo.de Zugriff am 1.8.2005
141		Fachinformation LOCOL 80mg Retardtabletten; Stand Februar 2005	http://www.fachinfo.de Zugriff am 1.8.2005
142		Fachinformation pravastatin-ct 40 mg Tabletten; Stand Mai 2004	http://www.fachinfo.de Zugriff am 1.8.2005
143		Fachinformation ZOCOR / ZOCOR FORTE; Stand Dezember 2004	http://www.fachinfo.de Zugriff am 1.8.2005
144		Fachinformation MEVINACOR; Stand August 2004	http://www.fachinfo.de Zugriff am 1.8.2005
145	Alsheikh-Ali AA, Karas RH.	Adverse events with concomitant use of simvastatin or atorvastatin and thiazolidinediones.	Am J Cardiol 2004; 93: 1417-1418.
146	Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al.	Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Education Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary heart-disease Evaluation (GREACE) Study.	Curr Med Res Opin 2002; 18: 220-228.
147	Correia LC, Magalhaes LP, Santana O, et al.	Effect of atorvastatin (80 mg) on recurrent ischemia in unstable angina pectoris or non-ST-elevation acute myocardial infarction.	Am J Cardiol 2003; 91: 1355-1357.
148	Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL, et al.	Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria.	Circulation 2004; 110: 2809-2816.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
149	Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, et al.	Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia.	Int J Clin Pract 2004; 58: 653-658.
150	Beishuizen ED, Van De Ree MA, Jukema JW, et al.	Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease.	Diabetes Care 2004; 27: 2887-2892.
151	Bevilacqua M, Guazzini B, Righini V, et al.	Metabolic effects of fluvastatin extended release 80 mg and atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and low serum high-density lipoprotein cholesterol levels: A 4-month, prospective, open-label, randomized, blinded - End point (probe) trial.	Curr Ther Res Clin Exp 2004; 65: 330-344.
152	Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al.	Statin administration before percutaneous coronary intervention: Impact on periprocedural myocardial infarction.	Eur Heart J 2004; 25: 1822-1828.
153	Chan WB, Ko GTC, Yeung VTF, et al.	A comparative study of atorvastatin and simvastatin as monotherapy for mixed hyperlipidaemia in Type 2 diabetic patients.	Diabetes Res Clin Pract 2004; 66: 97-99.
154	Chyrchel M, Dudek D, Bartus S, et al.	High-dose statin and COX-2 inhibitor therapy rapidly decreases C-reactive protein level in patients with unstable angina.	Kardiol Pol 2004; 61: 213-224.
155	Crouse III JR, Ovbiagele B, Mitchel YB, et al.	High-dose statins in acute coronary syndromes.	JAMA 2005; 293: 36-39.
156	De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD.	Early intensive simvastatin may reduce CVD morbidity and mortality.	J Fam Pract 2004; 53: 954-955.
157	Derosa G, Cicero AEG, Bertone G, Piccinni MN, Ciccarelli L, Roggeri DE.	Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: A 12-month, randomized, double-blind, controlled trial.	Clin Ther 2004; 26: 1599-1607.
158	Gonzalvez Ortega M, Ruiz Ros JA, Perez-Paredes M, et al.	Effect of the early administration of pravastatin on C-reactive protein and interleukin-6 levels in the acute phase of myocardial infarction with ST segment elevation.	Rev Esp Cardiol 2004; 57: 916-923.
159	Hackam DG.	Should a statin be routinely prescribed for primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus?	Can Med Assoc J 2004; 171: 857.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
160	Janatuinen T, Knuuti J, Toikka JO, et al.	Effect of pravastatin on low-density lipoprotein oxidation and myocardial perfusion in young adults with type 1 diabetes.	Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1303-1308.
161	Khush KK, Waters D, et al.	Higher dose of potent statin better for high-risk patients.	Cleve Clin J Med 2004; 71: 609-616.
162	Li J, Zhao S-P, Peng D-Q, Xu Z-M, Zhou H.	Early effect of pravastatin on serum soluble CD40L, matrix metalloproteinase-9, and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction.	Clin Chem 2004; 50: 1696-1699.
163	Luo Y, Jiang D, Wen D, Yang J, Li L.	Changes in serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome and their responses to simvastatin.	Heart Vessels 2004; 19: 257-262.
164	Mizia-Stec K, Gasior Z, Zahorska-Markiewicz B, Jastrzebska-Maj E, Gomulka S, Mizia M.	High simvastatin doses in acute coronary syndromes and doppler indices of endothelial function in long-term observation.	Folia Cardiol 2004; 11: 425-432.
165	Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al.	Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: Demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: The ESTABLISH study.	Circulation 2004; 110: 1061-1068.
166	Okopien B, Krysiak R, Kowalski J, et al.	The effect of statins and fibrates on interferon-gamma and interleukin-2 release in patients with primary type II dyslipidemia.	Atherosclerosis 2004; 176: 327-335.
167	Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G.	Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: Results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study.	Circulation 2004; 110: 674-678.
168	Schneider JG, Von Eynatten M, Parhofer KG, et al.	Atorvastatin improves diabetic dyslipidemia and increases lipoprotein lipase activity in vivo.	Atherosclerosis 2004; 175: 325-331.
169	Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.	Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial.	Drugs 2004; 64(Suppl. 2): 43-60.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
170	Stone PH, Lloyd-Jones DM, Johnstone M, et al.	Vascular basis for the treatment of myocardial ischemia study: Trial design and baseline characteristics.	Am Heart J 2004; 147: 875-882.
171	Tsimikas S, Witztum JL, Miller ER, et al.	High-dose atorvastatin reduces total plasma levels of oxidized phospholipids and immune complexes present on apolipoprotein B-100 in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL trial.	Circulation 2004; 110: 1406-1412.
172	Yasuda G, Kuji T, Hasegawa K, et al.	Safety and efficacy of fluvastatin in hyperlipidemic patients with chronic renal disease.	Renal Failure 2004; 26: 411-418.
173	Bae JH, Bassenge E, Kim KY, Synn YC, Park KR, Schwemmer M.	Effects of low-dose atorvastatin on vascular responses in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting.	J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004; 9: 185-192.
174	Bushnell CD, Newby LK, Goldstein LB, Lin F, Yaffe K, Simon JA.	Statin use and stroke outcomes in the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS).	Neurology 2004; 62: 968-970.
175	Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, et al.	Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment.	Diabetes 2004; 53: 701-710
176	Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, 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: 685-696.
177	Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group.	Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions.	Lancet 2004; 363: 757-767.
178	Colquhoun D, Keech A, Hunt D, et al.	Effects of pravastatin on coronary events in 2073 patients with low levels of both low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol: results from the LIPID study.	Eur Heart J 2004; 25: 771-777.
179	Dallinga-Thie GM, Berk-Planken II, Bootsma AH, Jansen H; Diabetes Atorvastatin Lipid intervention (DALI) Study Group.	Atorvastatin decreases apolipoprotein C-III in apolipoprotein B-containing lipoprotein and HDL in type 2 diabetes: a potential mechanism to lower plasma triglycerides.	Diabetes Care 2004; 27: 1358-1364.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
180	Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B, et al.	Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins: randomised, placebo-controlled, blinded experience in 2382 patients with primary hypercholesterolemia.	Int J Clin Pract 2004; 58: 746-755.
181	de Grooth GJ, Smilde TJ, Van Wissen S, et al.	The relationship between cholesteryl ester transfer protein levels and risk factor profile in patients with familial hypercholesterolemia.	Atherosclerosis 2004; 173: 261-267.
182	de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al.	Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial.	JAMA 2004; 292: 1307-1316.
183	Deedwania PC; Study Assessing Goals in the Elderly steering committee and investigators.	Effect of aggressive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia: the rationale, design, and baseline characteristics of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE).	Am Heart J 2004; 148: 1053-1059.
184	Economides PA, Caselli A, Tiani E, Khaodhjar L, Horton ES, Veves A.	The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes.	J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 740-747.
185	Fellström B, Holdaas H, Jardine AG, et al.	Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial.	Kidney Int 2004; 66: 1549-1555.
186	Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, et al.	Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in thiazolidinedione-treated type 2 diabetic patients.	Diabetes Obes Metab 2005; 7: 88-97.
187	Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchell YB; Ezetimibe Study Group.	Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Mayo Clin Proc 2004; 79: 620-629.
188	Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A.	Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema.	Am J Ophthalmol 2004; 137: 675-682.
189	Höglund K, Wiklund O, Vanderstichele H, Eikenberg O, Vanmechelen E, Blennow K.	Plasma levels of beta-amyloid(1-40), beta-amyloid(1-42), and total beta-amyloid remain unaffected in adult patients with hypercholesterolemia after treatment with statins.	Arch Neurol 2004; 61: 333-337.
190	Hognestad A, Aukrust P, Wergeland R, et al.	Effects of conventional and aggressive statin treatment on markers of endothelial function and inflammation.	Clin Cardiol 2004; 27: 199-203.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
191	Ichihara A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Kaneshiro Y, Saruta T.	Long-term effects of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives.	J Hum Hypertens 2005; 19: 103-109.
192	Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC, et al.	Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial.	Clin Ther 2004; 26: 1388-1399.
193	Kent SM, Coyle LC, Flaherty PJ, Markwood TT, Taylor AJ.	Marked low-density lipoprotein cholesterol reduction below current national cholesterol education program targets provides the greatest reduction in carotid atherosclerosis.	Clin Cardiol 2004; 27: 17-21.
194	Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al.	Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study.	Circulation 2004; 110: 386-391.
195	Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators.	Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study.	J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1772-1779.
196	Kowalski J, Pawlicki L, Grycewicz J, et al.	Plasma antioxidative activity during atorvastatin and fluvastatin therapy used in coronary heart disease primary prevention.	Fundam Clin Pharmacol 2004; 18: 93-96.
197	Lawrence JM, Reid J, Taylor GJ, Stirling C, Reckless JP.	The effect of high dose atorvastatin therapy on lipids and lipoprotein subfractions in overweight patients with type 2 diabetes.	Atherosclerosis 2004; 174: 141-149.
198	Lee CH, de Feyter P, Serruys PW, et al.	Beneficial effects of fluvastatin following percutaneous coronary intervention in patients with unstable and stable angina: results from the Lescol intervention prevention study (LIPS).	Heart 2004; 90: 1156-1561.
199	Lewin AJ, Kipnes MS, Meneghini LF, et al.	Effects of simvastatin on the lipid profile and attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals when added to thiazolidinedione therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Clin Ther 2004; 26: 379-389.
200	Lipka L, Sager P, Strony J, Yang B, Suresh R, Veltri E.	Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolaemia.	Drugs Aging 2004; 21: 1025-1032.
201	März W.	Atorvastatin for primary prevention of cardiovascular events. ASCOT-LLA Study.	Internist 2004; 45: 355-357.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
202	Mauger JF, Couture P, Paradis ME, Lamarche B.	Comparison of the impact of atorvastatin and simvastatin on apoA-I kinetics in men.	Atherosclerosis 2005; 178: 157-163.
203	McGowan MP; Treating to New Target (TNT) Study Group.	There is no evidence for an increase in acute coronary syndromes after short-term abrupt discontinuation of statins in stable cardiac patients.	Circulation 2004; 110: 2333-2335.
204	Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, et al.	Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia.	Am Heart J 2004; 148: 635-640.
205	Miller M, Dobs A, Yuan Z, Battisti WP, Borisute H, Palmisano J.	Effectiveness of simvastatin therapy in raising HDL-C in patients with type 2 diabetes and low HDL-C.	Curr Med Res Opin 2004; 20: 1087-1094.
206	Mitsios JV, Papatheanasiou AI, Rodis FI, Elisaf M, Goudevenos JA, Tselepis AD.	Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes.	Circulation 2004; 109: 1335-1338.
207	Mozaffarian D, Nye R, Levy WC.	Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure.	Am J Cardiol 2004; 93: 1124-1129.
208	Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.	Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease.	N Engl J Med 2005; 352: 29-38.
209	O'Rourke B, Barbir M, Mitchell AG, Yacoub MH, Banner NR.	Efficacy and safety of fluvastatin therapy for hypercholesterolemia after heart transplantation: results of a randomised double blind placebo controlled study.	Int J Cardiol 2004; 94: 235-240.
210	Paragh G, Torocsik D, Seres I, et al.	Effect of short term treatment with simvastatin and atorvastatin on lipids and paraoxonase activity in patients with hyperlipoproteinaemia.	Curr Med Res Opin 2004; 20: 1321-1327.
211	Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al.	Design and baseline characteristics of the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering study.	Am J Cardiol 2004; 94: 720-724.
212	Pyörälä K, Ballantyne CM, Gumbiner B, et al.	Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).	Diabetes Care 2004; 27: 1735-1740.
213	Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al.	C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy.	N Engl J Med 2005; 352: 20-28.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
214	Rosenson RS, Wolff D, Tangney CC.	Statins reduce oxidized low-density lipoprotein levels, but do not alter soluble intercellular cell-adhesion molecule-1 and vascular cell-adhesion molecule-1 levels in subjects with hypercholesterolaemia.	Clin Sci (Lond) 2004; 106: 215-217.
215	Saia F, de Feyter P, Serruys PW, et al.	Effect of fluvastatin on long-term outcome after coronary revascularization with stent implantation.	Am J Cardiol 2004; 93: 92-95.
216	Sbarouni E, Kyriakides ZS, Kremastinos DT.	Effect of simvastatin on serum C-reactive protein during hormone replacement therapy.	Am J Cardiol 2004; 93: 217-218.
217	Schaefer EJ, McNamara JR, Tayler T, et al.	Comparisons of effects of statins (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin) on fasting and postprandial lipoproteins in patients with coronary heart disease versus control subjects.	Am J Cardiol. 2004; 93: 31-39.
218	Schuster H, Barter PJ, Stender S, et al.	Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study.	Am Heart J 2004; 147: 705-713.
219	Sommeijer DW, MacGillavry MR, Meijers JC, Van Zanten AP, Reitsma PH, Ten Cate H.	Anti-inflammatory and anticoagulant effects of pravastatin in patients with type 2 diabetes.	Diabetes Care 2004; 27: 468-473.
220	Strandberg TE, Pyorala K, Cook TJ, et al.	Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).	Lancet 2004; 364: 771-777.
221	Strutt K, Caplan R, Hutchison H, Dane A, Blasetto J.	More Western hypercholesterolemic patients achieve Japan Atherosclerosis Society LDL-C goals with rosuvastatin therapy than with atorvastatin, pravastatin, or simvastatin therapy.	Circ J 2004; 68: 107-113.
222	Thomason MJ, Colhoun HM, Livingstone SJ, et al.	Baseline characteristics in the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with Type 2 diabetes.	Diabet Med 2004; 21: 901-905.
223	Thompson PL, Meredith I, Amerena J, et al.	Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial.	Am Heart J 2004; 148: e2.
224	Tziakas DN, Chalikias GK, Parissis JT, et al.	Serum profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in patients with acute coronary syndromes. The effects of short-term atorvastatin administration.	Int J Cardiol 2004; 94: 269-277.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
225	Valkonen VP, Laakso J, Paiva H, et al.	Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and risk of acute coronary events. Does statin treatment influence plasma ADMA levels?	Atheroscler Suppl 2003; 4: 19-22.
226	van Tits LJ, Smilde TJ, van Wissen S, de Graaf J, Kastelein JJ, Stalenhoef AF.	Effects of atorvastatin and simvastatin on low-density lipoprotein subfraction profile, low-density lipoprotein oxidizability, and antibodies to oxidized low-density lipoprotein in relation to carotid intima media thickness in familial hypercholesterolemia.	J Investig Med 2004; 52: 177-184.
227	van Wissen S, Smilde TJ, de Groot E, Hutten BA, Kastelein JJ, Stalenhoef AF.	The significance of femoral intima-media thickness and plaque scoring in the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) study.	Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003; 10: 451-455.
228	Wanner C, Krane V, Marz W, et al.	Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics.	Kidney Blood Press Res 2004; 27: 259-266.
229	Welzig CM, Shin DG, Park HJ, Kim YJ, Saul JP, Galper JB.	Lipid lowering by pravastatin increases parasympathetic modulation of heart rate: Galpha(i2), a possible molecular marker for parasympathetic responsiveness.	Circulation 2003; 108: 2743-2746.
230	Winkler K, Abletshauer C, Friedrich I, Hoffmann MM, Wieland H, Marz W.	Fluvastatin slow-release lowers platelet-activating factor acetyl hydrolase activity: a placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes.	J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 1153-1159.
231	Xu Z, Zhao S, Zhou H, Ye H, Li J.	Atorvastatin lowers plasma matrix metalloproteinase-9 in patients with acute coronary syndrome.	Clin Chem 2004; 50: 750-753.
232	Yokoyama I, Inoue Y, Moritan T, Ohtomo K, Nagai R.	Impaired myocardial vasodilatation during hyperaemic stress is improved by simvastatin but not by pravastatin in patients with hypercholesterolaemia.	Eur Heart J 2004; 25: 671-679.
233	Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, et al.	Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (The HDL Atherosclerosis Treatment Study).	Am J Cardiol 2004; 93: 307-312.
234	Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM.	Effect of physical activity on serum C-reactive protein.	Am J Cardiol 2004; 93: 221-225.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
235	Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al.	The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study.	J Clin Pathol 2004; 57: 728-734.
236	Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, et al.	Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus.	Angiology 2003; 54: 679-690.
237	Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J.	Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia.	Am J Cardiol 2004; 93: 1487-1494.
238	Bays H.	Combination niacin and statin therapy compared with monotherapy.	Cardiol Rev 2003; 20: 34-37.
239	Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, et al.	Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the ADVICOR Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]).	Am J Cardiol 2003; 91: 667-672.
240	Berk-Planken II, Hoogerbrugge N, Stolk RP, Bootsma AH, Jansen H, DALI Study Group.	Atorvastatin dose-dependently decreases hepatic lipase activity in type 2 diabetes: effect of sex and the LIPC promoter variant.	Diabetes Care 2003; 26: 427-432.
241	Buller N, Gillen D, Casciano R, Doyle J, Wilson K.	A pharmacoeconomic evaluation of the Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study in the United Kingdom.	Pharmacoeconomics 2003; 21(Suppl. 1): 25-32.
242	Castano G, Fernandez L, Mas R, Illnait J, Mesa M, Fernandez JC.	Comparison of the effects of policosanol and atorvastatin on lipid profile and platelet aggregation in patients with dyslipidaemia and Type 2 diabetes mellitus.	Clin Drug Invest 2003; 23: 639-650.
243	Correia LC, Sposito AC, Lima JC, et al.	Anti-inflammatory effect of atorvastatin (80 mg) in unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction.	Am J Cardiol 2003; 92: 298-301.
244	Dalla Nora E, Passaro A, Zamboni PF, Calzoni F, Fellin R, Solini A.	Atorvastatin improves metabolic control and endothelial function in type 2 diabetic patients: a placebo-controlled study.	J Endocrinol Invest 2003; 26: 73-78.
245	Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al.	Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial.	J Vasc Surg 2004; 39: 967-975.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
246	Fathi R, Haluska B, Short L, Marwick TH.	A randomized trial of aggressive lipid reduction for improvement of myocardial ischemia, symptom status, and vascular function in patients with coronary artery disease not amenable to intervention.	Am J Med 2003; 114: 445-453.
247	Hunninghake DB, Ballantyne CM, Maccubbin DL, Shah AK, Gumbiner B, Mitchel YB.	Comparative effects of simvastatin and atorvastatin in hypercholesterolemic patients with characteristics of metabolic syndrome.	Clin Ther 2003; 25: 1670-1686.
248	Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Taylor AJ.	Effect of atorvastatin and pravastatin on serum C-reactive protein.	Am Heart J 2003; 145: e8.
249	Knapp P, Raynor DK, Berry DC.	Comparison of two methods of presenting risk information to patients about the side effects of medicines.	Qual Saf Health Care 2004; 13: 176-180.
250	Kristianson K, Fyhrquist F, Devereux RB, et al.	An analysis of cholesterol control and statin use in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study.	Clin Ther 2003; 25: 1186-1199.
251	McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al.	Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial.	Curr Med Res Opin 2003; 19: 689-698.
252	Miettinen TA, Gylling H.	Cholesterol synthesis and absorption in coronary patients with lipid triad and isolated high LDL cholesterol in a 4S subgroup.	Atherosclerosis 2003; 168: 343-349.
253	Milionis HJ, Papakostas J, Kakafika A, Chasiotis G, Seferiadis K, Elisaf MS.	Comparative effects of atorvastatin, simvastatin, and fenofibrate on serum homocysteine levels in patients with primary hyperlipidemia.	J Clin Pharmacol 2003; 43: 825-830.
254	Montaner J, Chacon P, Krupinski J, et al.	Safety and efficacy of statins in the acute phase of ischemic stroke: the MISTICS Trial.	Stroke 2004; 35: 293.
255	Osende JI, Ruiz-Ortega M, Blanco-Colio LM, Egido J.	Statins to prevent cardiovascular events in hypertensive patients. The ASCOT-LLA study.	Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 528-531.
256	Papademetriou V, Piller LB, Ford CE, et al.	Characteristics and lipid distribution of a large, high-risk, hypertensive population: the lipid-lowering component of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).	J Clin Hypertens 2003; 5: 377-384.
257	Portal VL, Moriguchi EH, Vieira JL, et al.	Comparison of the effect of two HMG CoA reductase inhibitors on LDL susceptibility to oxidation.	Arq Bras Cardiol 2003; 80: 156-161.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
258	Smith DG, McBurney CR.	An economic analysis of the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS).	Pharmacoeconomics 2003; 21(Suppl.1): 13-23.
259	Vorstand der DGFF (Lipid-Liga) e.V.	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V. zur Beschlussbegründung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Anlage 2 der Arzneimittel-Richtlinien „HMG-CoA-Reduktasehemmer“ (Statine).	http://www.lipid-liga.de ; Zugriff am 1.8.2005
260	Van De Ree MA, De Maat MP, Klufft C, Meinders AE, Princen HM, Huisman MV; DALI Study Group	Decrease of hemostatic cardiovascular risk factors by aggressive vs. conventional atorvastatin treatment in patients with Type 2 diabetes mellitus.	J Thromb Haemost 2003; 1: 1753-1757.
261	van den Akker JM, Bredie SJ, Diepenveen SH, van Tits LJ, Stalenhoef AF, van Leusen R.	Atorvastatin and simvastatin in patients on hemodialysis: effects on lipoproteins, C-reactive protein and in vivo oxidized LDL.	J Nephrol 2003; 16: 238-244.
262	van Venrooij FV, Stolk RP, Banga JD, et al.	Common cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and the effect of atorvastatin therapy in type 2 diabetes.	Diabetes Care 2003; 26: 1216-1223.
263	Waehre T, Yndestad A, Smith C, et al.	Increased expression of interleukin-1 in coronary artery disease with downregulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors.	Circulation 2004; 109: 1966-1972.
264	Xu ZM, Zhao SP, Li QZ, Nie S, Zhou HN.	Atorvastatin reduces plasma MCP-1 in patients with acute coronary syndrome.	Clin Chim Acta 2003; 338: 17-24.
265	Zeng X, Zeng X Sr, Li Y, Zeng Y II.	Effects of pravastatin on carotid plaques and preventing stroke in patients with hypercholesterolemia	Stroke 2004; 35: 257.
266	Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ.	Statins and stroke prevention.	Cerebrovasc Dis. 2004; 17(Suppl. 1): 81-88.
267	Amarenco P, Tonkin AM.	Statins for stroke prevention: disappointment and hope.	Circulation 2004; 109 (Suppl. 1): III44-III49.
268		High-dose simvastatin fails to achieve primary end point in trial of ACS.	Formulary 2004; 39: 480.
269	Aguilar-Salinas CA, Gomez-Perez FJ, Posadas-Romero C, et al.	Efficacy and safety of atorvastatin in hyperlipidemic, type 2 diabetic patients. A 34-week, multicenter, open-label study	Atherosclerosis 2000; 152: 489-496.
270		Statins prevent strokes in high-risk patients.	J Fam Pract 2004; 53: 522.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
271	Tamura A, Mikuriya Y, Nasu M, and the Coronary Artery Regression Study (CARS) Group.	Effect of pravastatin (10 mg/day) on progression of coronary atherosclerosis in patients with serum total cholesterol levels from 160 to 220 mg/dl and angiographically documented coronary artery disease.	Am J Cardiol 1997; 79: 893-896.
272		PROVE IT / TIMI 22 - Lipid lowering results.	ACC Current Journal Review 2004; 13: 14.
273		Statin use demonstrates benefits 3 months post-stroke.	Formulary 2004; 39: 343.
274		Statin therapy should be considered for all patients with type 2 diabetes.	Formulary 2004; 39: 346.
275		Selected Summaries: Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.	Indian Heart J 2004; 56: 183.
276	Armitage J, Bowman L.	Cardiovascular outcomes among participants with diabetes in the recent large statin trials.	Curr Opin Lipidol 2004; 15: 439-446.
277	Arntz HR, Wunderlich W, Schnitzer L, et al.	Short- and long-term effects of intensified versus conventional antilipidemic therapy in patients with coronary heart disease. Results from the Lipid-Coronary Artery Disease (L-CaD) Study.	Z Kardiol 1999; 88: 582-590.
278	Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al.	Relationship between LDL-C and non-HDL-C levels and clinical outcome in the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) Study.	Curr Med Res Opin 2004; 20: 1385-1392.
279	Athyros VG, Papageorgiou AA, Elisaf M, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group.	Statins and renal function in patients with diabetes mellitus.	Curr Med Res Opin 2003; 19: 615-617.
280	Auer J, Berent R, Eber B.	Statins and cerebrovascular events.	Herz 2002; 27: 765-771.
281	Bays HE, McGovern ME.	Once-daily niacin extended release/lovastatin combination tablet has more favorable effects on lipoprotein particle size and subclass distribution than atorvastatin and simvastatin.	Prev Cardiol 2003; 6: 179-188.
282	Bays HE, Ose L, Fraser N, et al.	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia.	Clin Ther 2004; 26: 1758-1773.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
283	Wiklund O, Mattsson-Hulten L, Hurt-Camejo E, Oscarsson J.	Effects of simvastatin and atorvastatin on inflammation markers in plasma	J Intern Med 2002; 251: 338-347.
284	Bennett S, Sager P, Lipka L, Melani L, Suresh R, Veltri E.	Consistency in efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statins for treatment of hypercholesterolemia in women and men.	J Womens Health (Larchmt) 2004; 13: 1101-1107.
285	Boekholdt SM, Agema WRP, Peters RJG, et al.	Variants of toll-like receptor 4 modify the efficacy of statin therapy and the risk of cardiovascular events.	Circulation 2003; 107: 2416-2421.
286	Brown WV, Moussa M.	Perspectives from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial--Lipid Lowering Trial and the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm.	Curr Opin Lipidol 2003; 14: 593-597.
287	Burton JR, Teo KK, Buller CE, et al.	Effects of long term cholesterol lowering on coronary atherosclerosis in patient risk factor subgroups: the Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT).	Can J Cardiol 2003; 19: 487-491.
288	Busch N, Kelsberg G, Kendall SK, Krist A.	Clinical inquiries. Do statins reduce the risk of stroke?	J Fam Pract 2004; 53: 575-577.
289	Byington RP, Sacks FM.	Lessons learned from the prospective pravastatin pooling project.	Curr Atheroscler Rep 2004; 6: 366-374.
290	Calza L, Manfredi R, Chiodo F.	Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART.	Aids 2003; 17: 851-859.
291	Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al.	Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions.	Circulation 2003; 107: 1750-1756.
292	Anonymous.	Atorvastatin delays first MI for patients with diabetes.	J Fam Pract 2004; 12: 956.
293	Corsini A, Jacobson TA, Ballantyne CM.	Fluvastatin: clinical and safety profile.	Drugs 2004; 64: 1305-1323.
294	Corsini A.	The use of statins in optimising reduction of cardiovascular risk: focus on fluvastatin.	Int J Clin Pract 2004; 58: 494-503.
295	Coull BM.	Statin therapy after acute ischemic stroke in the heart protection study: Is the role in recurrent stroke prevention now defined?	Stroke 2004; 35: 2233-2234.
296	Daugird AJ, Crowell K, Saseen J.	Clinical inquiries. Do statins cause myopathy?	J Fam Pract 2003; 52: 973-977.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
297	Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays H.	Effects of lipid-altering treatment in diabetes mellitus and the metabolic syndrome.	Am J Cardiol 2004; 93: 18C-26C.
298	Elkind MS.	Secondary stroke prevention: review of clinical trials.	Clin Cardiol 2004; 27 (Suppl. 2): II25-II35.
299	Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S.	Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease.	Eur Heart J 2004; 25: 484-491.
300	Ercan E, Tengiz I, Altuglu I, et al.	Atorvastatin treatment decreases inflammatory and proteolytic activity in patients with hypercholesterolemia.	Kardiol Pol 2004; 60: 454-458.
301	Erickson SE, Waters DD.	Effects of atorvastatin on stroke outcome.	Cardiol Rev 2003; 20: 31-35.
302	Evans M, Roberts A, Davies S, Rees A.	Medical lipid-regulating therapy: current evidence, ongoing trials and future developments.	Drugs 2004; 64: 1181-1196.
303	Faludi AA, Aldrighi JM, Bertolami MC, et al.	Progesterone abolishes estrogen and/or atorvastatin endothelium dependent vasodilatory effects.	Atherosclerosis 2004; 177: 89-96.
304	Feldman T, Koren M, Insull W Jr, et al.	Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals.	Am J Cardiol 2004; 93: 1481-1486.
305	Ferrari P, Weidmann P, Riesen WF, et al.	Pravastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia: A Swiss multicentre study.	Schweiz Med Wochenschr 1993; 123: 1736-1741.
306	Fogari R, Derosa G, Lazzari P, et al.	Effect of amlodipine-atorvastatin combination on fibrinolysis in hypertensive hypercholesterolemic patients with insulin resistance.	Am J Hypertens 2004; 17: 823-827.
307	Goldberg, RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al.	Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial.	Circulation 1998; 98: 2513-2519.
308	Fukazawa I, Uchida N, Uchida E, Yasuhara H.	Effects of grapefruit juice on pharmacokinetics of atorvastatin and pravastatin in Japanese.	Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 448-455.
309	Gallwitz B.	Primary prevention of diabetes mellitus type 2	Internist 2004; 45(Suppl. 1): S15-S22.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
310	Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al.	The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS).	Am J Cardiol 2004; 93: 136-141.
311	Gresser U, Gathof BS.	Atorvastatin: gold standard for prophylaxis of myocardial ischemia and stroke - comparison of the clinical benefit of statins on the basis of randomized controlled endpoint studies.	Eur J Med Res 2004; 9: 1-17.
312	Grundt H, Hetland O, Nilsen DW.	Changes in tissue factor and activated factor XII following an acute myocardial infarction were uninfluenced by high doses of n-3 polyunsaturated fatty acids.	Thromb Haemost 2003; 89: 752-759.
313	Schedlbauer A, Schroeder K, Peters TJ, Fahey T.	Interventions to improve adherence to lipid lowering medication.	The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2.
314	Gupta S.	Does aggressive statin therapy offer improved cholesterol-independent benefits compared to conventional statin treatment?	Int J Cardiol 2004; 96: 131-139.
315	Haasis R, Berger J.	Fluvastatin vs. lovastatin in primary hypercholesterolemia.	Herz Kreislauf 1995; 27: 375-380.
316	Hague W, Forder P, Simes J, Hunt D, Tonkin A.	Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: Results from the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) study.	Am Heart J 2003; 145: 643-651.
317	Hernandez C, Lecube A, Barbera G, Chacon P, Lima J, Simo R.	Effects of hypolipidemic treatment on serum markers of vascular inflammation in dyslipidemic men.	Med Sci Monit 2003; 9: CR114-119.
318	Jacobson TA.	Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors.	Am J Cardiol 2004; 94: 1140-1146.
319	Jilma B, Joukhadar C, Derhaschnig U, et al.	Levels of adhesion molecules do not decrease after 3 months of statin therapy in moderate hypercholesterolaemia.	Clin Sci (Lond) 2003; 104: 189-193.
320	Kayikcioglu M, Can L, Evrengul H, Payzin S, Kultursay H.	The effect of statin therapy on ventricular late potentials in acute myocardial infarction.	Int J Cardiol 2003; 90: 63-72.
321	Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I.	Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1.	Eur Heart J 2003; 24: 1999-2005.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
322	Keech A, Colquhoun D, Best J, et al.	Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial.	Diabetes Care 2003; 26: 2713-2721.
323	Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al.	High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study.	Circulation 2003; 108: 1560-1566.
324	Klerkx AH, de Grooth GJ, Zwinderman AH, Jukema JW, Kuivenhoven JA, Kastelein JJ.	Cholesteryl ester transfer protein concentration is associated with progression of atherosclerosis and response to pravastatin in men with coronary artery disease (REGRESS).	Eur J Clin Invest 2004; 34: 21-28.
325	Koh KK, Son JW, Ahn JY, et al.	Vascular effects of diet and statin in hypercholesterolemic patients.	Int J Cardiol 2004; 95: 185-191.
326	Kontopoulos AG, Athyros VG, Pehlivanidis AN, Demitriadis DS, Papageorgiou AA, Boudoulas H.	Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients.	Curr Med Res Opin 2003; 19: 22-27.
327	Kosch M, Barenbrock M, Suwelack B, Schaefer RM, Rahn KH, Hausberg M.	Effect of a 3-year therapy with the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase-inhibitor fluvastatin on endothelial function and distensibility of large arteries in hypercholesterolemic renal transplant recipient.	Am J Kidney Dis 2003; 41: 1088-1096.
328	Koytchev R, Ozalp Y, Erenmemisoglu A, Van Der Meer MJ, Alpan RS.	Bioequivalence study of atorvastatin tablets.	Arzneimittelforschung 2004; 54: 573-577.
329	Lee SJ, Sacks FM.	Effect of pravastatin on intermediate-density and low-density lipoproteins containing apolipoprotein CIII in patients with diabetes mellitus.	Am J Cardiol 2003; 92: 121-124.
330	Edwards JE, Moore RA.	Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials.	BMC Fam Pract 2003; 4: 18.
331	Lewis SJ.	Statin therapy in the elderly: observational and randomized controlled trials support event reduction.	Am J Geriatr Cardiol 2004; 13 (Suppl. 1): 10-16.
332	Libby P, Ridker PM.	Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment.	Am J Med 2004; 116 (Suppl. 6A): 9S-16S.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
333	Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al.	Efficacy of folic acid when added to statin therapy in patients with hypercholesterolemia following acute myocardial infarction: a randomised pilot trial.	Int J Cardiol 2004; 93: 175-179.
334	Liu DJ, LV JY, Liu ZM, Jia YP, et al.	Clinical study of atorvastatin calcium in acute coronary syndrome.	Shanxi Medical Journal 2003; 32: 97-98.
335	Manfrini O, Pizzi C, Morgagni G, Fontana F, Bugiardini R.	Effect of pravastatin on myocardial perfusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty.	Am J Cardiol 2004; 93: 1391-1393.
336	Manuel-Y-Keenoy B, Van Campenhout C, Vertommen J, De Leeuw I.	Effects of atorvastatin on LDL sub-fractions and peroxidation in type 1 diabetic patients: a randomised double-blind placebo-controlled study.	Diabetes Metab Res Rev 2003; 19: 478-486.
337	Marques Da Silva P.	Estatinas e isquemia do miocardio induzida pelo estorco. Da Relevancia dos efeitos pleiotropicos a importancia da reduca~o do colesterol das LDL.	Rev Port Cardiol 2004; 23: 1109-1114.
338	März W, Winkler K, Nauck M, Böhm BO, Winkelmann BR.	Effects of statins on C-reactive protein and interleukin-6 (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study).	Am J Cardiol 2003; 92: 305-308.
339	Mayer G.	Kidney transplantation, cardiovascular risk and statins: What can we derive from the results of the ALERT study?	Wien Med Wochenschr 2004; 154: 489-491.
340	McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al.	Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial.	Lancet 2004; 363: 2015-2021.
341	McKenney JE.	National Cholesterol Education Program guidelines and supporting evidence.	Critical Pathways in Cardiology: A Journal of Evidence-Based Medicine. 2004; 3(Suppl. 1): S8-S11.
342	McKenney JM.	Optimizing LDL-C lowering with statins.	Am J Ther 2004; 11: 54-59.
343	Meagher EA.	Addressing cardiovascular risk beyond low-density lipoprotein cholesterol: the high-density lipoprotein cholesterol story.	Curr Cardiol Rep 2004; 6: 457-463.
344	Miettinen TA, Gylling H, Lindbohm N, et al.	Serum noncholesterol sterols during inhibition of cholesterol synthesis by statins.	J Lab Clin Med 2003; 141: 131-137.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
345	Mizuno K, Nakamura H, Ohashi Y, et al.	A randomized, open-label, comparative study of simvastatin plus diet versus diet alone on angiographic retardation of coronary atherosclerosis in adult Japanese patients: Japanese utilization of simvastatin therapy (JUST) study.	Clin Ther. 2004; 26: 878-888.
346	Muhlestein JB.	Strategies to increase HMG-CoA reductase inhibitor use after acute myocardial infarction.	Drugs Aging 2004; 21: 583-595.
347	Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, Flory JD, Manuck SB.	Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults.	Am J Med 2004; 117: 823-829.
348	Murdoch D, Scott LJ.	Ezetimibe/simvastatin: A review of its use in the management of hypercholesterolemia.	Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4: 405-422.
349	Nakagawa T, Kobayashi T, Awata N, et al.	Randomized, controlled trial of secondary prevention of coronary sclerosis in normocholesterolemic patients using pravastatin: Final 5-year angiographic follow-up of the Prevention of Coronary Sclerosis (PCS) study.	Int J Cardiol 2004; 97: 107-114.
350	Nixon JV.	Cholesterol management and the reduction of cardiovascular risk.	Prev Cardiol 2004; 7: 34-39.
351	Novela C, Hennekens CH.	Hypothesis: atorvastatin has pleiotropic effects that translate into early clinical benefits on cardiovascular disease.	J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004; 9: 61-63.
352	Ogrin C, Perkelvald A, Winer N.	Heart protection study: a focus on diabetic patients.	Curr Diab Rep 2004; 4: 185-186.
353	Päivä H, Laakso J, Lehtimäki T, Isomustajärvi M, Ruukonen I, Laaksonen R.	Effect of high-dose statin treatment on plasma concentrations of endogenous nitric oxide synthase inhibitors.	J Cardiovasc Pharmacol 2003; 41: 219-222.
354	Gotto AM Jr., Whitney E, Stein EA, et al.	Application of the National Cholesterol Education joint European treatment criteria and clinical benefit in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS).	Eur Heart J 2000; 21: 1627-1633.
355	Prisant LM.	Preventing type II diabetes mellitus.	J Clin Pharmacol 2004; 44: 406-413.
356	Prisant LM.	Clinical trials and lipid guidelines for type II diabetes.	J Clin Pharmacol 2004; 44: 423-430.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
357	Reiter M, Wirth S, Pourazim A, Baghestanian M, Minar E, Bucek RA.	Statin therapy has no significant effect on skin tissue cholesterol: Results from a prospective randomized trial.	Clin Chem 2005; 51: 252-254.
358	Rensing UF, Bestehorn HP, Roskamm H, et al.	Lipid intervention and coronary heart disease in men less than 56 years of age. The Coronary Intervention Study: CIS	Z Kardiol 1999; 88: 270-282.
359	Reyderman L, Kosoglou T, Boutros T, Seiberling M, Statkevich P.	Pharmacokinetic interaction between ezetimibe and lovastatin in healthy volunteers.	Curr Med Res Opin 2004; 20: 1493-1500.
360	Rosenson RS, Tangney CC, Levine DM, Parker TS, Gordon BR.	Elevated soluble tumor necrosis factor receptor levels in non-obese adults with the atherogenic dyslipoproteinemia.	Atherosclerosis 2004; 177: 77-81.
361	Rychlik R, Nordt TK, Nelles S.	Statins - Innovative drugs versus generic drugs. A systematic literature search on atorvastatin and simvastatin.	Gesundh Okon Qual Manage 2003; 8: 307-313.
362	Sailer VD.	Treatment of patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia.	MMW Fortschr Med 2000; 142: 30-32.
363	Salam AM.	Intensive lipid-lowering therapy in coronary artery disease: implications of the REVERSAL and PROVE-IT trials.	Expert Opin Investig Drugs 2004; 13:707-713.
364	Semb AG, van Wissen S, Ueland T, et al.	Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy.	J Am Coll Cardiol 2003; 41: 275-279.
365	Shepherd J.	A prospective study of pravastatin in the elderly at risk: new hope for older persons.	Am J Geriatr Cardiol 2004; 13(3 Suppl. 1): 17-24.
366	Shepherd J.	Preventing the next event in the elderly: the PROSPER perspective.	Atheroscler Suppl 2003; 4: 17-22.
367	Shepherd J.	Statins for primary prevention: strategic options to save lives and money.	J R Soc Med 2004; 97: 66-71.
368	Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AS, et al.	Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study.	Cerebrovasc Dis 2003; 16: 389-395.
369	Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Thomason MJ, et al.	The effect of atorvastatin on serum lipids, lipoproteins and NMR spectroscopy defined lipoprotein subclasses in type 2 diabetic patients with ischaemic heart disease.	Atherosclerosis 2003; 167: 243-255.
370	Solignac M.	Actualites sur les grands essais cliniques en cardiologie.	Presse Med 2004; 33: 1064-1072.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
371	Stierle U, Schwabe K, Sheikhzadeh A.	Effect of lowered cholesterol on the course of coronary heart disease: A meta-analysis of randomized, controlled, and angiographically documented interventional studies.	Dtsch Med Wochenschr 1995; 120: 1652-1659.
372	Strandberg TE, Pitkala K, Berglind S, Nieminen MS, Tilvis RS.	Possibilities of multifactorial cardiovascular disease prevention in patients aged 75 and older: a randomized controlled trial: Drugs and Evidence Based Medicine in the Elderly (DEBATE) Study.	Eur Heart J 2003; 24: 1216-1222.
373	Akiyama T, Ishii T, Imanishi M, Nishioka T, Matsuura T, Kurita T.	Efficacy and safety of treatment with low-dose fluvastatin in hypercholesterolemic renal transplant recipients.	Transplant Proc 2001; 33: 2115-2118.
374	Stroke Council, American Heart Association; American Stroke Association.	Statins after ischemic stroke and transient ischemic attack: an advisory statement from the Stroke Council, American Heart Association, and American Stroke Association.	Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 793.
375	Tamura A, Watanabe T, Nasu M.	Effects of atorvastatin and pravastatin on malondialdehyde-modified LDL in hypercholesterolemic patients.	Circ J 2003; 67: 816-820.
376	Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G, Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators.	Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency.	Ann Intern Med 2003; 138: 98-104.
377	Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al.	Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease.	Circulation 2004; 110: 1557-1563.
378	van de Ree MA, Huisman MV, Princen HM, Meinders AE, Kluft C, DALI-Study Group.	Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus.	Atherosclerosis 2003; 166: 129-135.
379	van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, de Boo T, Kastelein JJ, Stalenhoef AF.	Long term statin treatment reduces lipoprotein(a) concentrations in heterozygous familial hypercholesterolaemia.	Heart 2003; 89: 893-896.
380	Vasankari T, Ahotupa M, Viikari J, et al.	Effect of 12-month statin therapy on antioxidant potential of LDL and serum antioxidant vitamin concentrations.	Ann Med 2004; 36: 618-622.
381	Vernaglione L, Cristofano C, Muscogiuri P, Chimienti S.	Does atorvastatin influence serum C-reactive protein levels in patients on long-term hemodialysis?	Am J Kidney Dis 2004; 43: 471-478.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
382	Waehre T, Damas JK, Gullestad L, et al.	Hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors down-regulate chemokines and chemokine receptors in patients with coronary artery disease.	J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1460-1467.
383	Gotto AM Jr, Whitney E, Stein EA, et al.	Relation between baseline and on treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS).	Circulation 2000; 101: 477-484.
384	Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, et al.	Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit?	Am J Cardiol 2004; 93: 154-158.
385	Weiner DE, Sarnak MJ.	Managing dyslipidemia in chronic kidney disease.	J Gen Intern Med 2004; 19: 1045-1052.
386	Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al.	Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience.	Circulation 2003; 107: 93-97.
387	Wenke K.	Management of hyperlipidaemia associated with heart transplantation.	Drugs 2004; 64: 1053-1068.
388	Wenke K, Thiery J, Meiser B, Arndtz N, Seidel D, Reichart B.	Long-term Simvastatin therapy for hypercholesterolemia in heart transplant recipients.	Z Kardiol 1995; 84: 130-136.
389	Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, et al.	Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease.	Arch Intern Med 2004; 164: 1427-1436.
390	Wink K.	Benefit-to-risk ratio of the HMG-CoA reductase inhibitors for primary and secondary prevention of lipid disorders.	Tagl Prax 2002; 43: 139-144.
391	Wittlinger T, Kroger K.	Role of lipid lowering therapy in patients with peripheral arterial occlusive disease.	Herz 2004; 29: 12-16.
392	Gotto AM Jr, Boccuzzi SJ, Cook JR, et al.	Effect of lovastatin on cardiovascular resource utilization and costs in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). AFCAPS/TexCAPS Research Group.	Am J Card 2000; 86: 1176-1181.
393	Zou Y, Hu D, Yang X, et al.	Lipid-lowering efficacy and safety of varying doses of Simvastatin in patients with early stage acute coronary syndromes: one-year follow-up study.	Chin Med J 2003; 116: 853-856.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
394	van Dam MJ, Penn HJ, den Hartog FR, et al.	A comparison of the efficacy and tolerability of titrate-to-goal regimens of simvastatin and fluvastatin: a randomized, double-blind study in adult patients at moderate to high risk for cardiovascular disease.	Clin Ther 2001; 23: 467-478.
395	Andrews TC, Raby K, Barry J, et al.	Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease.	Circulation 1997; 95: 324-328.
396	West of Scotland Coronary Prevention Study Group.	The effects of pravastatin on hospital admission in hypercholesterolemic middle-aged men: West of Scotland Coronary Prevention Study.	J Am Coll Cardiol 1999; 33: 909-915.
397	The Kyushu Lipid Intervention Study Group.	Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study.	J Atheroscler Thromb 2000; 7: 110-121.
398	Arnadottir M, Eriksson LO, Germershausen JI, Thysell H.	Low dose simvastatin is a well tolerated and efficacious cholesterol lowering agent in ciclosporin treated kidney transplant recipients double blind, randomized, placebo controlled study in 40 patients.	Nephron 1994; 68: 57-62.
399	Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, et al.	Safety and efficacy of long term statin fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia.	Am J Card 1997; 80: 608-613.
400	Baldassarre D, Veglia F, Gobbi C, et al.	Intima-media thickness after pravastatin stabilizes also in patients with moderate to no reduction in LDL-cholesterol levels: the carotid atherosclerosis Italian ultrasound study.	Atherosclerosis 2000; 151: 575-583.
401	Baldini F, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Murri R, Ammassari A, De Luca A.	Efficacy and tolerability of pravastatin for the treatment of HIV-1 protease inhibitor-associated hyperlipidaemia: a pilot study.	Aids 2000; 14: 1660-1662.
402	Ballantyne CM, McKenney J, Trippe BS.	Efficacy and safety of an extended-release formulation of fluvastatin for once-daily treatment of primary hypercholesterolemia.	Am J Card 2000; 86: 759-763.
403	Barter PJ, O'Brien RC.	Achievement of target plasma cholesterol levels in hypercholesterolaemic patients being treated in general practice.	Atherosclerosis 2000; 149: 199-205.
404	Helfand M, Carson S, Kelley C.	Drug Class Review on Statins. Final Report. 2004	http://www.ohsu.edu ; Zugriff am 1.8.2005

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
405	Best JD, Nicholson GC, O'Neal DN, et al.	Atorvastatin and simvastatin reduce elevated cholesterol in non insulin dependent diabetes.	Diabetes Nutr Metab 1996; 9: 74-80.
406	Branchi A, Fiorenza AM, Rovellini A, et al.	Lowering effects of four different statins on serum triglyceride level.	Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 499-502.
407	Bruckert E, Lievre M, Giral P, et al.	Short-term efficacy and safety of extended-release fluvastatin in a large cohort of elderly patients.	Am J Geriatr Cardiol 2003; 12: 225-231.
408	Byington RP, Evans GW, Espeland MA, et al.	Effects of lovastatin and warfarin on early carotid atherosclerosis sex specific analyses. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group.	Circulation 1999; 100: e14-17.
409	Byington RP, Davis BR, Plehn JF, et al.	Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project.	Circulation 2001; 103: 387-392.
410	Campeau L, Hunninghake DB, Knatterud GL, et al.	Aggressive cholesterol lowering delays saphenous vein graft atherosclerosis in women, the elderly, and patients with associated risk factors. NHLBI post coronary artery bypass graft clinical trial. Post CABG Trial Investigators.	Circulation 1999; 99: 3241-3247.
411	Capone D, Stanziale P, Gentile A, Imperatore P, Pellegrino T, Basile V.	Effects of simvastatin and pravastatin on hyperlipidemia and cyclosporin blood levels in renal transplant recipients.	Am J Nephrol 1999; 19: 411-415.
412	Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J.	Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization.	Circulation 2001; 103: 926-933.
413	Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Rinaldi A, Fogari R.	Effects of orlistat, simvastatin, and orlistat + simvastatin in obese patients with hypercholesterolemia: A randomized, open-label trial.	Curr Ther Res Clin Exp 2002; 63: 621-633.
414	Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P.	Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial.	Circulation 1999; 99: 3227-3233.
415	Feillet C, Farnier M, Monnier LH, et al.	Comparative effects of simvastatin and pravastatin on cholesterol synthesis in patients with primary hypercholesterolemia.	Atherosclerosis 1995; 118: 251-258.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
416	Giral P, Bruckert E, Jacob N, Chapman MJ, Foglietti MJ, Turpin G.	Homocysteine and lipid lowering agents. A comparison between atorvastatin and fenofibrate in patients with mixed hyperlipidemia.	Atherosclerosis 2001; 154: 421-427.
417	Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al.	ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness.	Circulation 2002; 106: 2055-2060.
418	van Wissen S, Trip MD, Smilde TJ, et al.	Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy.	Atherosclerosis 2002; 165: 361-366.
419	Joukhadar C, Klein N, Prinz M, et al.	Similar effects of atorvastatin, simvastatin and pravastatin on thrombogenic and inflammatory parameters in patients with hypercholesterolemia.	Thromb Haemost 2001; 85: 47-51.
420	Jialal I, Stein D, Balis D, et al.	Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels.	Circulation 2001; 103: 1933-1935.
421	Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A.	Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials.	Int J Clin Pharmacol Ther 2003; 41: 567-577.
422	Puccetti L, Pasqui AL, Auteri A, Bruni F.	Mechanisms for antiplatelet action of statins.	Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord 2005; 5: 121-126.
423	Davignon J.	Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins.	Circulation 2004; 19(Suppl.III): III39-III43.
424	Ehrenstein MR, Jury EC, Mauri C.	Statins for atherosclerosis – As good as it gets?	N Engl J Med 2005; 352: 73-75.
425	Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al.	High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndroms: results from the MIRACL trial.	Eur Heart J 2005; 26: 890-896.
426	Lousberg TR, Denham AM, Rasmussen JR.	A comparison of clinical outcome studies among cholesterol-lowering agents.	Ann Pharmacother 2001; 35: 1599-1607.
427	Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L.	Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy.	Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13: 417-426.
428	Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH.	Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions.	Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 187-195.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
429	Cannon CP, Braunwald E.	Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. Reply.	N Engl J Med 2004; 351: 716-717.
430	Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, et al.	Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention.	Arch Intern Med 2003; 163: 669-676.
431	Hunt D, Young P, Simes J, et al.	Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID Trial.	Ann Intern Med 2001; 134: 931-940.
432	Paradis JM, Le Lorier J.	Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. Letter to the editor.	N Engl J Med 2004; 351: 715.
433	Thompson PD, Clarkson P, Karas RH.	Statin-associated myopathy.	JAMA 2003; 289: 1681-1690.
434	Staffa JA, Chang J, Green L.	Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis.	N Engl J Med 2002; 346: 539-540.
435	Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al.	Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs.	JAMA 2004; 292: 2585-2590.
436	LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.	Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease.	N Engl J Med 2005; 352: 1425-1435.
437	Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al.	Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes.	Diabetes Care 2005; 28: 1151-1157.
438	Mulder HJGH, Bal ET, Jukema JW, et al.	Pravastatin reduces restenosis two years after percutaneous transluminal coronary angioplasty (REGRESS trial).	Am J Cardiol 2000; 86: 742-746.
439	de Groot E, Jukema JW, van Boven AJ, et al.	Effect of pravastatin on progression and regression of coronary atherosclerosis and vessel wall changes in carotid and femoral arteries: a report from the regression growth evaluation study.	Am J Cardiol 1995; 76: 40C-46C.
440	ASCOT investigators.	ASCOT endpoint manual. Version 3, 16 August 2002.	http://www.ascotstudy.org ; Zugriff am 1.8.2005
441	ASCOT investigators.	ASCOT study protocol.	http://www.ascotstudy.org ; Zugriff am 1.8.2005
442	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.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
443	Heart Protection Study Collaborative Group.	The effects of cholesterol lowering with simvastatin on cause-specific mortality and on cancer incidence in 20,536 high-risk people: a randomised placebo-controlled trial.	BMC Medicine 2005; 3: 6.
444	Makuuchi H, Furuse A, Endo M, et al.	Effect of pravastatin on progression of coronary atherosclerosis in patients after coronary artery bypass surgery.	Circ J 2005; 69: 636-643.
445	Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al.	Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin. A randomized controlled trial.	JAMA 2004; 292: 55-64.
446	Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.	The design of a prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER).	Am J Cardiol 1999; 84: 1192-1197.
447	Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.	Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome.	N Engl J Med 2005; 352: 1646-1654.
448	Lemos PA, Serruys PW, de Feyter P, et al.	Long-term fluvastatin reduces the hazardous effect of renal impairment on four-year atherosclerosis outcomes (a LIPS substudy).	Am J Cardiol 2005; 95: 445-451.
449	Stewart RAH, White HD, Kirby AC, et al.	White blood cell count predicts reduction in coronary heart disease mortality with pravastatin.	Circulation 2005; 111: 1756-1762.
450	Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E.	Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol < 70 mg/dl and C-reactive protein < 2 mg/l. An analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial.	J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1644-1648.
451	Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al.	Beneficial effect of early initiation of lipid-lowering therapy following renal transplantation.	Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 974-980-
452	Mühlhauser I, Berger M.	Surrogat-Marker: Trugschlüsse.	Deutsches Ärzteblatt 1996; 93: A3280-A3283.
453	D'Agostino RB.	Debate: The slippery slope of surrogate outcomes.	Curr Control Trials Cardiovasc Med 2000; 1: 76-78.
454	Blazing MA, de Lemos JA, Dyke CK, Califf RM, Bilheimer D, Braunwald E.	The A-toZ trial: Methods and rationale for a single trial investigating combined use of low-molecular-weight heparin with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban and defining the efficacy of early aggressive simvastatin therapy.	Am Heart J 2001; 142: 211-217.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
455	Stone PH, Lloyd-Jones DM, Kinlay S, et al.	Effect of intensive lipid lowering, with or without antioxidant vitamins, compared with moderate lipid lowering on myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease.	Circulation 2005; 111: 1747-1755.
456	The LIPID Study Group	Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) study: a randomized trial in patients with previous myocardial infarction and/or unstable angina pectoris.	Am J Cardiol 1995; 76: 474-479.
457	Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L, et al.	Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events trial.	Am J Cardiol 1991; 68: 1436-1446.
458	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.
459	Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC.	Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. A systematic review.	Arch Intern Med 2005; 165: 725-730.
460	Macin SM, Perna ER, Farias EF, et al.	Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Am Heart J 2005; 149: 451-457.
461	Reid IR, Tonkin A, Cannon CP.	Comparison of the effects of pravastatin and atorvastatin on fracture incidence in the PROVE IT-TIME 22 trial- secondary analysis of a randomized controlled trial.	Bone 2005; 37: 190-191.
462	Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, et al.	Rationale and design of the Myocardial Ischemia reduction With Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in Non-Q-Wave acute myocardial infarction.	Am J Cardiol 1998; 81: 578-581.
463	Wanner C, Krane V, Ruf G, März W, Ritz E.	Rationale and design of a trial improving outcome of type 2 diabetics on hemodialysis.	Kidney Int 1999; 56: S222-S226.
464	Raggi P, Davidson M, Callister TQ, et al.	Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women.	Circulation 2005; 112: 563-571.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
465	Raggi P, Callister TQ, Davidson M, et al.	Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in postmenopausal women with hypercholesterolemia: Rationale and design of the Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES) trial.	Am Heart J 2001; 141: 722-726.
466	Cheung BM, Lauder IJ, Lau C-P, Kumana CR.	Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes.	Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 640-651.
467	Committee of Principal Investigators.	WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up.	Lancet 1984; 2: 600-604.
468	Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R.	Comments on the MRC/BHF Heart Protection Study. Author's reply.	Lancet 2003; 362: 744-745.
469	Schartl M, Bocksch W, Koschyk DH, et al.	Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease.	Circulation 2001; 104: 387-392.
470	Ballantyne CM, Herd JA, Ferlic LL, et al.	Influence of low HDL on progression of coronary artery disease and response to fluvastatin therapy.	Circulation 1999; 99: 736-743.
471	Ray KK, Cannon CP.	Atorvastatin and cardiovascular protection: a review and comparison of recent clinical trials.	Expert Opin Pharmacother 2005; 6: 915-927.
472	Crouse JR, Byington RP, Bond MG, et al.	Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries: design features of a clinical trial with carotid atherosclerosis outcomes.	Control Clin Trials 1992; 13: 495-506.
473	Furberg CD, Byington RP, Crouse JR, Espeland M.	Pravastatin, lipids, and major coronary events.	Am J Cardiol 1994; 73: 1133-1134.
474	Colhoun HM, Thomason MJ, Mackness MI, et al.	Design of the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes.	Diabet Med 2002; 201-211.
475	Arampatzis CA, Goedhart D, Serruys PW, Saia F, Lemos PA, de Feyter P.	Fluvastatin reduces the impact of diabetes on long-term outcome after coronary intervention – a Lexcol Intervention Prevention Study (LIPS) substudy.	Am Heart J 2005; 149: 329-335.
476	Heart Protection Study Collaborative Group.	MRC/BHF Heart protection study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.	Lancet 2002; 360: 23-33.

Nr.	Autoren	Titel	Publikationsort
477	Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, Mercuri MF, Pedersen TR, Kjekshus J.	Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S.	Circulation 2001; 104: 3046-3051.
478	Wilhelmsen L, Pyörälä K, Wedel H, Cook T, Pedersen T, Kjekshus J.	Risk factors for a major coronary event after myocardial infarction in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).	Eur Heart J 2001; 22: 1119-1127.
479	Bastian H, Bender R, Kaiser T, et al.	Methoden des Insituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Version 1.0 vom 1.3.2005.	http://www.iqwig.de ; Zugriff am 1.8.2005

Anhang B: Methodik der Literaturrecherche

Ziel der Literaturrecherche war es, vollständig publizierte klinische Studien zu den in dieser systematischen Übersicht behandelten Themenkomplexen zu identifizieren.

In folgenden Quellen wurde nach relevanten und vollständig veröffentlichten Studien in deutscher oder englischer Sprache gesucht:

- bibliographische Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL
- Literaturverzeichnisse relevanter Studien
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (HTA-Berichte, systematische Übersichten, Meta-Analysen): Diese wurden wie folgt identifiziert:
 1. parallel durch die oben genannte Suche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL,
 2. durch eine Suche in den spezialisierten Datenbanken CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) und HTA (HTA Database),
 3. durch freie Internetrecherche.

Die Suche in den bibliographischen Datenbanken erfolgte in zwei Schritten:

1. Erstrecherche im Januar 2005,
2. Nachrecherche im August 2005 für den Publikationszeitraum 1.1.2005 bis 31.7.2005.

In Tabelle 24 ist beispielhaft eine Suchstrategie für die Datenbank MEDLINE aufgeführt. Die Suchstrategien für die übrigen Datenbanken waren abgesehen von datenbankspezifischen Anpassungen entsprechend.

Die Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer potenziellen Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anschließend an Hand ihres Volltextes auf Relevanz für einen oder mehrere der Themenkomplexe geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant erachtete, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder von beiden Reviewern als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls an Hand ihres Volltextes auf Relevanz für einen oder mehrere der Themenkomplexe geprüft.

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant für die vorliegende systematische Übersicht wurden nach diesem Schritt folgende Publikationen bezeichnet:

- Publikationen, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden.
- Publikationen, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen in den spezialisierten Datenbanken CDSR, DARE und HTA wurde ebenfalls jeweils im Januar 2005 und im August 2005 vorgenommen.

Eine freie Internetrecherche wurde mehrfach während der Erstellung der vorliegenden Übersicht vorgenommen. Hieraus ergaben sich keine zusätzlichen relevanten Publikationen, die nicht bereits durch die oben genannten Suchschritte identifiziert wurden.

Tabelle 24: Beispielhafte Suchstrategie

Suchschritt	Suchtext
#16	Search #14 AND #12 NOT #15
#15	Search #13 AND #12
#14	Search (meta-analy*[ti] OR metaanaly*[ti] OR meta analy*[ti]) OR ((review[tiab] OR search*[tiab]) AND (medical database*[tiab] OR medline[tiab] OR pubmed[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR systemat*[tiab]))
#13	Search (randomized controlled trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh]) OR ((singl*[tiab] OR doubl*[tiab] OR trebl*[tiab]) AND (mask*[tiab] OR blind*[tiab])) OR ((randomis*[tiab] OR randomiz*[tiab]) AND controlled[tiab] AND (trial[tiab] OR study[tiab]))
#12	Search #9 NOT (#10 OR #11)
#11	Search Bibliography[pt] OR Biography[pt] OR Case Reports[pt] OR Clinical Conference[pt] OR Comment[pt] OR Congresses[pt] OR Consensus Development Conference[pt] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR Dictionary[pt] OR Directory[pt] OR Editorial[pt] OR Festschrift[pt] OR Interview[pt] OR Lectures[pt] OR Legal Cases[pt] OR Legislation[pt]
#10	Search animal[mh] NOT human[mh]
#9	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
#8	Search fluvastatin[substance same] OR fluvastatin[mh] OR fluvastatin[tw]
#7	Search atorvastatin[substance same] OR atorvastatin[mh] OR atorvastatin[tw]
#6	Search lovastatin[substance name] OR lovastatin[mh] OR lovastatin[tw]
#5	Search pravastatin[substance name] OR pravastatin[mh] OR pravastatin[tw]
#4	Search simvastatin[substance name] OR simvastatin[mh] OR simvastatin[tw]
#3	Search statin[tw] OR statins[tw] OR statine[tw] OR statines[tw]
#2	Search hmg[tiab] AND coa[tiab] AND reductase[tiab] AND inhibitor*[tiab]
#1	Search "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors[tiab]

Anhang C: Beispiele für best/worst case Analysen

Beispiel A

- Randomisierte Patienten: jeweils 1000 in der Interventions- und in der Kontrollgruppe.
- Lost to follow up: jeweils 50 Patienten in beiden Behandlungsgruppen.
- Ereignisrate in der Interventionsgruppe laut Publikation: $60 / 1000$ Patienten = 6%.
- Ereignisrate in der Kontrollgruppe laut Publikation: $100 / 1000$ Patienten = 10%.
- Ereignisdifferenz = $6\% - 10\% = -4\%$ (weniger Ereignisse in der Interventionsgruppe).
- Best case Analyse: Ereignisrate in der Interventionsgruppe unverändert (6%); Ereignisrate in der Kontrollgruppe = $(100 + 50) / 1000 = 150 / 1000 = 15\%$. Ereignisdifferenz = $6\% - 15\% = -9\%$. Eine Änderung der Gesamtaussage (weniger Ereignisse in der Interventionsgruppe) ergibt sich hierdurch nicht.
- Worst case Analyse: Ereignisrate in der Interventionsgruppe = $(60 + 50) / 1000 = 110 / 1000 = 11\%$; Ereignisrate in der Kontrollgruppe unverändert (10%). Ereignisdifferenz = $11\% - 10\% = 1\%$. Hierdurch ergibt sich eine Änderung der Gesamtaussage (mehr Ereignisse in der Interventionsgruppe bei Annahme des worst case).

Die Ergebnisse dieser fiktiven Studie sind damit nicht robust.

Beispiel B

- Randomisierte Patienten: jeweils 1000 in der Interventions- und in der Kontrollgruppe
- Lost to follow up: jeweils 30 Patienten in beiden Behandlungsgruppen.
- Ereignisrate in der Interventionsgruppe laut Publikation: $60 / 970$ Patienten = 6,2% (Patienten „lost to follow up“ wurden in der Publikation bereits aus der Bezugspopulation gestrichen).
- Ereignisrate in der Kontrollgruppe laut Publikation: $100 / 970$ Patienten = 10,3%.
- Ereignisdifferenz = $6,2\% - 10,3\% = -4,1\%$ (weniger Ereignisse in der Interventionsgruppe).

- Best case Analyse: Ereignisrate in der Interventionsgruppe = $60 / (970 + 30) = 60 / 1000$ Patienten = 6% (Anzahl Ereignisse unverändert, aber Bezugspopulation um Patienten „lost to follow up“ erweitert); Ereignisrate in der Kontrollgruppe = $(100 + 30) / (970 + 30) = 130 / 1000 = 13\%$. Ereignisdifferenz = $6\% - 13\% = -7\%$. Eine Änderung der Gesamtaussage (weniger Ereignisse in der Interventionsgruppe) ergibt sich hierdurch nicht.
- Worst case Analyse: Ereignisrate in der Interventionsgruppe = $(60 + 30) / (970 + 30) = 90 / 1000 = 9\%$; Ereignisrate in der Kontrollgruppe = $100 / (970 + 30) = 10\%$. Ereignisdifferenz = $9\% - 10\% = -1\%$. Auch hierdurch ergibt sich keine Änderung der Gesamtaussage (weniger Ereignisse in der Interventionsgruppe).

Die Ergebnisse dieser fiktiven Studie sind damit robust.

Anhang D: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CRP	C-reaktives Protein
DARE	Database of Reviews of Effects
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE	Excerpta Medica Database
FDA	Food and Drug Administration
HDL	High-Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ITT	Intention To Treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-Density Lipoprotein
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
RCT	Randomised Controlled Trial