

# Einsatz von Statinen in der Primärprävention

Ingrid Rosian, Ernest Pichlbauer, Heidi Stürzlinger



**Schriftenreihe**  
**Health Technology Assessment (HTA)**  
**in der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Einsatz von Statinen in der Primärprävention**

---

**Ingrid Rosian, Ernest Pichlbauer, Heidi Stürzlinger**

**Gutachter – extern: Prof. Dr. Joachim Thiery**

**Universitätsklinikum Leipzig, AÖR**

**Institut für Labormedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik**

**Prof. Dr. med. Uwe Fuhr**

**intern: DAHTA@DIMDI**

Der vorliegende HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift gms Health Technology Assessment ([www.egms.de](http://www.egms.de)). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

**Herausgeber:**

**Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information  
(DIMDI)**

**Dr. Alric Rüter**

**Dr. Britta Göhlen**

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Tel.: +49 221 4724-1

Fax: +49 221 4724-444

[dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)

[www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 33

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2006

© DIMDI. Köln, 2006. Alle Rechte vorbehalten.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Gesundheitspolitischer Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>2</b>
2.1	<i>Einleitung.....</i>	2
2.2	<i>Fragestellung.....</i>	2
2.3	<i>Methodik.....</i>	2
2.4	<i>Ergebnisse.....</i>	2
2.5	<i>Diskussion .....</i>	2
2.6	<i>Schlussfolgerung.....</i>	2
<b>3</b>	<b>Kurzfassung.....</b>	<b>3</b>
3.1	<i>Einleitung.....</i>	3
3.2	<i>Fragestellung.....</i>	3
3.3	<i>Medizinische Bewertung.....</i>	3
3.3.1	<i>Methodik- .....</i>	4
3.3.2	<i>Ergebnisse .....</i>	4
3.4	<i>Ökonomische Bewertung.....</i>	4
3.4.1	<i>Methodik .....</i>	5
3.4.2	<i>Ergebnisse .....</i>	5
3.5	<i>Ethische und soziale Aspekte.....</i>	5
3.5.1	<i>Methodik .....</i>	5
3.5.2	<i>Ergebnisse .....</i>	5
3.6	<i>Juristische Aspekte.....</i>	5
3.7	<i>Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse .....</i>	6
3.8	<i>Schlussfolgerungen .....</i>	6
<b>4</b>	<b>Wissenschaftliche Kurzfassung.....</b>	<b>7</b>
4.1	<i>Einleitung.....</i>	7
4.2	<i>Fragestellung.....</i>	7
4.3	<i>Medizinische Bewertung.....</i>	8
4.3.1	<i>Methodik .....</i>	8
4.3.2	<i>Ergebnisse .....</i>	8
4.3.3	<i>Diskussion.....</i>	10
4.4	<i>Ökonomische Bewertung.....</i>	10
4.4.1	<i>Methodik .....</i>	10
4.4.2	<i>Ergebnisse .....</i>	11
4.4.3	<i>Diskussion.....</i>	12
4.5	<i>Ethische und soziale Aspekte.....</i>	12
4.5.1	<i>Methodik .....</i>	12
4.5.2	<i>Ergebnisse .....</i>	12
4.5.3	<i>Diskussion.....</i>	13
4.6	<i>Juristische Aspekte.....</i>	13
4.6.1	<i>Methodik .....</i>	13
4.7	<i>Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse .....</i>	13
4.8	<i>Schlussfolgerung.....</i>	15
<b>5</b>	<b>Hauptdokument.....</b>	<b>16</b>
5.1	<i>Einleitung.....</i>	16
5.2	<i>Fragestellung.....</i>	17
5.3	<i>Medizinische Bewertung.....</i>	17
5.3.1	<i>Methodik .....</i>	17
5.3.1.1	<i>Suchstrategie und Datenquellen.....</i>	17

5.3.1.2	Selektionskriterien .....	18
5.3.1.3	Bewertung der Studienqualität.....	20
5.3.1.4	Datenauswertung und -synthese .....	21
5.3.2	Ergebnisse .....	21
5.3.2.1	Medizinischer Hintergrund .....	21
5.3.2.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	26
5.3.2.2.1	Datenextraction und Ergebnisse.....	26
5.3.2.2.2	Zusammenfassung kardiovaskuläre Erkrankungen .....	33
5.3.2.3	Schlaganfall .....	34
5.3.2.3.1	Datenextraktion und Ergebnisse.....	34
5.3.2.3.2	Zusammenfassung Schlaganfall .....	37
5.3.2.4	Osteoporose .....	37
5.3.2.4.1	Datenextraktion und Ergebnisse.....	38
5.3.2.4.2	Zusammenfassung Osteoporose.....	39
5.3.2.5	Alzheimer-Demenz .....	38
5.3.2.5.1	Datenextraktion und Ergebnisse.....	39
5.3.2.5.2	Zusammenfassung Alzheimer Demenz .....	40
5.3.2.6	Compliance.....	40
5.3.3	Diskussion.....	41
5.4	<i>Ökonomische Bewertung</i> .....	43
5.4.1	Methodik .....	43
5.4.1.1	Suchstrategie und Datenquellen.....	43
5.4.1.2	Selektionskriterien .....	43
5.4.1.3	Datenauswertung und -synthese .....	45
5.4.2	Ergebnisse Ökonomie.....	46
5.4.2.1	Ergebnisse aus der systematischen Literaturübersichtsarbeit.....	46
5.4.2.2	Ergebnisse zum Stellenwert der Statine in Deutschland .....	49
5.4.3	Diskussion.....	51
5.5	<i>Ethische und soziale Aspekte</i> .....	52
5.5.1	Methodik .....	52
5.5.2	Ergebnisse .....	52
5.5.3	Diskussion.....	53
5.6	<i>Juristische Aspekte</i> .....	54
5.7	<i>Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse</i> .....	54
5.8	<i>Schlussfolgerung</i> .....	55
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>57</b>
6.1	<i>Anhang A: Suchstrategie</i> .....	57
6.2	<i>Anhang B: Tabellen zum medizinischen Teil</i> .....	60
6.3	<i>Anhang C: Tabellen zum ökonomischen Teil</i> .....	73
6.4	<i>Abkürzungsverzeichnis</i> .....	80
6.5	<i>Tabellenverzeichnis</i> .....	82
6.6	<i>Abbildungsverzeichnis</i> .....	82
6.7	<i>Glossar</i> .....	83
6.8	<i>Danksagung</i> .....	91
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>92</b>
7.1	<i>Verwendete Literatur</i> .....	92
7.1.1	Allgemein .....	92
7.1.2	Ökonomie.....	92
7.1.3	Medizin.....	94

7.1.4	Ethik.....	101
7.2	<i>Bewertete Literatur</i> .....	101
7.2.1	Ökonomie.....	101
7.2.2	Medizin.....	101
7.3	<i>Ausgeschlossene Literatur</i> .....	104
7.3.1	Ökonomie.....	104
7.3.2	Medizin.....	106

# 1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Herz- und Kreislauferkrankungen zählen in den westlichen Industriestaaten zu den häufigsten Todesursachen. 2002 verstarben in Deutschland 64.218 Menschen an einem akuten Myokardinfarkt; knapp 47 % aller Sterbefälle entfielen auf Erkrankungen des Herzkreislaufsystems; rund 2,8 Millionen Menschen wurden 1999 stationär wegen einer Erkrankung des Herzkreislaufsystems aufgenommen, das sind 17 % aller Krankenhauspatienten<sup>5</sup>.

Der grundlegende präventive Ansatz zur Verhinderung von koronaren Herzkrankheiten (KHK) ist die Minimierung der Risikofaktoren wie Rauchen, erhöhter Blutdruck, Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung, Übergewicht, erhöhter Cholesterinspiegel.

Die Verringerung der Risikofaktoren für KHK kann zum einen durch eine Änderung des Lebensstils, zum anderen medikamentös erzielt werden. Bei den medikamentösen Maßnahmen spielen Statine eine bedeutende Rolle. In der Sekundärprävention ist die Verabreichung von Statinen unumstritten. In der Primärprävention wird ihr Einsatz verstärkt diskutiert. Dabei geht es nicht nur um die Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterinspiegels (LDL-C) und damit um die Reduktion des Risikos einer KHK, auch eine Vielzahl weiterer nicht kardiovaskulärer Erkrankungen wie zum Beispiel Schlaganfall, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus (DM), die Demenz und Osteoporose werden als mögliche Anwendungsgebiete diskutiert. In Deutschland sind derzeit Simvastatin, Pravastin, Fluvastatin, Atorvastatin und Lovastatin am Markt.

Ein wichtiger Schritt zur Entscheidungsfindung über einen möglichen Einsatz von Statinen in der Verhinderung von kardiovaskulären aber auch nicht-kardiovaskulären Erkrankungen ist die fundierte Aufarbeitung des aktuellen Wissensstands zur medizinischen und ökonomischen Bewertung dieser Interventionen.

## **2 Zusammenfassung**

### **2.1 Einleitung**

Während sich der Einsatz von Statinen, die zu den cholesterinsenkenden Medikamenten gehören, in der Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen weitgehend etabliert hat, ist die Diskussion über die Verwendung im Rahmen von primärpräventiven Maßnahmen noch im Gang. Neben ihrer cholesterinsenkenden Eigenschaft werden Statinen auch weitere, so genannte pleiotrope, Effekte nachgesagt. Nicht zuletzt deswegen verspricht man sich auch bei Krankheitsbildern wie z. B. Schlaganfall, Demenz oder Osteoporose Anwendungsmöglichkeiten.

### **2.2 Fragestellung**

Folgende Fragestellungen werden untersucht: Welchen Stellenwert haben Statine in der Primärprävention von kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Erkrankungen? Welche ökonomischen Implikationen lassen sich für die Bundesrepublik Deutschland - insbesondere im Vergleich zu etwaigen bestehenden Präventionsprogrammen - evaluieren? Müssen ethische Überlegungen getroffen werden?

### **2.3 Methodik**

Die systematische Literatursuche im Suchzeitraum 1998 bis 2004 ergab 3.704 Zusammenfassungen. Insgesamt wurden anhand festgelegter Selektionskriterien 43 Texte in die näher bewertete Literatur aufgenommen sowie 167 als Hintergrundliteratur einbezogen.

### **2.4 Ergebnisse**

Die meisten Studien im Rahmen der herkömmlichen Primärpräventionsdefinition beschreiben signifikante Risikoreduktionen bei kardiovaskulären Ereignissen, jedoch keine signifikanten Resultate hinsichtlich der Reduktion der Gesamtsterblichkeit. Bei Schlaganfall, Osteoporose und Demenz zeigt sich ein uneinheitliches Bild. Die Bewertung der Kostenwirksamkeit bei Bevölkerungsgruppen mit einem mittleren bzw. geringen Risiko ist ebenfalls uneinheitlich bzw. fällt negativ aus. Bei Gruppen mit höherem Risiko wird die Therapie überwiegend als kostenwirksam bewertet. Eine grobe Abschätzung der Ausgabenentwicklung für Deutschland im Fall einer Ausweitung des Bezieherkreises (in Deutschland lag keine Kostenwirksamkeitsuntersuchung vor) ergibt für Statine eine Steigerung der Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen von zumindest 50 %.

### **2.5 Diskussion**

Zur genauen Abschätzung des Kostenwirksamkeitsverhältnisses durch den Einsatz von Statinen in der Primärprävention in Deutschland wäre eine Modellrechnung unter Berücksichtigung aller relevanten Parameter sinnvoll. Ein bei primärpräventiven Therapien besonders wichtiger Diskussionspunkt - aus ökonomischer wie auch aus ethischer Sicht - ist darüber hinaus die Compliance. Die in den Studien zu kardiovaskulären Erkrankungen dokumentierte Risikoreduktion kann nur erzielt werden, wenn sich Patienten und Ärzte gleichermaßen an Therapieanweisungen bzw. medizinische Leitlinien, wie z. B. die US-amerikanischen (Adult Treatment Panel (ATP) III), die europäischen (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice), die der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie oder auch die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, halten.

### **2.6 Schlussfolgerung**

Für die (Primär)Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist ein leitlinienkonformer Einsatz zu empfehlen, wobei sichergestellt sein muss, dass diese Leitlinien regelmäßig wissenschaftlich evaluiert werden. Zu Prävention von Schlaganfall, Osteoporose und Demenz können derzeit keine definitiven Aussagen getroffen werden. Dem Problem der Compliance bei Statin- bzw. bei alternativen Therapien muss verstärkt Augenmerk geschenkt werden. Ob der primärpräventive Einsatz von Statinen ökonomisch zu rechtfertigen ist, hängt wesentlich von der Entwicklung der Statinpreise ab.

## 3 Kurzfassung

### 3.1 Einleitung

Koronare Herzkrankheiten (KHK) zählen in den westlichen Ländern zu den häufigsten Todesursachen. 17 % aller Krankenhauspatienten in Deutschland wurden 1999 wegen einer Erkrankung des Herzkreislaufsystems stationär aufgenommen. 2002 starben 64.218 Deutsche an einem akuten Myokardinfarkt.

Präventionsmöglichkeiten gegenüber dieser zivilisationsbedingten Bedrohung bestehen einerseits in einer Änderung des Lebensstils und andererseits in einer medikamentösen Therapie.

Grundsätzlich kann man zwischen Primär- und Sekundär- sowie zwischen spezifischer und unspezifischer Prävention unterscheiden. Primärprävention behandelt Risikofaktoren zu einem Zeitpunkt, an dem noch keine Erkrankung vorliegt und zielt daher auf Vermeidung ab, während Sekundärprävention Krankheitsfolgen bzw. das Wiederauftreten einer Erkrankung zu verhindern sucht. Spezifische Prävention richtet sich zielgenau auf eine streng selektierte Patienten- oder Personengruppe.

Empfohlene Leitlinien (z. B. das US-amerikanische ATP III, die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für KHK sowie die European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) zur Primärprävention von Herzkreislauferkrankungen beschränken sich derzeit auf Maßnahmen, die von den Patienten selbst - in Form von zu verändernden Lebensgewohnheiten - umgesetzt werden müssen. Gelingt diese Lebensstiländerung nicht, empfehlen die Leitlinien als ärztliche Maßnahme unter anderem die Verabreichung cholesterinsenkender Medikamente.

### 3.2 Fragestellung

Das ÖBIG (Österreichische Bundesinstitut für Gesundheitswesen) wurde vom DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) beauftragt, im Rahmen dieses HTA-Berichts folgenden Fragestellungen nachzugehen:

- Welchen Stellenwert haben Statine in der Primärprävention von kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Erkrankungen?
- Welche ökonomischen Implikationen lassen sich für die Bundesrepublik Deutschland - insbesondere im Vergleich zu etwaigen bestehenden Präventionsprogrammen - evaluieren?
- Müssen ethische Überlegungen angestellt werden?

Hinsichtlich des Begriffs Primärprävention ist festzuhalten, dass dieser für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht klar definierbar ist. Hier wurde aus diesem Grund das „Konzept des globalen Risikos“ entwickelt, das unabhängig von der Vorgeschichte des Patienten das individuelle Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung beschreiben kann. Viele der neueren Studien und auch Therapieempfehlungen verwenden - anstelle der herkömmlichen Unterscheidung zwischen Primär- und Sekundärprävention - bereits dieses „Konzept des globalen Risikos“.

Die Definition der nicht-kardiovaskulären Erkrankungen wird für diese Studie auf Schlaganfall, Osteoporose und Alzheimer-Demenz eingeschränkt. Eine mögliche Primärprävention von Diabetes mellitus (DM) mit Hilfe von Statinen wird im vorliegenden Bericht nicht gesondert untersucht.

### 3.3 Medizinische Bewertung

Um bei koronaren Erkrankungen nach medizinischen Regeln medikamentös vorbeugend intervenieren zu können, wurde das „Konzept des globalen Risikos“ entwickelt, das unabhängig von der Vorgeschichte des Patienten (z. B. erlittener Myokardinfarkt) das individuelle Risiko einer Herzkreislauferkrankung beschreiben kann. Dabei werden in der Regel Übergewicht, Bluthochdruck, Störungen im Lipidhaushalt, DM, metabolisches Syndrom, Alter, Geschlecht und eine positive Familienanamnese als Risikofaktoren herangezogen. Andere Risikofaktoren, wie beispielsweise Werte des C-reaktiven Proteins (CRP), finden keine Beachtung. Auch nicht oder nur schwer messbare Risikofaktoren, wie beispielsweise „körperliche Aktivität“, bleiben unberücksichtigt. Die meisten neueren Studien und auch Therapieempfehlungen beziehen sich auf das Risiko, ein so genanntes koronares Ereignis in einer bestimmten Zeit zu erleben. Die Diskussion der Risikomodelle ist Ausdruck des sehr dynamischen Forschungsbereichs „Atherosklerose“, der wegen der hohen Anzahl an betroffenen Personen in nächster Zeit wenig an Dynamik einbüßen wird. Die Arzneimittelkommission der deutschen

Ärzteschaft übernahm in ihren Leitlinien zur Prävention von KHK den PROCAM-Risikoscore. Das Risikoscoresystem schätzt das individuelle Risiko, innerhalb der nächsten zehn Jahre einen Herzinfarkt zu erleiden. Die Risikobestimmung basiert auf den Daten der Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM-) Studie. Neben dem PROCAM-Risikoscore existieren viele weitere Scores, wobei die meist verbreiteten wohl das Framingham-Scoringssystem und der SCORE-Score sein dürften.

### 3.3.1 Methodik

Zur medizinischen Bewertung des Statineinsatzes in der Prävention wurden insgesamt 30 Datenbanken aufgesucht. Resultat der systematischen Literatursuche waren 3.704 Zusammenfassungen für den Suchzeitraum 1998 bis 2004. Die Suchstrategie beinhaltete medizinische, ökonomische sowie ethische und juristische Suchbegriffe.

Unterschiedliche Statinbegriffe wurden mit verschiedenen Suchwörtern für Prävention verbunden, die Suchergebnisse wurden jeweils mit den Krankheitsbildern Schlaganfall, Herz-Kreislaufkrankungen, Alzheimer-Demenz, Osteoporose, Diabetes und Bluthochdruck verknüpft. Die Suchabfrage erfolgte am 25. März 2004.

### 3.3.2 Ergebnisse

Unbestritten besteht ein Zusammenhang zwischen Herz-Kreislaufkrankungen und Blutfettwerten. Die ausgewählten Studien belegen die effektive Verschiebung der Verhältnisse von Blutfettbestandteilen, weg vom „bösen“ LDL-C hin zum „guten“ High-Density-Lipoprotein (HDL) durch die Statinverabreichung. Da Statine neben ihrer LDL-C-senkenden Wirkung so genannte pleiotrope (mehrere Merkmale gleichzeitig beeinflussende) Effekte haben, muss man davon ausgehen, dass „Nebenwirkungen“ auftreten, die zum Teil durchaus erwünscht sein können. Aus solchen „Nebenwirkungen“ resultiert eine Verminderung des Schlaganfallrisikos, wie einige Statinstudien dokumentieren, die ursprünglich zur Erforschung therapeutischer Effekte im Zusammenhang mit Herz-Kreislaufkrankungen konzipiert waren. Grundsätzlich besteht auch zwischen dem Schlaganfall und dem LDL-C-Spiegel ein Zusammenhang, allerdings konnte in den bisherigen Studien nie jener Erfolg nachgewiesen werden, den Statine in der Prävention von KHK aufweisen.

Da die positiven Effekte in der Vorbeugung als erwiesen gelten, ist die leitlinienkonforme Verabreichung zur spezifischen Primärprävention der Herz-Kreislaufkrankungen zu empfehlen. Nach dem heutigen Wissensstand sind Statine als sichere und gut verträgliche Medikamente zu betrachten, sofern bei einer etwaigen Co-Medikation auf die Verstoffwechslung der einzelnen Medikamente geachtet wird.

DM Typ2 ist ein besonderer Risikofaktor für die Entwicklung von KHK. Allgemein sollte ein DM Typ2-Patient als Hochrisikopatient (gleich einem Patienten mit bekannter KHK) behandelt werden und Statine zur Modifikation des Blutlipidprofils einnehmen, wobei jedenfalls davon auszugehen ist, dass selbst bei Statintherapie das KHK-Risiko bei Diabetikern hoch bleibt.

Die Sekundäranalysen zu anderen Studien zeigen bei den Ergebnissen zur Prävention von Osteoporose ein uneinheitliches Bild. Die Empfehlung, Statine in der Primärprävention von Osteoporose einzusetzen, ist nicht möglich.

Beobachtungen großer Patientenpopulationen, die mit Statinen behandelt eine geringere Demenzinzidenz aufwiesen sowie die Erkenntnis, dass Demenz mit dem Fettstoffwechsel zusammenhängt, führten zu dem Schluss, Statine erfolgreich in der Demenzprävention einsetzen zu können. Ein direkter Beweis der Wirkung von Statinen auf den Krankheitsverlauf der Demenz ist bisher allerdings nicht gelungen.

## 3.4 Ökonomische Bewertung

Die wichtigsten Ergebnisparameter von Kostenwirksamkeitsanalysen werden vergleichend gegenübergestellt. Das sind die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr bzw. Life-year-gained (LYG), wobei es sich beim Begriff „gewonnene Lebensjahre“ um jene Anzahl an Jahren handelt, die die Behandlungs- im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo) im Durchschnitt länger lebt. Der Parameter Kosten pro qualitätsbereinigtes Lebensjahr bzw. Quality Adjusted Life Year (QALY) berücksichtigt auch die Qualität der hinzugewonnenen Lebensjahre.

### **3.4.1 Methodik**

Es wurden die verschiedenen Statin-, Präventions- und Krankheitsbegriffe mit ökonomischen Begriffen (z. B. Kostenwirksamkeit, Kostennutzen, Ökonomie, Evaluation) verknüpft. Die Suche erfolgte in der DIMDI-Superbase und der Cochrane Library. Die Suche in der Cochrane Library war bewusst allgemeiner gefasst als in der DIMDI-Superbase, da HTA-Berichte nicht so stark verschlagwortet sind und deshalb hier eine eher allgemeine Suchstrategie angewendet wird. Nach etlichen Selektionsschritten fanden elf Studien Eingang in die Bewertung, 26 Studien wurden als Hintergrundliteratur herangezogen

### **3.4.2 Ergebnisse**

Die ökonomischen Evaluationen betreffen die Vereinigten Staaten von Amerika, die Niederlande, Großbritannien, Belgien und Kanada. In der Berechnung des Kostenwirksamkeitsverhältnisses waren in den jeweiligen Studien unterschiedliche Faktoren einbezogen.

Die Ergebnisse zur Kostenwirksamkeit der Statine zeigen ein heterogenes Bild. Die Bandbreite der publizierten Kostenwirksamkeit pro LYG in der Primärprävention reicht von rund € 7.800 (für das günstigste Präparat in Großbritannien) bis rund € 51.000 (auf Basis einer Studie mit einer geringeren medizinischen Effektivität ermittelt für die Niederlande). Einigkeit herrscht insofern als die Kostenwirksamkeit bei höheren Risikogruppen gegeben ist. Bei Bevölkerungsgruppen mit einem geringeren Risiko eines koronaren Ereignisses sind die Ergebnisse zur Kostenwirksamkeit inhomogen und zeigen eine größere Bandbreite. Für Deutschland lag keine Kostenwirksamkeitsuntersuchung vor.

Deshalb wurde versucht, eine grobe Abschätzung der Ausgabenentwicklung der gesetzlichen Krankenversicherung durch eine allfällige Ausweitung des Bezieherkreises von Statinen auf Niedrigrisikogruppen abzuschätzen. Derzeit ist von jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von € 460 auszugehen. Unter der Annahme der Ausweitung des Bezieherkreises auf Bevölkerungsgruppen mit einem jährlichen Risiko eines koronaren Ereignisses zwischen 1 und 3 % käme es - unter Zugrundelegung der derzeitigen Statinpreise - zu einer Erhöhung des jährlichen Arzneimittelbudgets der Krankenkasse für Statine zwischen rund 50 und 80 % bzw. zu „Mehrkosten“ von rund € 700 Millionen bis € 1,1 Milliarden. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass die Preise der Statine in den nächsten Jahren deutlich sinken werden. Zur genauen Abschätzung des Kostenwirksamkeitsverhältnisses durch den Einsatz von Statinen in der Primärprävention in Deutschland wäre eine Modellrechnung unter Berücksichtigung aller relevanten Parameter sinnvoll.

In Deutschland bestehen zwischen Krankenkassen und Ärzteschaft keine Leitlinien für den Einsatz von Statinen, folglich gibt es auch keine ausreichende Dokumentation zum Statinverbrauch, ebenso wenig zu den Kosten, differenziert nach Primär- und Sekundärprävention.

## **3.5 Ethische und soziale Aspekte**

### **3.5.1 Methodik**

Die Literatursuche erfolgte mit den Begriffen „ethic“ und „ethisch“ und ergab lediglich einen relevanten Artikel. In der Diskussion werden daher die Überlegungen und Schlussfolgerungen des Autorenteam zusammengefasst.

### **3.5.2 Ergebnisse**

Im gefundenen Artikel werden die mangelnde Umsetzung medizinischer Leitlinien in der täglichen Praxis und das Dilemma problematisiert, in das Ärzte mit ihrer ethischen Verpflichtung, einerseits bestmöglich für das Wohl des Patienten zu sorgen, und andererseits Kosten einsparen zu müssen, geraten.

## **3.6 Juristische Aspekte**

Über die Literatursuche konnten keine einzuschließenden Volltexte identifiziert werden, die juristische Aspekte beleuchten, auch gilt die Fragestellung dieses HTA-Berichts schwerpunktmäßig der medizinischen und ökonomischen Bewertung. Grundsätzlich zu nennen wären z. B. die Frage der Kostenübernahme einer (primärpräventiven) Statintherapie durch die gesetzliche Krankenversicherung, oder etwa die Frage, ob das Unterlassen einer als wirksam erkannten Primärprävention mit Statinen im Einzelfall als ärztlicher Kunstfehler zu werten ist.

### 3.7 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Statine haben sich unter Versuchsbedingungen als ausgesprochen nützliche Medikamente sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention von KHK erwiesen. Der erfolgreiche Einsatz von Statinen, im Sinn der Realisierung der in den Studien aufgezeigten Präventionspotentiale, in der Primärprävention von KHK ist aber nur dann gegeben, wenn in der Praxis die gleiche Compliance angestrebt und erreicht wird, die in den randomisierten und kontrollierten Studien besteht. Compliance („Leitlinien- und Therapietreue“ von Seiten der Ärzte wie auch der Patienten) ist eine unabdingbare Voraussetzung für das Gelingen einer primärpräventiven Intervention.

Es fehlen aktuelle Studien mit relevanten Alternativen zur Statintherapie, etwa Berechnungen von Kosten pro LYG aufgrund einer medikamentösen Therapie verglichen mit einer Therapie, die Beratung / Aufklärung und Ernährungsumstellung beinhaltet. Die analysierten Studien liefern nicht ausreichend Informations- und Datengrundlagen, um ihre Ergebnisse verallgemeinern zu können. Um die Kostenwirksamkeit des Statineinsatzes in der Primärprävention für Deutschland genau abschätzen zu können, wäre ein eigenes ökonomisches Modell unter Zugrundelegung der aktuellen Preise der Statine und validen epidemiologischen und ökonomischen Daten sinnvoll.

Insgesamt rücken drei Punkte zur ethischen Betrachtung in den Vordergrund: Für welche Patientengruppen sollen Statine empfohlen werden? Wie weit stehen Ärzte in einem Entscheidungsdilemma zwischen dem „Wohl der Patienten“ und der „Kostenminimierung“? Muss mangelnde Compliance als systemimmanent hingenommen werden? Patienten, die erblich bedingt keine Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen mitbringen, könnten durch entsprechende Lebens- und Verhaltensweisen auf *lipidsenkende* Medikation verzichten. Die Beeinflussung von Fettleibigkeit und Bewegungsmangel stellt gegenüber einer Statintherapie eine deutlich kostengünstigere Prävention bzw. Therapie der „Hochrisikofaktoren“ metabolisches Syndrom und DM dar. Sind Statine daher Lebensstilmedikamente? Berücksichtigt man, dass alle genannten Risikofaktoren gehäuft in sozial benachteiligten Schichten auftreten und Verhaltensmodifikationen in den seltensten Fällen nachhaltige Erfolge zeitigen, erhält die Frage der Patientenauswahl für die Statintherapie eine gesellschaftspolitische Dimension.

Die Kostennutzenabwägung einer Statintherapie obliegt nach wie vor dem verschreibenden Arzt, der im Spannungsfeld von ökonomischen Zwängen und hippokratischem Eid agieren muss.

Primärpräventionspatienten in Statinbehandlung befinden sich in einer Langzeittherapie. Hier gilt es zu überlegen, ob einer verhältnismäßig „gesunden“ Person eine medikamentöse Langzeittherapie zugemutet werden soll (auch mit Hinblick auf das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen) bzw. wie sehr diese Therapie vom Patienten akzeptiert wird. Compliance ist gleichwohl ein Problem von Menschen, die ständig Medikamente einnehmen und solchen, die ihre Ess- und Bewegungsmuster langfristig ändern müssen.

Folgeerkrankungen der Atherosklerose aufgrund niedriger Compliance können zu hohen Kosten führen und zu einem Einsatz von Statinen als sekundärpräventive Maßnahme.

### 3.8 Schlussfolgerungen

Da die positiven Effekte auf KHK als bewiesen gelten, ist nach heutigem Erkenntnisstand eine den Leitlinien entsprechende Anwendung von Statinen zur spezifischen KHK-Primärprävention zu empfehlen.

Die Primärprävention von Schlaganfall mithilfe von Statinen ist aktuell nicht ableitbar. Ebenso wenig ist eine Empfehlung für die Statintherapie in der Primärprävention der Alzheimer-Demenz und der Osteoporose möglich.

Von Bedeutung ist die Compliance aller beteiligten Akteure im Gesundheitswesen. Um „wilde“ Verschreibungspraktiken zu minimieren und den Einsatz von Statinen weitestgehend erfolgreich zu gestalten, muss ein systematischer Zugang gewählt werden. Dabei ist besonders wichtig, dass die „richtige“ (Risiko)Person auch die adäquate Medikation / Therapie bekommt.

Aus ökonomischer Sicht zeigen die publizierten Kosteneffektivitätsanalysen ein heterogenes Bild. Die starke Bandbreite an unterschiedlichen Annahmen und methodischen Ansätzen und nationale Besonderheiten schränken die Vergleichbarkeit sehr ein. Zur genauen Abschätzung des Kostenwirksamkeitsverhältnisses beim Einsatz von Statinen in der Primärprävention in Deutschland wäre eine Modellrechnung unter Berücksichtigung der relevanten Parameter sinnvoll. Aus ökonomischer Sicht scheint jedenfalls eine Überprüfung des zielgerichteten Einsatzes von Statinen vor einer Ausweitung des Bezieherkreises vorrangig zu sein.

## 4 Wissenschaftliche Kurzfassung

### 4.1 Einleitung

Epidemiologische Studien belegen den Zusammenhang zwischen Blutfettspiegel bzw. -profil (d. h. die Zusammensetzung des Blutfettes aus LDL-C, HDL, Triglyceriden und anderen Blutfetten) und kardiovaskulärem Risiko. Überlegungen, zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen den Blutfettspiegel bzw. das -profil zu beeinflussen, sind daher gerechtfertigt.

Während der Einsatz von cholesterinsenkenden Medikamenten in der Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen inzwischen etabliert ist, ist die Diskussion über einen Einsatz in der Primärprävention noch nicht abgeschlossen. Internationale Behandlungsleitlinien empfehlen für die Primärprävention an erster Stelle die Umsetzung von Lebensstiländerungen (Einstellung des Tabakkonsums, Veränderung der Ernährungsgewohnheiten, Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Betätigung) und ergänzend, wenn die vorgeschriebenen Ziele bezüglich der Senkung des Cholesterinspiegels (eigentlich des LDL-C-Spiegels) nicht erreicht werden, cholesterinsenkende Medikamente.

Statine gehören zu den cholesterinsenkenden Medikamenten. Ihre Wirksamkeit wurde in groß angelegten Studien dargelegt. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Wirksamkeit der Statine nicht ausschließlich auf ihre cholesterinsenkende Eigenschaft zurückgeführt werden konnte. In weiteren Untersuchungen wurden die so genannten pleiotropen Effekte entdeckt, die möglicherweise auf die Cholesterinsynthese-hemmende Wirkung der Statine im Fettstoffwechsel zurückzuführen sind. Aus diesem Grund werden Statine neben ihrer Rolle bei vaskuläratherosklerotisch bedingten Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall) auch mit nicht-vaskulären Erkrankungen, wie beispielsweise der Osteoporose oder der Alzheimer-Demenz in Verbindung gebracht.

Die wichtigste Rolle der Statine in der Prävention und Therapie ist jedoch bei den vaskulären Erkrankungen zu suchen. Erhöhte Cholesterinwerte bzw. ein zugunsten des LDL-C verschobenes „Blutfettprofil“ werden als eine der wichtigsten Ursachen für die Atherosklerose betrachtet, die wiederum die Ursache für Schlaganfall und kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Beide Krankheiten werden, zusammen mit den demographischen Veränderungen in den nächsten 15 Jahren, die Gesundheitssysteme der westlichen Welt vor große finanzielle Herausforderungen stellen. Angesichts der seit vielen Jahren in allen europäischen Ländern höchst angespannten finanziellen Situation der öffentlichen Gesundheitssysteme stellt sich natürlich neben der medizinischen auch die ökonomische Frage: Inwieweit ist der Einsatz von Statinen in der Primärprävention finanzierbar?

### 4.2 Fragestellung

Das ÖBIG (Österreichische Bundesinstitut für Gesundheitswesen) wurde vom DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) beauftragt, im Rahmen dieses HTA-Berichts folgenden Fragestellungen nachzugehen:

- Welchen Stellenwert haben Statine in der Primärprävention von kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Erkrankungen?
- Welche ökonomischen Implikationen lassen sich für die Bundesrepublik Deutschland - insbesondere im Vergleich zu etwaigen bestehenden Präventionsprogrammen - evaluieren?
- Müssen ethische Überlegungen angestellt werden?

Zur Beantwortung dieser Fragen sind eine Abgrenzung zwischen Primär- und Sekundärprävention und implizit eine Klarstellung der einbezogenen Krankheitsbilder erforderlich.

#### *Kardiovaskuläre Erkrankungen:*

Die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist nicht klar definierbar. Daher wurde das „Konzept des globalen Risikos“ entwickelt, das unabhängig von der Vorgeschichte des Patienten das individuelle Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung beschreiben kann. Als Risikofaktoren werden Übergewicht, Bluthochdruck, Störungen im Lipidhaushalt, Diabetes Mellitus (DM), metabolisches Syndrom, Alter, Geschlecht und eine positive Familienanamnese genannt. Andere Risikofaktoren, wie beispielsweise Werte des C-reaktiven Proteins (CRP), oder schwer messbare Risikofaktoren, wie beispielsweise „körperliche Aktivität“, bleiben unberücksichtigt. Viele der neueren Studien und auch Therapieempfehlungen verwenden - anstelle der herkömmlichen Unterscheidung zwischen Primär- und Sekundärprävention - bereits dieses „Konzept des globalen Risikos“.

#### *Nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen:*

Die Definition der nicht-kardiovaskulären Erkrankungen wird für diese Studie auf Schlaganfall, Osteoporose und Alzheimer-Demenz eingeschränkt. Eine mögliche Primärprävention von DM mit Hilfe von Statinen wird im vorliegenden Bericht nicht gesondert untersucht.

### **4.3 Medizinische Bewertung**

#### **4.3.1 Methodik**

Die Suchstrategie (vgl. auch „Anhang A: Suchstrategie“) erfolgte mit medizinischen und ökonomischen sowie ethischen und juristischen Suchwörtern. Gesucht wurde in insgesamt 30 Datenbanken.

Die Suche ergab insgesamt 3.704 Zusammenfassungen. Verwendet wurden deutsche und englische Begriffe. Der Suchzeitraum umfasste die Jahre 1998 bis 2004. Die Suchabfrage erfolgte am 25. März 2004. Parallel zur Datenbanksuche wurden eine Internetrecherche durchgeführt und zudem zwei relevante Studien, die außerhalb des Suchzeitraums lagen, einbezogen.

Für die medizinische Bewertung wurden insgesamt 26 Studien (zuzüglich etwaiger Vor- oder Folgepublikationen) und 89 Hintergrundarbeiten eingeschlossen.

#### **4.3.2 Ergebnisse**

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine sich „epidemisch“ ausbreitende „Zivilisationserkrankung“, deren Beherrschung maßgeblich von der Einführung geeigneter Präventionsmaßnahmen abhängt. Der Zusammenhang zwischen KHK und Blutlipiden ist als gegeben anzuerkennen. Zudem ist die Beeinflussung des Lipidprofils im Sinn einer Senkung des LDL-C und einer Verschiebung zu Gunsten des HDL zur relativen Risikoreduktion (RRR) der KHK effektiv.

Unter den 26 Studien fanden sich vier systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen und sechs Primärstudien zur Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen mit Hilfe von Statinen. Zwei der sechs Übersichtsarbeiten beziehen sich in der Fragestellung *ausschließlich* auf Primärprävention, die restlichen Arbeiten schließen in die Fragestellung sowohl Primär- als auch Sekundärprävention mit ein. Bei den Primärstudien befinden sich vier randomisierte kontrollierte Studien, die (nahezu) ausschließlich die Primärprävention behandeln sowie zwei randomisierte kontrollierte Studien, die sowohl Primär- als auch Sekundärprävention einschließen. Der Einsatz von Statinen unter Versuchsbedingungen ist als geeignete Präventionsmaßnahme dargestellt, unabhängig von der Diskussion über den endgültigen LDL-C- oder HDL-Wert. Die Diskussion über das „globale Risikomodell“ ist als noch nicht abgeschlossen zu bewerten, insbesondere in Bezug auf DM Typ 2, Alter und Geschlecht. Die Effektivität der Statine bei der LDL-C-Senkung ist in den Studien unbestritten und über die meisten Studien konstant. Da Statine neben ihrer LDL-C-senkenden Wirkung pleiotrope Effekte zeigen, ist bei einer breiten Anwendung davon auszugehen, dass sich sehr viele „Nebenwirkungen“ zeigen werden, die sowohl erwünscht als auch unerwünscht sein können. Grundsätzlich ist jedoch von einer sehr guten Verträglichkeit und Sicherheit auszugehen.

Da die positiven Effekte auf die KHK als bewiesen gelten, ist nach heutigem Erkenntnisstand der leitlinienbasierte Einsatz (zum Beispiel entsprechend der European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice<sup>1</sup>) zur spezifischen Primärprävention der KHK zu empfehlen. Da ein Ende der Diskussion über ein valides, allumfassendes Risikomodell in nächster Zeit nicht zu erwarten ist, sollen die nationalen Empfehlungen, sofern sie regelmäßig dem Stand der Forschung angepasst werden, als gültiges Risikomodell (in Deutschland beispielsweise der PROCAM-Risikoscore, oder aber andere weit verbreitete Scores wie das Framingham-Scoringssystem und der SCORE-Score) akzeptiert werden.

In einigen großen Statinstudien, die eigentlich auf die Sekundärprävention der KHK ausgelegt waren, wurde festgestellt, dass Statine auch das Schlaganfallrisiko senken, wobei dafür wahrscheinlich pleiotrope Wirkungen verantwortlich sein dürften. Da der Schlaganfall, und hier insbesondere der nicht tödlich-ischämische, aufgrund demographischer Veränderungen eine bedeutende Erkrankung ist, sind Präventionsstrategien zu untersuchen.

Diesem Bereich fielen sechs Übersichtsarbeiten / Metaanalysen, sowie eine Primärstudie zu. Grundsätzlich scheint auch beim Schlaganfall eine direkte Assoziation mit dem Cholesterinspiegel und atherosklerotischen Veränderungen vorzuliegen, jedoch ist bei allen Studien nie jene RRR nachgewiesen worden, die Statine in der KHK-Prävention aufweisen. Analog zu den KHK-Ergebnissen ist die

RRR größer, je höher das Patientenrisiko ist, wobei bei der Schlaganfallprävention längere Behandlungszeiträume zu erwarten sind. Gründe für den „geringeren“ Erfolg wurden daher in der kurzen Untersuchungszeit der Studien gesehen. Auf Grund des Alters der Patienten, die einen Schlaganfall, insbesondere einen atherosklerotisch bedingten, nicht-tödlichen, erleiden, sind auch in Zukunft aussagekräftige Langzeitstudien nicht zu erwarten. Eine Entscheidung zur Anwendung von Statinen in der Schlaganfallprimärprävention kann daher nur bedingt evidenzbasiert sein.

Da im Bezug auf das Alter gezeigt werden konnte, dass auch betagte Patienten von Statintherapien profitieren, könnte es zu einer Ausweitung der behandelten Patientengruppe kommen. In diesem Fall sind, wichtige Erkenntnisse in Bezug auf die Schlaganfallhäufigkeit unter Statintherapie zu erwarten, die dann zu randomisierten kontrollierten Studien einerseits und Therapieempfehlungen andererseits führen können. Aktuell ist jedoch eine Empfehlung, Statine in der Schlaganfallprimärprävention einzusetzen, nicht abzuleiten.

Zur Frage der Prävention von Osteoporose durch Statine verblieben nach Durchsicht der Volltexte anhand der Selektionskriterien zwei systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen und eine Primärstudie. Diese Beobachtungen bzw. Sekundäranalysen zu anderen Studien zeigen ein sehr inhomogenes Bild bei den Ergebnissen zur Prävention von Osteoporose. Zwar kann es möglich sein, dass Statine Osteoporose verhindern oder verlangsamen, um endgültige Aussagen zu treffen, die in allgemeine Therapieempfehlungen münden, sind jedoch randomisierte kontrollierte Studien unbedingt erforderlich.

Die Empfehlung, Statine in der Primärprävention von Osteoporose einzusetzen, ist nicht möglich.

Der Schluss, dass Statine in der Prävention von Demenz einzusetzen wären, resultiert aus Beobachtungen großer Patientengruppen (zur Alzheimer-Demenz verblieben nach Durchsicht der Volltexte anhand der Selektionskriterien drei systematische Übersichtsarbeiten / Metaanalysen und vier Primärstudien), die mit Statinen behandelt, eine geringere Demenzzinzidenz aufwiesen und der labormedizinischen Erkenntnis, dass Demenz mit dem Fettstoffwechsel zusammenhängt. Ein direkter Beweis der Wirkung von Statinen auf den Krankheitsverlauf der Demenz ist bisher nicht gelungen. Die beobachtete Risikoreduktion dürfte zudem nicht mit der lipidsenkenden Eigenschaft der Statine zusammenhängen, sondern auf pleiotrope Effekte zurückzuführen sein. Bestätigt wird diese Theorie auch dadurch, dass andere cholesterinsenkende Therapien zu keiner Risikoreduktion führten.

Um endgültige Aussagen für die Verwendung von Statinen in der Demenztherapie oder -prävention zu treffen, sind randomisierte kontrollierte Studien unbedingt erforderlich.

Wenn man die in den Studien dargelegten Potenziale in der Prävention der KHK oder des Schlaganfalls ausschöpfen will, dann muss man auch in der Praxis jene Compliance erzielen, die in den randomisierten und kontrollierten Studien erreicht wird. Groß angelegte Primär- und Sekundärpräventionsstudien erzielen bei den Patienten eine etwa 80 %ige Compliance, die beteiligten Ärzte halten sich an die entsprechenden Protokolle und das finanzierende Pharmaunternehmen hat Interesse an einer effizienten und aussagekräftigen Umsetzung der kostspieligen Studien. Die Umsetzung dieser Compliance fehlt in der täglichen Praxis. Die Versorgung der Patienten erfolgt selbst dann oft nicht leitlinienbasiert, wenn Behandlungsleitlinien, wie beispielsweise in der Sekundärprävention, klar und unbestritten sind. Die in Studien evaluierten und vorausgesagten Erfolge können aber nur dann erzielt werden, wenn die Leitlinien in der praktischen Arbeit umgesetzt werden.

Statine haben sich unter Versuchsbedingungen als ausgesprochen nützliche Medikamente in der Primär- und Sekundärprävention von KHK erwiesen. Nach dem heutigen Wissensstand sind Statine jedoch erst als sichere und gut verträgliche Medikamente zu betrachten, wenn bei einer etwaigen Co-Medikation auf die Verstoffwechselungswege der einzelnen Medikamente geachtet wird. Vom medizinischen Standpunkt kann daher zusammenfassend gesagt werden, dass, unter Versuchsbedingungen die aktuelle Risiko-Nutzen-Relation deutlich zu Gunsten des Nutzens ausfällt, selbst wenn aktuell Präventionspotenziale in Bereichen wie Schlaganfall oder Demenz als nicht bewiesen anerkannt werden können.

### 4.3.3 Diskussion

Die Realsituation der Versorgung mit Statinen in vielen Ländern dieser Welt muss als alles andere als leitlinienkonform beschrieben werden. Werden Behandlungsleitlinien nicht eingehalten, wird die Frage der Risiko-Nutzen-Relation brisant. Wenn man die in den Studien dargelegten Potenziale realisieren will, dann muss man auch in der Praxis jene Compliance erreichen, die in den Studien existiert. Damit genügt es nicht, nur den Empfängerkreis zu vergrößern, sondern es muss beim Einsatz von Statinen in der Primärprävention auch die Zielgenauigkeit deutlich erhöht werden.

Es ist notwendig einen systematischen Zugang zu wählen, der sich am Patientenweg orientiert: Screening, Therapie, Erinnerungssysteme, transparente Ergebnisdokumentation. Für jeden dieser Schritte muss im Gesundheitssystem ein entsprechendes Anreizsystem für Patienten und Ärzte implementiert werden.

Für den Einsatz von Statinen werden die „Treat to Target“-Strategie und die „Fire and Forget“-Strategie diskutiert. Aktuell dürfte der größere Nutzen, nicht zuletzt auch wegen der teilweise noch nicht endgültig geklärten pleiotropen Effekte, mit der „Fire and Forget“-Strategie zu erwarten sein. Das bedeutet jedoch, dass das potentere Statin (also jenes Statin, das bei einmaliger Tabletteneinnahme die größte LDL-C-Senkung erzielen kann) dem weniger potenten vorzuziehen ist.

Grundsätzlich sind nur dann Erfolge einer Primärprävention zu erwarten, wenn das Gesundheitssystem, der Arzt und vor allem der Patient bereit sind, die „Regeln“ der Leitlinien zu unterstützen und zu befolgen.

## 4.4 Ökonomische Bewertung

### 4.4.1 Methodik

Es wurden die verschiedenen Statin-, Präventions- und Krankheitsbegriffe mit den ökonomischen Begriffen wie Kostenwirksamkeit, Kostennutzen, Ökonomie, Evaluation verknüpft. Sowohl englische als auch deutsche Suchbegriffe fanden Verwendung. Die Suche erfolgt in Datenbanken der DIMDI-Superbase und der Cochrane Library. Die Datenbanken der Cochrane Library (NHS-CRD-DARE, NHS EED und NHS-CRD-HTA) enthalten vor allem Publikationen zu ökonomischen Fragestellungen. Der Suchzeitraum umfasste die Jahre 1998 bis 2004.

Die Suchbegriffe in der Cochrane Library waren bewusst allgemeiner gefasst als in der DIMDI-Superbase, da HTA-Berichte und Übersichtsarbeiten nicht so stark verschlagwortet sind und deshalb hier eine eher allgemeine Suchstrategie angewendet wird. Es wurden insgesamt 250 Zusammenfassungen identifiziert. Die weiteren Selektionskriterien waren: Ökonomische Untersuchungen zur Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen mit Statinen im Vergleich zu nicht-medikamentösen Therapien (wie z. B. Lebensstiländerungen, Raucherentwöhnung, Diät) oder anderen medikamentösen Therapien (z. B. Aspirin) oder keine Therapie.

Ausgeschlossen wurden ökonomische Untersuchungen, die ausschließlich einen Vergleich innerhalb der Statine vornehmen.

Eingeschlossen sind in erster Linie ökonomische Studien, denen klinische Endpunkte als Ergebnisparameter (wie verhinderte Herzinfarkte / Schlaganfälle, Todesfälle infolge Herzinfarkt / Schlaganfall) zugrunde liegen.

Eingeschlossen wurden ökonomische Studien, die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr (Life-year gained) oder Kosten pro „qualitätsadjustiertes“ Lebensjahr (Quality-adjusted life year) ausweisen.

An Studiendesigns kamen Kostenwirksamkeitsanalysen, Kostennutzenanalysen, ökonomische Untersuchungen basierend auf Modellrechnungen sowie ökonomische Untersuchungen basierend auf Ergebnissen klinischer Studien in die Auswahl.

Nach dem ersten Selektionsschritt entsprechend obiger Kriterien verblieben 19 Studien für eine nähere Bewertung. Diese Studien wurden in einem zweiten Schritt einer qualitativen Bewertung unterzogen und letztlich blieben sieben Studien für die engere Bewertung. Die ökonomischen Ergebnisse der zur Bewertung eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich der Zielsetzung der Studie, des Studiendesigns, der Angaben zur Methodik, der Kosten, der Ergebnisse und Schlussfolgerungen in tabellarischer Form systematisch aufbereitet. Die Hauptergebnisse der analysierten Kostenwirksamkeitsanalysen wurden vergleichend gegenübergestellt und bewertet.

#### 4.4.2 Ergebnisse

Die Auswertung der Ergebnisse der publizierten Studien ergab für die Primärprävention ein Kostenwirksamkeitsverhältnis pro LYG zwischen € 7.804 (für das günstigste Statinpräparat in Großbritannien) bis zu € 51.400 (das Ergebnis einer niederländischen Untersuchung basierend auf klinischen Studien). Hingegen liegen Ergebnisse zur inkrementellen Kostenwirksamkeit pro LYG bezogen auf sekundärpräventive Maßnahmen bei allen Untersuchungen deutlich unter denen der Primärprävention. Die Bandbreite beläuft sich zwischen € 5.492 (das günstigste Statinpräparat in Großbritannien) und € 9.970 (Niederlande). Das Kostenwirksamkeitsverhältnis pro QALY bei dem die Lebensqualität mitberücksichtigt wird, kommt zu weitaus höheren Werten. Als „optimales“ Alter in Bezug auf die Kostenwirksamkeit einer gezielten Statintherapie identifizierten die Autoren unterschiedliche Altersgruppen: Ebrahim et al.<sup>177</sup> Menschen über 55, Blake et al.<sup>174</sup> die über 65-Jährigen und Hoerger et al.<sup>179</sup> die Altersgruppe zwischen 45 und 84 Jahren. Eine systematische Übersichtsarbeit (Franco et al.<sup>178</sup>) kam zu folgenden Ergebnissen: Die Statintherapie ist günstig, mit Kosten von unter € 17.685 pro LYG für hohe Risikogruppen, das sind jene mit einem 4 %igen jährlichen Risiko eines koronaren Ereignisses (Sekundärprävention), die Statintherapie ist teuer mit mehr als € 35.370 pro LYG für niedrige Risiken (< 1 %) eines kardiovaskulären Ereignisses. Hohe Varianzen und Widersprüchlichkeiten ergab es bei den mittleren Risiken, also jene mit einem 1 bis 4 %igen jährlichen Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses. Das Kostenwirksamkeitsverhältnis hängt von den Arzneimittelkosten, der Effektivität der Therapie, der Altersstruktur, dem Geschlecht und den Risikofaktoren der eingeschlossenen Bevölkerung ab.

Für Deutschland lag keine Kostenwirksamkeits- oder Kostennutzenrechnung vor.

Bezüglich des Stellenwerts der Statine in der Primärprävention in Deutschland ist festzuhalten, dass Daten über den Verbrauch oder Kosten von Statinen differenziert nach Primär- und Sekundärprävention nicht vorliegen. Es gibt auch keine verbindlichen Leitlinien zwischen Kassenärzten und Krankenkassen zur Verordnung von Statinen. 2002 wurden in Deutschland zwölf Millionen Arzneimittel der Gruppe der Lipidsenker mit einem Umsatz von € 1,3 Milliarden zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet. Dies entspricht einem Anteil von 1,6 % an den Gesamtverordnungen bzw. 5,6 % an den Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung. Innerhalb der Gruppe der Lipidsenker entfallen rund 96 % aller Verordnungen auf die Gruppe der Statine, führend innerhalb der Gruppe ist die Wirksubstanz Atorvastatin. Der Verbrauch an Statinen verfünffachte sich zwischen 1993 und 2002. Es zeigt sich im EU-Ländervergleich, dass der Verbrauch von Statinen in Deutschland in etwa im Mittelfeld liegt, bei den Kosten je Tagesdosis mit € 1,26 liegt Deutschland hingegen nach Dänemark an der zweiten Stelle.

Mit dem in den Krankenkassen ausgewiesenen Verbrauch an Statinen können täglich 2,7 Millionen Patienten bzw. ein Anteil von 3,8 % aller Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung behandelt werden. US-amerikanische Studien gehen von einer Prävalenz einer KHK von etwa 4 % aus, woraus sich auf Deutschland umgelegt eine Anzahl von zirka 2,8 Millionen Patienten mit KHK berechnen lässt, die für sekundärpräventive Therapiemaßnahmen in Frage kommen. Demnach müssten theoretisch derzeit 97 % aller Patienten mit einer KHK versorgt sein; wenngleich nicht bekannt ist, welche Patientengruppen die Statine verordnet bekommen.

Für eine Grobabschätzung, was es für die öffentlichen Arzneimittelkosten bedeutet, wenn der Bezieherkreis von Statinen auf die Gruppe der Primärprävention ausgedehnt wird, wurde eine einfache Modellrechnung vorgenommen. Die jährlichen durchschnittlichen Arzneimittelkosten pro Patient für Deutschland wurden mit € 460 errechnet (die durchschnittlichen Kosten pro Tagesdosis betragen € 1,26). Unter Annahme eines jährlichen Risikos eines koronaren Ereignisses zwischen 1 und 3 % sowie in Anlehnung der nach dem Procam-Risiko-Modell ermittelten Prävalenzdaten zwischen 7,5 und 11,5 % für die Altersgruppe der 35- bis 65-jährigen lassen sich zusätzliche jährliche Arzneimittelkosten für Statine zwischen rund € 700 Millionen und rund € 1,1 Milliarden abschätzen. Unter der Annahme der gegenwärtigen Arzneimittelpreise und einer Ausdehnung des Bezieherkreises auf 7,5 % bedeutet dies eine Steigerung der Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung für Statine um etwas über 50 %. Bei Ausweitung des Bezieherkreises auf 11,5 % entspricht das einer Steigerung von rund 80 % der Ausgaben für Statine.

Bei zu erwartenden sinkenden Preisen für Arzneimittel der Statingruppe ist zukünftig von einem geringeren Kostenaufwand auszugehen, beispielsweise sind die jährlichen durchschnittlichen Arzneimittelkosten in der Gruppe der Statine in den Niederlanden um ein Drittel günstiger.

#### **4.4.3 Diskussion**

Die Ergebnisse der Studien zur Kostenwirksamkeit der Statine in der Primärprävention sind heterogen. Die Bandbreite der ermittelten Kostenwirksamkeit pro LYG reicht von rund € 7.800 bis € 51.400. Als mögliche Erklärungsgründe für die große Bandbreite können das Preisniveau der Arzneimittel, die unterschiedlichen Kostenarten, die in den Studien eingeschlossen waren, unterschiedliche Gesundheitssysteme, verschiedene Risikogruppen und die medizinische Effektivität der Statine vermutet werden.

Leider liegt keine aktuelle Studie, die alle relevanten Alternativen einer Statintherapie zum Beispiel nicht-medikamentöse Therapien (Beratung / Aufklärung / Diät) betrachtet, vor. Auch die Compliance spielt bei der Ermittlung der Kosteneffektivität eine große Rolle. Die Compliance in klinischen Studien ist meist höher als in der täglichen Praxis, mangelnde Compliance erhöht die tatsächlichen Kosten pro LYG. Aus ökonomischer Sicht kristallisierte sich heraus, dass die Therapie mit Statinen bei höheren Risikogruppen überwiegend als kostenwirksam bewertet wird. Hinsichtlich Risikogruppen mit einem jährlichen Risiko eines koronaren Ereignisses zwischen 1 und 4 % besteht keine einheitliche Meinung bzw. eine größere Variabilität bei den Ergebnissen. In den Niederlanden wird im Allgemeinen für primärpräventive Maßnahmen ein Kostenwirksamkeitsverhältnis pro LYG zwischen € 10.000 und € 14.000 akzeptiert, für die Statine wurde in der Studie Van Hout et al.<sup>180</sup> ein oberer Grenzwert von rund € 18.000 angenommen.

Aufgrund der unterschiedlichen Methodik und Kostenstrukturen in anderen Ländern ist davon abzuraten, Ergebnisse ohne entsprechende Adaptierungen auf Deutschland zu übertragen. Die analysierten Studien liefern auch nicht ausreichend Informations- und Datengrundlagen, um deren Ergebnisse verallgemeinern zu können. Um die Kostenwirksamkeit der Statine in der Primärprävention für Deutschland genau abzuschätzen, wäre ein eigenes ökonomisches Modell unter Zugrundelegung der aktuellen Preise der Statine und validen epidemiologischen und ökonomischen Daten sinnvoll.

Die aus der internationalen Literaturübersicht gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich Kostenwirksamkeitsverhältnis pro LYG können dennoch als ungefähre Richtschnur gelten. Ganz allgemein ist festzustellen, dass es sinnvoll erscheint, Statine zielgruppengerecht einzusetzen. Das heißt, es soll sichergestellt sein, dass die Gruppen auch die Statine verordnet bekommen, die entsprechend ihrem Risikoprofil in Frage kommen. Vorrangig ist daher die qualitative Umsetzung bereits bestehender Therapieempfehlungen.

### **4.5 Ethische und soziale Aspekte**

#### **4.5.1 Methodik**

Die Literatursuche zu „Ethik“ ergab nur einen verwertbaren Treffer.

#### **4.5.2 Ergebnisse**

Auf das Problem der mangelnden Umsetzung medizinischer Behandlungsleitlinien in der täglichen Praxis ging der gefundene Artikel ein. Des Weiteren wird der Konflikt der Ärzte, die zwischen dem Wohl der Patienten und einer Kostenabwägung stehen, angesprochen. Darüber hinaus wird die Frage, ob es ethisch vertretbar ist mit präventiver Therapie (im Rahmen von Sekundärprävention) erst anzusetzen, wenn Patienten bereits kardiovaskuläre Symptome zeigen bzw. schon eine kardiovaskulären Erkrankung erlitten haben, aufgeworfen.

Insgesamt kristallisieren sich drei Schwerpunkte heraus, die einer ethischen Hinterfragung bedürfen: Für welche Patientengruppen sollen Statine empfohlen werden? Inwieweit stehen Ärzte im Entscheidungsdilemma zwischen dem „Wohl der Patienten“ und der Kostenfrage? Muss mangelnde Compliance als Konstante im System hingenommen werden?

Da von Seiten der verfügbaren Literatur hierzu keine wesentlichen Erkenntnisse gewonnen werden konnten, werden im Folgenden Überlegungen des Autorenteam (ÖBIG) zu diesen Punkten dargestellt.

### 4.5.3 Diskussion

Es stellt sich zunächst die Frage, ob lipidsenkende Medikamente - provokant formuliert - auch als „Lifestyle“-Präparate bezeichnet werden können, da Statine ähnliche therapeutische Effekte wie regelmäßige und ausdauernde körperliche Bewegung, gesunde Ernährung und nikotinfreies Leben haben. Die Beeinflussung der Risikofaktoren Fettleibigkeit und Bewegungsmangel stellt außerdem, verglichen mit einer Statintherapie, eine deutlich kostengünstigere Prävention dar. In diesem Zusammenhang ist aber auch darauf hinzuweisen, dass die genannten Risikofaktoren verstärkt in sozial benachteiligten Schichten auftreten, was der Problematik auch eine gesellschaftspolitische Dimension gibt. Ebenfalls ist zu hinterfragen, inwieweit Ärzte nicht kompromisslos der ethischen Verpflichtung unterliegen, Patienten wirksame Hilfsmittel jedenfalls zur Verfügung zu stellen.

Die Statintherapie ist gerade bei Primärpräventionspatienten einer Langzeittherapie gleichzusetzen. Es bleibt zu hinterfragen, ob verhältnismäßig „gesunden“ Personen eine medikamentöse Langzeittherapie zugemutet werden soll - dies v. a. auch mit Hinblick auf das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen - bzw. wie sehr sie von den Patienten akzeptiert wird. Das Problem der Compliance stellt sich auch bei Personen, denen laut Behandlungsleitlinien primär Lebensstiländerungen empfohlen werden. Betrachtet man in diesem Zusammenhang die heutige Compliance der Patienten und die mangelnde Umsetzung von Leitlinien, kann nicht erwartet werden, dass die Statine zielgerecht eingesetzt werden. Damit werden knappe Mittel ineffizient verwendet. Fraglich ist, ob eine Umschichtung der Mittel von den Gesunden zu „noch nicht kranken Patienten mit mangelnder Compliance“ in diesem Zusammenhang ethisch vertretbar ist.

Will man „Vertrauensverhältnisse“ zwischen Arzt und Patient ermöglichen, wie sie in den europäischen Leitlinien beschrieben sind, muss sich dies auf Seiten der Ärzte konsequenterweise in den Ausbildungsordnungen und in einer Verbesserung des Honorierungs- bzw. Anreizsystems in Hinblick auf die Zuwendungsmedizin niederschlagen. Für Patienten sind breite, qualitätsgesicherte und zielgruppenspezifische Aufklärungskampagnen in Betracht zu ziehen. Die Einstellung, mit einer „Tablettenmedizin“ gesundheitliche Probleme immer und ohne eigenes Zutun der Patienten „bereinigen“ zu können, soll nach Ansicht der Autoren und Autorinnen jedenfalls nicht gefördert werden.

## 4.6 Juristische Aspekte

### 4.6.1 Methodik

Die Literatursuche in den Datenbanken ergab bei der Verknüpfung mit juristischen Begriffen lediglich 19 Treffer einschließlich Duplikate. Es konnten keine einzuschließenden Volltexte identifiziert werden, die juristische Aspekte beleuchten, auch gilt die Fragestellung dieses HTA-Berichts schwerpunktmäßig der medizinischen und ökonomischen Bewertung. Wichtige juristische Aspekte betreffen z. B. die Frage der Kostenübernahme einer (primärpräventiven) Statintherapie durch die gesetzliche Krankenversicherung, oder etwa die Frage, ob das Unterlassen einer als wirksam erkannten Primärprävention mit Statinen im Einzelfall als ärztlicher Kunstfehler zu werten ist.

## 4.7 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Der Zusammenhang zwischen KHK und Blutlipiden ist als gegeben anzuerkennen. Zudem ist die Beeinflussung des Lipidprofils im Sinn einer Senkung des LDL-C und einer Verschiebung der Blutfettbestandteile zu Gunsten des HDL zur RRR der KHK effektiv. In den untersuchten Studien ist der Einsatz von Statinen unter Versuchsbedingungen als geeignete Präventionsmaßnahme dargestellt, unabhängig von der Diskussion über den endgültigen LDL-C- oder HDL-Wert. Die Diskussion über das „globale Risikomodell“ ist als noch nicht abgeschlossen zu bewerten, insbesondere in Bezug auf DM Typ 2, Alter und Geschlecht. Unabhängig von der Kritik an einzelnen Studien, ist die Effektivität der Statine bei der LDL-C-Senkung unbestritten und über die meisten Studien konstant. Da Statine neben ihrer LDL-C-senkenden Wirkung pleiotrope Effekte zeigen, ist bei einer breiten Anwendung davon auszugehen, dass sich sehr viele „Nebenwirkungen“ zeigen werden, die sowohl erwünscht als auch unerwünscht sein können. Grundsätzlich ist jedoch von einer sehr guten Verträglichkeit und Sicherheit auszugehen.

In einigen großen Statinstudien, die eigentlich zur Untersuchung der Sekundärprävention von der KHK ausgelegt waren, wurde festgestellt, dass Statine auch das Schlaganfallrisiko senken, wobei dafür wahrscheinlich pleiotrope Wirkungen verantwortlich sein dürften. Grundsätzlich scheint auch beim

Schlaganfall eine direkte Assoziation mit dem Cholesterinspiegel und atherosklerotischen Veränderungen vorzuliegen, jedoch ist bei allen Studien nie jener Erfolg nachgewiesen worden, den Statine in der KHK-Prävention aufwiesen. Analog zu den KHK-Ergebnissen sind die Erfolge größer, je höher das Patientenrisiko ist, wobei bei der Schlaganfallprävention längere Behandlungszeiträume zu erwarten sind.

Die Beobachtungen bzw. Sekundäranalysen zu anderen Studien zeigen ein sehr inhomogenes Bild bei den Ergebnissen zur Prävention von Osteoporose. Um endgültige Aussagen zu treffen, sind randomisierte kontrollierte Studien unbedingt erforderlich.

Der Schluss, dass Statine in der Prävention von Demenz einzusetzen wären, ist die Folge von Beobachtungen großer Patientenpopulationen, die mit Statinen behandelt, eine geringere Demenzinzidenz aufweisen und der labormedizinischen Erkenntnis, dass Demenz mit dem Fettstoffwechsel zusammenhängt. Ein direkter Beweis der Wirkung von Statinen auf den Krankheitsverlauf der Demenz ist bisher nicht gelungen.

Wenn man die in den Studien dargelegten Potenziale in der Prävention der KHK oder des Schlaganfalls realisieren will, dann muss man auch in der Praxis jene Compliance erreichen, die in den randomisierten und kontrollierten Studien existiert. Leider muss gesagt werden, dass die Realität ein ganz anderes Bild widerspiegelt. Man kann behaupten, dass die Versorgung der Patienten selbst dann nicht den Behandlungsleitlinien folgt, wenn diese, wie beispielsweise in der Sekundärprävention, klar und unbestritten sind. Jedoch nur die Umsetzung der aus Studien abgeleiteten Behandlungsleitlinien, kann auch die in Studien evaluierten und vorausgesagten Erfolge erzielen.

Statine haben sich unter Versuchsbedingungen als ausgesprochen nützliche Medikamente in der Primär- und Sekundärprävention von KHK herausgestellt. Nach dem heutigen Wissensstand sind Statine als sichere und gut verträgliche Medikamente zu betrachten, sofern bei einer etwaigen Co-Medikation auf die Verstoffwechselungswege der einzelnen Medikamente geachtet wird<sup>67</sup>. Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass vom medizinischen Standpunkt, unter Versuchsbedingungen die aktuelle Risiko-Nutzen-Relation deutlich zu Gunsten des Nutzens ausfällt, selbst wenn aktuell Präventionspotenziale in Bereichen, wie Schlaganfall oder Demenz als nicht bewiesen anerkannt werden können.

Die Bandbreite der publizierten Kostenwirksamkeit pro LYG in der Primärprävention reicht von rund € 7.800 (für das günstigste Präparat in Großbritannien) bis rund € 51.000 (auf Basis einer Studie mit geringerer medizinischer Effektivität für die Niederlande berechnet). Einigkeit herrscht insofern als die Kostenwirksamkeit bei Hochrisikogruppen als gegeben angenommen wird. Bei Bevölkerungsgruppen mit einem geringeren Risiko eines koronaren Ereignisses sind die Ergebnisse zur Kostenwirksamkeit inhomogen und zeigen eine größere Bandbreite. Für Deutschland lag leider keine Kostenwirksamkeitsuntersuchung vor. Deshalb wurde eine grobe Abschätzung der Ausgabenentwicklung der gesetzlichen Krankenversicherung durch eine allfällige Ausweitung des Bezieherkreises von Statinen auf Niedrigrisikogruppen abgeschätzt. Derzeit ist mit jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von € 460 auszugehen. Unter der Annahme der Ausweitung des Bezieherkreises auf Bevölkerungsgruppen mit einem jährlichen Risiko eines koronaren Ereignisses zwischen 1 und 3 % käme es - unter der Annahme der derzeitigen Preise der Statine - zu einer Erhöhung des jährlichen Arzneimittelbudgets der Krankenkasse für Statine zwischen rund 50 und 80 % bzw. zu „Mehrkosten“ zwischen rund € 700 Millionen und € 1,1 Milliarden. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass die Preise der Statine in den nächsten Jahren deutlich sinken werden (in den Niederlanden sind sie jetzt schon um ein Drittel geringer als in Deutschland), dementsprechend ist eine geringere Belastung des Arzneimittelbudgets zu erwarten.

Die Literatursuche zu ethischen Fragestellungen ergab einen Treffer. Es kristallisierten sich drei Schwerpunkte heraus, die einer ethischen Hinterfragung bedürfen: Wie weit stehen Ärzte in einem Entscheidungsdilemma zwischen dem „Wohl der Patienten“ und der Kostenminimierung? Für welche Patientengruppe sollen Statine empfohlen werden und muss mangelnde Compliance hingenommen werden? Diese Fragestellungen wurden im Rahmen der untersuchten Publikationen nicht diskutiert. Überlegungen zu ethischen Fragen wurden vom Autorenteam angestellt und vor dem Hintergrund der Patientenauswahl, der Kosten sowie der Frage der Compliance diskutiert.

## 4.8 Schlussfolgerung

Da die positiven Effekte auf die KHK als bewiesen gelten, ist nach heutigem Erkenntnisstand ein leitliniengerechter Einsatz von Statinen zur spezifischen Primärprävention der KHK zu empfehlen. Sofern sichergestellt wird, dass sie regelmäßig dem Stand der Forschung angepasst werden, sollen nationale Leitlinien, die auf einem national festgelegten Risikomodell aufbauen (in Deutschland beispielsweise der PROCAM-Risikoscore), erstellt werden.

Aktuell ist eine Empfehlung, Statine in der Schlaganfallprimärprävention einzusetzen, nicht abzuleiten. Nach Möglichkeit sind randomisierte kontrollierte Studien durchzuführen. Auch um endgültige Aussagen für die Verwendung von Statinen in der Demenztherapie oder -prävention zu treffen, sind randomisierte kontrollierte Studien unbedingt erforderlich. Eine Empfehlung, Statine in der Primärprävention der Osteoporose einzusetzen, ist nicht möglich.

Um die unbefriedigende Situation der Compliance (s. auch Kapitel „Diskussion“) zu verbessern, muss ein systematischer Zugang gewählt werden, der sich am Patientenweg orientiert: Screening (z. B. Risikoberechnung für alle adipösen Patienten beim Arztbesuch), Therapie (z. B. konsequente und leitlinienkonforme medikamentöse Versorgung), Erinnerungssysteme (z. B. durch automatisierte und regelmäßige Aufforderung zum Arztbesuch für Risikopatienten), transparente Ergebnisdokumentation (z. B. regionale Gesundheitsberichterstattung über die umgesetzten Maßnahmen zur Lebensstiländerung und Statinversorgung). Für jeden Schritt muss im Gesundheitssystem ein entsprechendes Anreizsystem für Patienten und Ärzte implementiert werden. Eine Verbesserung der Situation kann erst eintreten, wenn die Versorgung leitlinienkonform funktioniert. Grundsätzlich sind nur dann Erfolge einer Primärprävention zu erwarten, wenn der Arzt und auch der Patient bereit sind, die „Regeln“ der Behandlungsleitlinien zu unterstützen und zu befolgen.

Ganz allgemein gesprochen schränken die starke Bandbreite an unterschiedlichen Annahmen und methodischen Ansätzen und nationale Besonderheiten die Vergleichbarkeit von Kosteneffektivitätsanalysen ein. Auch ist zu bedenken, dass die publizierten ökonomischen Daten bereits einige Jahre zurückliegen und zwischenzeitlich die Preise von Statinen aufgrund von abgelaufenen Patenten in einigen Fällen gesenkt wurden (aktuell gibt es in Deutschland Generika für Simvastatin, Lovastatin und Pravastatin). Zur genauen Abschätzung des Kostenwirksamkeitsverhältnisses durch den Einsatz von Statinen in der Primärprävention in Deutschland wäre eine Modellrechnung unter Berücksichtigung aller relevanten Parameter sinnvoll. Nach einer Grobabschätzung bei Ausweitung des Bezieherkreises auf niedrigere Risikogruppen ist mit einem deutlichen Ausgabenanstieg der Arzneimittelausgaben für Statine in gesetzlichen Krankenkassen zu rechnen. Aus ökonomischer Sicht scheint eine Überprüfung des zielgerichteten Einsatzes des Statinverbrauchs vor einer Ausweitung des Bezieherkreises vorrangig zu sein. Es muss daher darauf geachtet werden, ob die bestehenden Behandlungsleitlinien auch tatsächlich umgesetzt werden und die „richtige (Risiko)Person auch die adäquate Medizin“ bekommt. Wie im medizinischen Umfeld spielt die Compliance auch in der Ökonomie eine bedeutende Rolle. Ist die Compliance nicht ausreichend, kommt es zu einem unwirtschaftlichen Einsatz von Ressourcen.

Ethisch zu hinterfragen ist, welche Patienten Statine und ab welchem Zeitpunkt erhalten sollen. Es geht um die Kostenfrage und insbesondere auch um Fragen der Compliance. Zur Entscheidungsunterstützung wären breit angelegte und längerfristige Studien, die den Einsatz von Statinen im Vergleich zu nicht-medikamentösen Therapien (z. B. Diät / Bewegung etc.) unter Berücksichtigung der Compliance unter Alltagsbedingungen untersuchen, sinnvoll. Die Autoren und Autorinnen vertreten die Meinung, dass Statine dann in der Primärprävention einzusetzen sind, wenn ihr Einsatz leitlinienkonform erfolgt und „nicht-medikamentöse“ Therapieformen ausgereizt wurden.

## 5 Hauptdokument

### 5.1 Einleitung

Epidemiologische Studien belegen den Zusammenhang zwischen Blutfettspiegel bzw. -profil (d. h. die Zusammensetzung des Blutfetts aus LDL-C, HDL, Triglyceriden und anderen Blutfetten) und kardiovaskulärem Risiko. Überlegungen, zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen den Blutfettspiegel bzw. das -profil zu beeinflussen, sind daher gerechtfertigt.

Während der Einsatz von cholesterinsenkenden Medikamenten in der Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen inzwischen etabliert ist, ist die Diskussion über einen Einsatz in der Primärprävention noch nicht abgeschlossen. Internationale Leitlinien (zum Beispiel das US-amerikanische ATP<sup>3</sup>, die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie<sup>4</sup>, die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für KHK<sup>117</sup> sowie die „European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice“<sup>1</sup>) empfehlen für die Primärprävention an erster Stelle die Umsetzung von Lebensstiländerungen (Einstellung des Tabakkonsums, Veränderung der Ernährungsgewohnheiten, Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Betätigung) und ergänzend, wenn die vorgeschriebenen Ziele bezüglich der Senkung des Cholesterinspiegels nicht erreicht werden, cholesterinsenkende Medikamente.

Statine gehören zu den cholesterinsenkenden Medikamenten. Ihre Wirksamkeit wurde in groß angelegten Studien dargelegt. Bei diesen Studien hat es sich in der Regel um Untersuchungen gehandelt, in denen Statine als sekundärpräventive Maßnahme eingesetzt wurden. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Wirksamkeit der Statine nicht ausschließlich auf ihre blutfettsenkende Eigenschaft zurückgeführt werden konnte. In weiteren Untersuchungen wurden zusätzliche Eigenschaften, die so genannten pleiotropen [griechisch: mehrfach ausgerichteten] Effekte entdeckt, die möglicherweise auf die auf die Cholesterinsynthese-hemmende Wirkung der Statine im Fettstoffwechsel zurückzuführen sind. Dabei beeinflussen sie entweder direkt oder durch ihre Stoffwechselprodukte eine Vielzahl von Abläufen. Aus diesem Grund werden Statine neben ihrer Rolle bei vaskulär-atherosklerotisch bedingten Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall) auch mit nicht-vaskulären Erkrankungen, wie beispielsweise der Osteoporose oder der Alzheimer-Demenz in Verbindung gebracht.

Die wichtigste Rolle der Statine in der Prävention und Therapie ist jedoch bei den vaskulären Erkrankungen zu suchen. Erhöhte Cholesterine bzw. ein zugunsten bestimmter Blutfette (LDL, Triglyceride - sog. „böses Cholesterin“) verschobenes „Blutfettprofil“ werden als eine der wichtigsten Ursachen für die Atherosklerose betrachtet. Atherosklerotische Veränderungen der Gefäße wiederum sind die Ursache für Schlaganfall und kardiovaskuläre Erkrankungen. Beide Krankheiten werden, einhergehend mit den demographischen Veränderungen, in den nächsten 15 Jahren die Gesundheitssysteme der westlichen Welt vor große finanzielle Herausforderungen stellen.

Angesichts der seit vielen Jahren in allen europäischen Ländern höchst angespannten finanziellen Situation der öffentlichen Gesundheitssysteme stellt sich natürlich neben der medizinischen auch die ökonomische Frage: Inwieweit ist der Einsatz von Statinen in der Primärprävention finanzierbar?

## 5.2 Fragestellung

Das ÖBIG (Österreichische Bundesinstitut für Gesundheitswesen) wurde vom DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) beauftragt, im Rahmen dieses HTA-Berichts folgenden Fragestellungen nachzugehen:

- Welchen Stellenwert haben Statine in der Primärprävention von kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Erkrankungen?
- Welche ökonomischen Implikationen lassen sich für die Bundesrepublik Deutschland - insbesondere im Vergleich zu etwaigen bestehenden Präventionsprogrammen - evaluieren?
- Müssen ethische Überlegungen getroffen werden?

Zur Frage des Stellenwerts von Statinen in der Primärprävention kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Erkrankungen ist eine Abgrenzung zwischen Primär- (allgemeine Definition: Vermeidung von Erkrankungen) und Sekundärprävention (allgemeine Definition: Die Verringerung der Wahrscheinlichkeit von wiederholten akuten Ereignissen wie Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod bei symptomatischen Individuen durch entsprechende Maßnahmen) und implizit eine Klarstellung der einbezogenen Krankheitsbilder erforderlich.

### *Kardiovaskuläre Erkrankungen:*

Die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist nicht klar definierbar. In der kardiologischen Präventionsdefinition zielte beispielsweise die Primärprävention auf Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung ab, während die Sekundärprävention ein kardiovaskuläres Ereignis voraussetzte. Umfangreiche Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass diese Definition nur bedingt aufrechtzuerhalten ist, will man prognostische Aussagen treffen. Daher wurde das „Konzept des globalen Risikos“ entwickelt, das unabhängig von der Vorgeschichte (z. B. eines erlittenen Herzinfarkts) des Patienten das individuelle Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung beschreiben kann. Im Wesentlichen werden in diesem Konzept (messbare) Risikofaktoren in einem Simulationsmodell so gegeneinander gewichtet, dass das über das Modell errechnete Risiko mit epidemiologischen Daten zum KHK-Risiko (die in der Regel über langfristige Beobachtungsstudien erhoben werden, z. B. die Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM-) Studie) übereinstimmt. Als Risikofaktoren werden meist Übergewicht, Bluthochdruck, Störungen im Lipidhaushalt, DM, metabolisches Syndrom, Alter, Geschlecht und eine positive Familienanamnese berücksichtigt. Andere Risikofaktoren, wie beispielsweise Werte des C-reaktiven Proteins (CRP), finden keine Beachtung. Auch nicht oder nur schwer messbare Risikofaktoren, wie beispielsweise „körperliche Aktivität“, bleiben in den Simulationsrechnungen unberücksichtigt. Viele der neueren Studien und auch Therapieempfehlungen verwenden - anstelle der herkömmlichen Unterscheidung zwischen Primär- und Sekundärprävention - bereits dieses „Konzept des globalen Risikos“.

### *Nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen:*

Nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen werden für diese Studie auf Schlaganfall, Osteoporose und Alzheimer-Demenz eingeschränkt. Für diese Krankheitsbilder ist eine Unterscheidung von Primär- bzw. Sekundärprävention möglich und in Studien auch überprüfbar. Eine mögliche Primärprävention von DM mit Hilfe von Statinen wird im vorliegenden Bericht nicht gesondert untersucht.

## 5.3 Medizinische Bewertung

### 5.3.1 Methodik

#### 5.3.1.1 Suchstrategie und Datenquellen

Die Suchstrategie erfolgte mit medizinischen und ökonomischen sowie ethischen und juristischen Suchwörtern. Gesucht wurde in insgesamt 30 Datenbanken (für eine detaillierte Auflistung s. Tabelle 2). Da alle vier inhaltlichen Bereiche in einem Suchvorgang abgedeckt wurden, bezieht sich die folgende Darstellung auf alle Bereiche.

Die einzelnen Suchwortgruppen und ihre Verknüpfungen untereinander sind Abbildung 1 zu entnehmen. Für die genaue Aufzählung und Formulierung der Suchbegriffe sei auf Anhang A verwiesen.

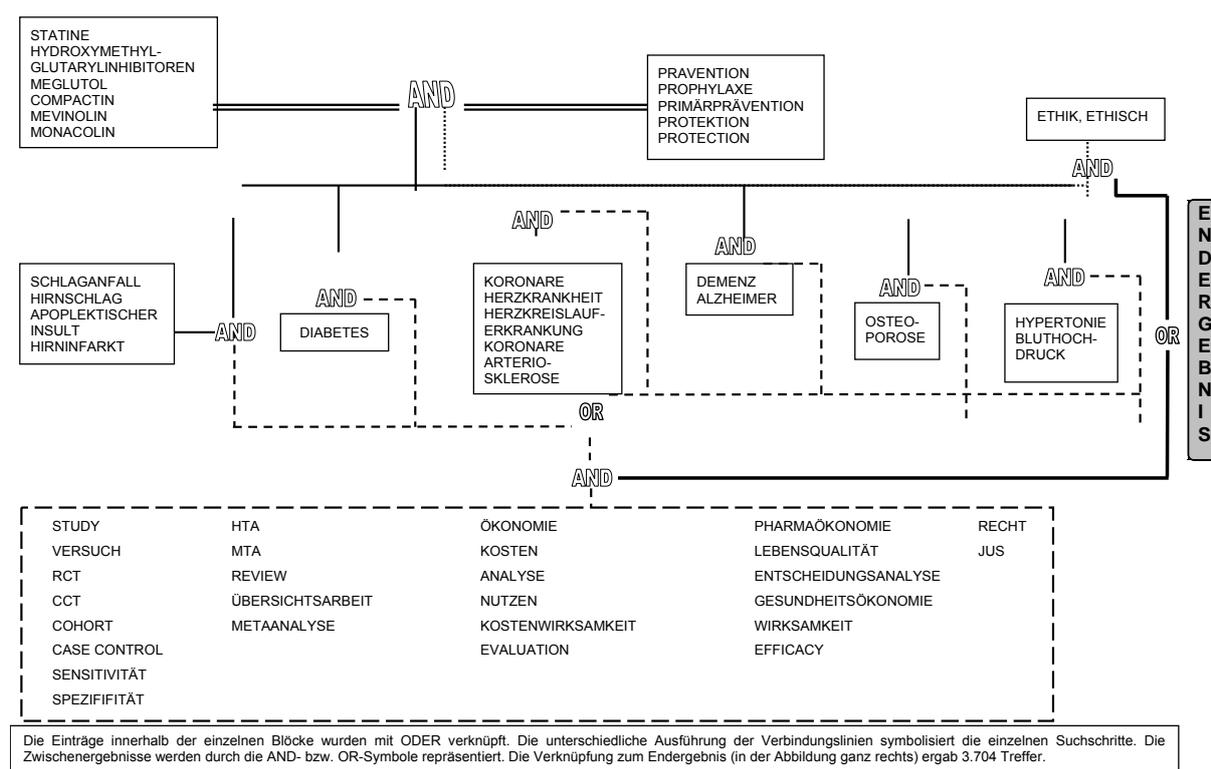
Es wurden unterschiedliche Statinbegriffe mit verschiedenen Suchwörtern für Prävention verbunden. Das daraus resultierende Ergebnis wurde jeweils mit einem „Krankheitsblock“ weiterverknüpft. Eingeschlossen wurden dabei die Bereiche Schlaganfall, kardiovaskuläre Erkrankungen, Alzheimer-

Demenz, Osteoporose, Diabetes und Bluthochdruck. Die daraus resultierenden sechs Ergebnisgruppen wurden über eine ODER-Verknüpfung zu einem Ergebnis zusammengefasst und dann einerseits mit Begriffen zum Studiendesign wie „RCT“ (Randomised Controlled Trial) oder „HTA“ (Health Technology Assessment), andererseits zu ökonomischen sowie rechtlichen und ethischen Begriffen verknüpft. Die Suche ergab insgesamt 3.704 Zusammenfassungen. Verwendet wurden deutsche und englische Begriffe. Der Suchzeitraum umfasste die Jahre 1998 bis 2004. Die Suchabfrage erfolgte am 25. März 2004.

### Handsuche und Nachbestellungen

Parallel zur Datenbanksuche wurde eine Internetrecherche durchgeführt. Des Weiteren wurden zwei aktuelle klinische Studien, die nach dem Zeitpunkt der Literatursuche publiziert wurden, zusätzlich ergänzt.

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Suchstrategie.



Quelle: ÖBIG - eigene Darstellung.

### 5.3.1.2 Selektionskriterien

Für die Auswahl der dem medizinischen Teil zufallenden Zusammenfassungen wurden folgende Ausschlusskriterien verwendet:

- Anderes medizinisches Themengebiet (z. B. Krebserkrankungen)
- Ausschließlich Sekundärprävention
- Ausschließlich medizinische Grundlagenforschung
- Sprache nicht deutsch oder englisch

Die Selektionskriterien für die Auswahl der dem medizinischen Teil zufallenden, bewerteten Volltexte sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Zur Erstsichtung des umfangreichen Literaturvolumens wurden bei Publikationen, die vor 2002 veröffentlicht wurden, nur systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen berücksichtigt. Wichtige, über die Durchsicht dieser Arbeiten sowie die Durchsicht von Literaturverzeichnissen identifizierte, Primärstudien aus Jahren vor 2002 werden über Handsuche ergänzt. (Dies gilt auch für vor 1998 erschienene Primärstudien.)

**Tabelle 1: Selektionskriterien für die Auswahl bewerteter medizinischer Studien.  
(wenn nicht anders angegeben, Einschlusskriterien)**

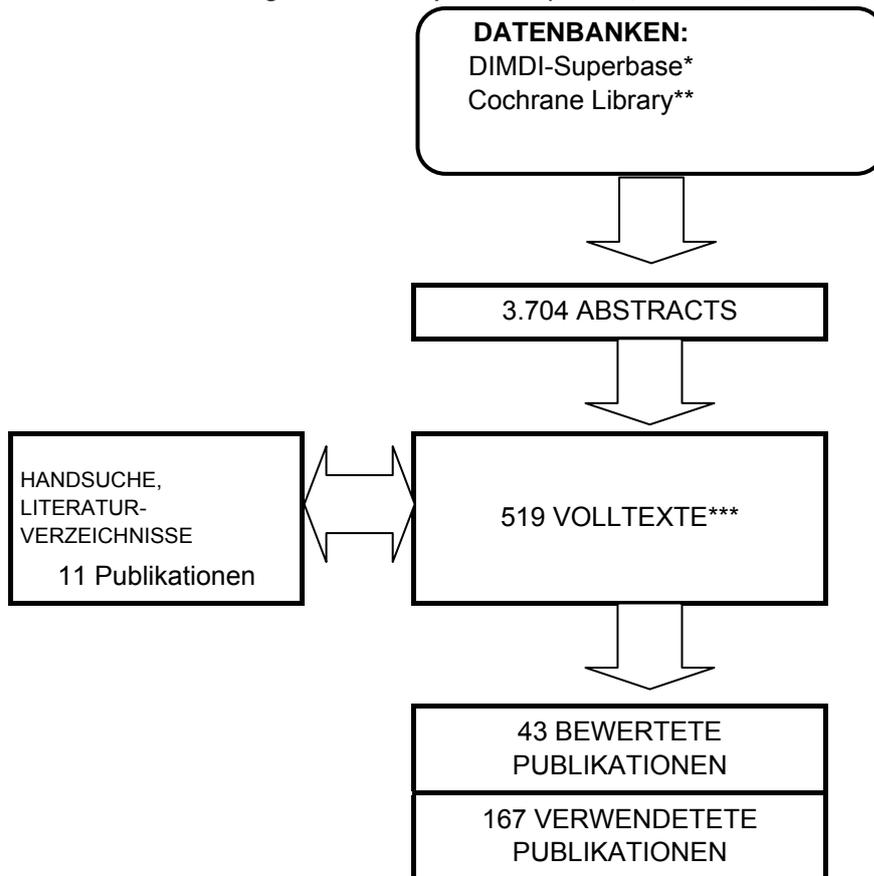
<b>Allgemein</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Publikationszeitraum: Januar 1998 bis März 2004</li> <li>- Sprache: deutsch oder englisch</li> </ul>
<b>Demographische Faktoren</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erwachsene Bevölkerung männlichen und weiblichen Geschlechts</li> <li>- Bevölkerungsgruppen mit und ohne Krankheitsrisiko (in Bezug auf die einbezogenen Krankheitsbilder, d. h. kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall, Osteoporose und Alzheimer-Demenz)</li> </ul>
<b>Interventionen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchungen zur Primärprävention der einbezogenen Krankheiten mit Statinen im Vergleich zu nicht-medikamentösen Therapien (wie z. B. Lebensstiländerungen, Raucherentwöhnung, Diät) oder anderen medikamentösen Therapien (z. B. Aspirin) oder im Vergleich zu keiner Therapie.</li> <li>- Ausschluss, wenn ausschließlich Sekundärprävention.</li> <li>- Ausschluss, wenn keine getrennten Ergebnisse zu Statinen (sondern nur zu lipidsenkenden Medikamenten als Gruppe).</li> <li>- Ausgeschlossen werden Untersuchungen, die Kombinationstherapien mit Statinen behandeln.</li> <li>- Ausgeschlossen werden Untersuchungen, die Vergleiche innerhalb der Statine vornehmen.</li> </ul>
<b>Ergebnisparameter</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinische Endpunkte (z. B. Herzinfarkt, Tod) als Ergebnisparameter</li> </ul>
<b>Studiendesigns</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vor 2002 publizierte Studien: systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen</li> <li>- Nach 2002 publizierte Studien: systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, Primärstudien (bevorzugt randomisierte kontrollierte Studien)</li> </ul>

Nach inhaltlicher Analyse der verfügbaren Volltexte kamen für die medizinische Bewertung im weiteren Sinn insgesamt 74 Publikationen in Frage, von denen nach einer Selektion anhand oben stehender Kriterien 24 Studien (zuzüglich etwaiger - zu einer Studie gehörender - Vor- oder Folgepublikationen) zur Bewertung und vergleichenden Gegenüberstellung im engeren Sinn übrig blieben. Für Hintergrundinformationen fanden 89 Publikationen Eingang in den vorliegenden HTA-Bericht. Zusätzlich wurden zwei Primärstudien aus den Jahren 1995 bzw. 1998 (vgl. Abschnitt „Datenextraktion und Ergebnisse“) sowie zwei nach dem Zeitpunkt der Literatursuche publizierte klinische Studien nachbestellt. Letztere mussten nach Durchsicht ausgeschlossen werden (eine Studie behandelte nur Sekundärprävention, zur anderen lag bis dato nur die Veröffentlichung zur Beschreibung des Studiendesigns vor), die zwei nachbestellten Primärstudien aus den Jahren 1995 und 1998 wurden eingeschlossen, was zu einer Gesamtzahl von 26 im engeren Sinn eingeschlossenen Studien führt.

Die folgende Abbildung veranschaulicht den Selektionsprozess. Sie bezieht sich auf die Gesamtzahl der Suchergebnisse. Für die medizinische Fragestellung ergaben sich bei den Zusammenfassungen in etwa 3.400 Treffer, die auf 513 im Volltext angeforderte Studien reduziert wurden. Davon konnten 94 bei der Anforderung nicht gefunden oder nicht geliefert werden oder waren Doppelbestellungen.

Die Studien, die zur weiteren Bewertung im Rahmen dieses HTA-Berichts aufgenommen wurden, sind von zwei Autoren unabhängig voneinander ausgewählt worden. Im Zweifelsfall - wenn keine Übereinstimmung herrschte - wurde ein dritter Autor hinzugezogen

Tabelle 2: Darstellung des Selektionsprozesses (Medizin, Ökonomie, Ethik, Juristische Betrachtungen).



\* = DIMDI Superbase: MEDLINE, MEDLINE ALERT, EMBASE, EMBASE Alert, AMED, Biosis Prev AB, SciSearch, Derwent Drug File, IPA, ISTPB + ISTP / ISSHP, CATFILEplus, Int. Health Technology Assessment, DAHTA-Datenbank, Health Devices Alerts, ÄZQ-Leitlinien, German Medical Science, CCMed, SOMED, GeroLit, Karger-Verlagsdatenbank für Volltexte, Kluwer-Verlagsdatenbank für Volltexte, Springer PrePrint, Springer-Verlagsdatenbank für Volltexte, Thieme-Verlagsdatenbank für Volltexte.

\*\* = Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Database of Methodology Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment Database (INAHTA-Datenbank, HTA).

\*\*\* = 625 Volltexte wurden bestellt, an die 100 Publikationen konnten nicht gefunden oder nicht geliefert werden oder waren Doppelbestellungen.

Quelle: ÖBIG - eigene Darstellung.

### 5.3.1.3 Bewertung der Studienqualität

Die nach den oben angeführten Selektionskriterien ausgewählten Studien wurden in einem weiteren Schritt einer kritischen Bewertung unterzogen. Ziel dieser Bewertung war, die Stärken und Schwächen der einzelnen Studien besser einschätzen zu können. Bei systematischen Übersichtsarbeiten wurde die Literatursuche

- auf die Aussagekraft bezüglich der Fragestellung
- auf die Einschluss- und Ausschlusskriterien
- auf das Verhältnis der gefundenen Anzahl zur Anzahl der bewerteten Artikel

überprüft.

Bei Metaanalysen wurden zudem die statistische Methode und die Validität der Fragestellung kritisch bewertet.

Originalarbeiten wurden nach ihrem Evidenzgrad bewertet.

Narrative Übersichtsarbeiten sowie Kommentare dienen der Plausibilitätskontrolle.

#### 5.3.1.4 Datenauswertung und -synthese

Folgende Krankheitsbilder wurden für die Datenauswertung methodisch und inhaltlich getrennt behandelt:

- Kardiovaskuläre Ereignisse
- Schlaganfall
- Osteoporose
- Demenz

Diabetes und Bluthochdruck werden in erster Linie als Risikofaktoren für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen gesehen. Da bei einem Einsatz von Statinen in der Primärprävention darüber hinaus die Compliance der Patienten und die Akzeptanz durch die verordnenden Ärzte eine besondere Rolle spielen, wurde diesem Themenbereich besonderes Augenmerk gewidmet.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden auf ihre Vergleichbarkeit hin überprüft sowie systematisch in Tabellen und Abbildungen zusammengefasst. Die medizinische Wirksamkeit der Statintherapie wird meistens entweder durch das so genannte „relative Risiko“ (Relative Risk, RR) oder durch das „Quotenverhältnis“ (Odds Ratio) angegeben.

Beim relativen Risiko werden zwei Zahlen verglichen: Zum einen wird errechnet, wie viel Prozent der Studienteilnehmer, die Statine erhielten, einem bestimmten Krankheitsereignis - zum Beispiel einem Herzinfarkt - erlegen sind. Zum anderen wird ermittelt, wie viel Prozent der Studienteilnehmer, die ein Placebo erhielten, einen Herzinfarkt bekamen. Das Verhältnis aus den beiden Zahlen ergibt das relative Risiko. Ist es  $< 1$ , hatte die Statintherapie in dieser Studie eine höhere Wirksamkeit, ist es  $> 1$ , hatte sie in dieser Studie eine geringere Wirksamkeit. Die Vorgehensweise beim Quotenverhältnis ist gleich, allerdings wird hier jeweils der Anteil der Personen mit Krankheitsereignis an der Anzahl der Personen ohne Krankheitsereignis errechnet (und nicht an der Gesamtgruppe).

### 5.3.2 Ergebnisse

#### 5.3.2.1 Medizinischer Hintergrund

Innerhalb der nächsten 15 Jahre werden atherosklerotisch bedingte Erkrankungen die Gesundheitssysteme der Industriestaaten vor große finanzielle Herausforderungen stellen. Der Grund ist einerseits in der stetig steigenden Lebenserwartung und der zunehmenden Fettleibigkeit - beides ist unter anderem mit atherosklerotischen Veränderungen statistisch assoziiert<sup>56, 92</sup> - zu sehen, andererseits der zunehmenden Möglichkeit, Folgen der atherosklerotischen Veränderungen (z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall) mit sehr aufwendigen Therapien zu behandeln.

#### Atherosklerose

Atherosklerose ist eine Erkrankung, die wegen der oben beschriebenen Bedeutung seit Jahrzehnten ausführlich erforscht wird. Trotz dieser intensiven Forschung ist bis heute kein endgültiges Verständnis für diese Erkrankung entwickelt worden. Bei der Entstehung der Atherosklerose kommt es innerhalb der Gefäßwand zu Veränderungen, den so genannten Plaques, die aus einem fettigen Kern (Lipid-Core oder Atherom) bestehen, der von einer dünnen Deckplatte aus Bindegewebe gegenüber dem Blutstrom abgedeckt wird. Normalerweise werden diese Plaques im Rahmen einer lokal begrenzten Entzündungsreaktion in Narben, die oft verkalken, umgebaut (sklerosiert). Mit diesen Veränderungen kommt es zu einer Verkleinerung des Gefäßdurchmessers und so zu einer Mangel-durchblutung des durch dieses Gefäß versorgten Gewebes. Erreicht die Mangel-durchblutung ein bestimmtes Ausmaß, wird das Gewebe geschädigt. Diese Schädigung kann nur vorübergehend sein (zum Beispiel Angina pectoris) oder auch mit dem Absterben des Gewebes einhergehen (zum Beispiel Raucherbein). Weiterhin kann es passieren, dass die Deckplatte reißt - man spricht dann von einer instabilen Plaque - und der weiche Kern in den Blutstrom gelangt. Dabei kommt es zu einem lokalen Blutgerinnsel, einer so genannten Thrombose, die im Blutstrom so lange mitgerissen wird, bis der Durchmesser des Gefäßes zu klein und durch die Thrombose verstopft wird. Damit wird ein Teil des Gewebes von der Blutversorgung abgeschnitten und stirbt im schlimmsten Fall ab. Passiert so etwas im Herz, spricht man von einem Herzinfarkt, im Gehirn heißt es Schlaganfall.

Auch wenn die genauen Ursachen der Atherosklerose noch nicht bekannt sind, konnte in den letzten Jahrzehnten ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von Atherosklerose und bestimmten Faktoren, die in Folge zur Bildung eines Risikomodells geführt haben, hergestellt werden. Die Risikofaktoren sind Bluthochdruck, erhöhte Cholesterine, Alter, Fettleibigkeit und DM Typ 2. Durch

weitergehende Forschung werden ständig neue Faktoren entdeckt (z. B. CRP<sup>50, 56, 144</sup>, metabolisches Syndrom<sup>92</sup>), die in einem statistischen Zusammenhang mit der Atherosklerose oder einer Folgeerkrankung stehen. Ziel der Forschung nach Risikofaktoren ist es, einerseits therapeutische Interventionsmöglichkeiten zu finden, andererseits therapeutische Maßnahmen zielsicher anzuwenden.

### Das globale Risikomodell

Mit der Entdeckung der Risikofaktoren wurde im Rahmen großer Studien versucht, ihre Gewichtung in Bezug auf die Folgeerkrankungen der Atherosklerose und hier im Besonderen der mit ihr einhergehenden Herzerkrankungen festlegen zu können. Das am weitesten verbreitete Modell dürfte dabei das mehrfach modifizierte „Framingham Scoring System“ sein, das auf Basis einer groß angelegten Beobachtungsstudie im gleichnamigen Ort in den Vereinigten Staaten von Amerika das Risiko, eine atherosklerotisch bedingte Herzerkrankung zu erleiden, abbildet<sup>106</sup>. Obwohl dieses Modell breite Akzeptanz erfahren hat und auch in viele nationale Empfehlungen Einzug hielt (zum Beispiel die des US-amerikanischen ATP<sup>3</sup>, wurde dieses Modell nie breit evaluiert und auch mehrfach kritisiert<sup>115, 66, 92</sup>. Insbesondere die Betonung des Alters im Framingham-Modell führt zur Unterschätzung der noch modifizierbaren (und daher auch therapierbaren) Risikofaktoren bei jüngeren Patienten. Da jedoch die Risikoabschätzung unmittelbaren Einfluss auf die Therapieempfehlungen hat, kann es so zu Verzerrungen kommen, die die Zielgenauigkeit der Therapie, aber auch den möglichen Erfolg - gemessen an der Reduktion des Risikos - beeinflussen. Deswegen wurde beispielsweise empfohlen, nicht das absolute Risiko allein zur Therapieempfehlung heranzuziehen, sondern auch die mögliche „absolute Risikoreduktion“<sup>141</sup>.

Die Diskussion der Risikomodelle ist Ausdruck des sehr dynamischen Forschungsbereichs „Atherosklerose“, der wegen der hohen Anzahl an betroffenen Patienten und der Komplexität des Themas diese Dynamik weiterhin beibehalten wird. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat sich für ihre Leitlinien zur Übernahme des PROCAM-Risikoscores (<http://www.chd-taskforce.de>) entschieden (Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für KHK<sup>117</sup>), der auf einer seit 25 Jahren laufenden, deutschen Beobachtungsstudie (Prospective Cardiovascular Münster Heart Study) basiert. Die europäischen Leitlinien der „Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice“<sup>1</sup> empfehlen den nach einem Projekt der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie benannten SCORE („Systematic Coronary Risk Evaluation“), über dessen Akzeptanz oder Verbreitung zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Berichts keine Angaben gemacht werden können.

Diesen drei, vermutlich meistverwendeten, Risikomodellen liegen messbare und durch entsprechende Tests bzw. Fragen leicht zugängliche Werte (z. B. Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Angaben zum HDL-Spiegel etc.) zugrunde. Die erhobenen Werte werden in standardisierte Tabellen eingetragen, und das individuelle Risiko, ein kardivaskuläres Ereignis in einem definierten Zeitraum (in der Regel zehn Jahre) zu erleiden, wird errechnet.

### Blutfette und Atherosklerose

Der Zusammenhang von Atherosklerose bzw. einer Folgeerkrankung und Blutfetten ist bereits seit langer Zeit vermutet worden und wurde in großen epidemiologischen Studien nachgewiesen. Blutfette, auch Blutlipide genannt, sind daher einen sehr gut erforschter Risikofaktor. Sie sind im Wesentlichen in zwei Gruppen einteilbar: Triglyzeride und Cholesterin, die sich sowohl in ihrem chemischen Aufbau, als auch in ihren biologischen Funktionen stark von einander unterscheiden (s. dazu Lehrbücher der Medizin). Die Fette werden entweder durch die Nahrung aufgenommen oder aber vom Körper, zum Beispiel der Leber, selbst produziert. Da Fette nicht wasserlöslich sind, werden sie im Blut mit Hilfe spezieller Transportsysteme in gelöster Form gehalten. Dafür werden die Fette vom Körper „tröpfchenweise“ in „Eiweißhüllen“ verpackt (Lipoproteine). Lipoproteine erfüllen dabei zwei Funktionen. Einerseits kann durch sie das Fett im Blut transportiert werden, andererseits haben diese Eiweißhüllen spezielle Strukturen, so genannte Rezeptoren, die an Zellen andocken und so die Fette in die Zellen einschleusen können.

Diese Tröpfchen zeigen unterschiedliche Zusammensetzungen (sie tragen entweder nur Cholesterin oder nur Triglyzeride oder beides in unterschiedlichem Ausmaß) und können entsprechend ihren Eigenschaften unterteilt werden. Die bekanntesten sind die so genannten Low- und High-Density-Lipoproteins (HDL). Daneben gibt es noch Intermediate-Density-Lipoproteins (IDL) und

Very-Low-Density-Lipoproteins (VLDL), Chylomikronen und anderes mehr. All diese Untereinheiten stehen in wechselseitiger Beziehung zueinander und sind Stufen des Fettstoffwechsels. Im gesunden Körper bewegt sich sowohl der Gehalt an Cholesterin und Triglyzeriden, als auch die Relation der einzelnen Untereinheiten in bestimmten Grenzen. Man spricht dabei vom Blutfett- oder Blutlipidprofil. Ist der gesamte Blutlipidgehalt erhöht, spricht man von Hyperlipidämie, ist der Cholesterinwert erhöht, von Hypercholesterinämie, ist der Triglyzeridanteil erhöht, von Hypertriglyzerinämie. Bei einer Verschiebung der Relationen untereinander wird von einer Dyslipidämie gesprochen.

### **Cholesterin und KHK**

Da der Blutlipidspiegel bereits seit längerem als Risikofaktor für die wichtigste atherosklerotische Erkrankung, die KHK vermutet wird, ist es nicht verwunderlich, dass über dieses Thema eine Fülle von Publikationen existiert. Insbesondere das Blutlipidprofil wurde in den letzten Jahren auf Basis großer Studien wie 4S<sup>154</sup>, LIPID<sup>40</sup>, AFCAPS / TexCAPS<sup>193</sup> etc. intensiv untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass einige der Untereinheiten des Blutlipidprofils unabhängig von einander als Risikofaktoren gelten bzw. zur Risikoberechnung herangezogen werden können. Insbesondere diese sind von besonderem Interesse, da sie als Therapieziel genutzt werden können. Dabei gelten aktuell Triglyzeride und das HDL als besonders interessant<sup>89</sup>.

Der Cholesterinspiegel und hier im Besonderen das LDL-C ist zum derzeitigen Stand der Forschung ein wichtiger Risikoparameter<sup>67</sup>. In vielen Studien konnte eine statistische Korrelation zwischen dem LDL-C und dem KHK-Risiko bewiesen werden, wobei diese Korrelation nur bis zu einem unteren Wert von 80 bis 120 mg/dl festgestellt werden konnte, sodass nicht von einem linearen, sondern von einem kurvenlinearen Zusammenhang ausgegangen werden muss. Das bedeutet, dass ab einem bestimmten unteren LDL-C-Wert durch weitere LDL-C-Senkung kein Nutzen mehr erreicht werden kann<sup>105</sup>. Allerdings weisen die meisten Risikopatienten einen deutlich höheren Wert auf, sodass dieser Wert in der Praxis nur begrenzte Relevanz besitzt. Daher ist eine lipidsenkende Therapie, medikamentös (z. B. mit Statinen) oder nicht-medikamentös (z. B. mit Diät) weiterhin als die wichtigste Maßnahme der Risikoreduktion zu sehen.

### **DM und KHK**

DM und hier insbesondere der Typ 2 ist als besonderer Risikofaktor für die Entwicklung von KHK zu werten. Auch wenn noch nicht endgültig klar ist, warum Diabetespatienten eine so hohe Anfälligkeitsrate für atherosklerotische Veränderung aufweisen, verdichten sich doch die Hinweise, dass, neben anderen Faktoren, die diabetische Dyslipidämie eine wichtige Rolle spielt. Zudem weisen insbesondere DM Typ 2-Patienten mehrere Risikofaktoren wie Fettleibigkeit, Bluthochdruck und metabolisches Syndrom auf, wobei diese Risikofaktoren der Erkrankung oft vorangehen. Allgemein sollte ein DM Typ 2-Patient als Hochrisikopatient (gleich einem Patienten mit bekannter KHK) behandelt werden und unabhängig von seinem aktuellen LDL-C-Spiegel Statine zur Modifikation des Blutlipidprofils einnehmen<sup>53, 90, 164, 170, 199</sup>, wobei in diesem Zusammenhang auch die Anwendung von Kombinationspräparaten<sup>93</sup> zu überlegen ist. Die genaue Festlegung der Therapieempfehlung ist allerdings noch in Diskussion<sup>146, 108</sup>. Jedenfalls ist davon auszugehen, dass selbst bei Statintherapie das KHK-Risiko bei Diabetikern hoch bleibt<sup>53</sup>. Inwieweit Statine auch zur Prävention von mikrovaskulären Ereignissen (z. B.: Erblindung) beitragen, ist noch nicht klar<sup>129</sup>.

### **Prävention und KHK**

Auf Grund der hohen Patientenzahl und der hohen Folgekosten der KHK ist es ein Gebot der Stunde, präventive Maßnahmen zu entwickeln. Die oben vorgestellten Risikofaktoren bieten dafür einen geeigneten Ausgangspunkt.

Grundsätzlich kann man zwischen Primär- und Sekundär- sowie zwischen spezifischer und unspezifischer Prävention unterscheiden. Primäre Prävention stellt sich die Aufgabe, bereits zu einem Zeitpunkt, zudem noch keine Erkrankung vorliegt, Risikofaktoren zu behandeln oder zu vermeiden. Sekundärprävention dagegen versucht, Krankheitsfolgen bzw. das Wiederauftreten der Erkrankung zu verhindern. Ist die Prävention spezifisch, dann richtet sie sich zielgenau auf eine streng selektierte Patienten- oder Personengruppe. Das Selektionskriterium ist dabei direkt mit dem zu vermeidenden Krankheitsbild verbunden.

Die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist oft nicht klar definierbar. In der kardiologischen Präventionsdefinition zielte beispielsweise die Primärprävention auf Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung ab, während die Sekundärprävention einen Herzinfarkt, bzw. ein

koronares Ereignis voraussetzte. Umfangreiche Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass diese Definition nur bedingt aufrechtzuerhalten ist, will man prognostische Aussagen treffen. Daher wurde das globale Risikomodell entwickelt, das unabhängig von der Vorgeschichte (z. B. eines erlittenen Herzinfarkts) des Patienten das individuelle Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung beschreiben kann. Als Risikofaktoren werden Übergewicht, Bluthochdruck, Störungen im Lipidhaushalt, DM, metabolisches Syndrom, Alter, Geschlecht und eine positive Familienanamnese genannt. Die meisten der neueren Studien und auch Therapieempfehlungen nehmen darauf Bezug und setzen anstatt Primär- bzw. Sekundärprävention das Risiko, ein koronares Ereignis in einer bestimmten Zeit zu erleben. Es handelt sich daher um Maßnahmen einer spezifischen Prävention. Trotzdem kann man, insbesondere im Hinblick auf die Analyse „alter“ Studien, die Unterscheidung zwischen Primär- und Sekundärprävention aufrechterhalten. Entsprechend den nationalen und internationalen Leitlinien (zum Beispiel die des US-amerikanischen ATP<sup>3</sup>, die der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie<sup>4</sup>, der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für KHK aus dem Jahr 2004 sowie die „European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice“<sup>1</sup>) werden für die Primärprävention an erster Stelle die Umsetzung von Lebensstiländerungen empfohlen (Einstellung des Tabakkonsums, Veränderung der Ernährungsgewohnheiten, Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Betätigung) und ergänzend, wenn die vorgeschriebenen Ziele bezüglich der Senkung des Cholesterinspiegels nicht erreicht werden, cholesterinsenkende Medikamente.

### **Statine und KHK**

Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A-Reductase-Inhibitoren, besser bekannt als Statine, sind eine verhältnismäßig neue Medikamentengruppe und gehören zu den cholesterin- (eigentlich LDL-C-) senkenden Medikamenten. Sie greifen direkt in den Fettstoffwechsel der Leber ein, wo sie die körpereigene Synthese von Cholesterin hemmen und damit auch die Aufnahme von LDL in die Leberzellen fördern. In der Regel werden Statine gut vertragen und haben wenige Nebenwirkungen<sup>67</sup>, wobei jedoch bei eventueller Co-Medikation (besonders mit Fibraten) darauf geachtet werden muss, wie die Verstoffwechslung der verabreichten Medikamente einander beeinflussen kann. Eine ursprünglich vermutete erhöhte Krebskrankungsrate bei Statinmonotherapie konnte in einer Metaanalyse großer, ausschließlich in „peer-review“-Literatur publizierter Untersuchungen nicht nachgewiesen werden<sup>55</sup>. Allerdings ist wegen der erst relativ kurzen Existenz der Statine auf dem Markt keine Studie im Stande Langzeitfolgen richtig und vollständig abzuschätzen.

Je nach Struktur der Substanz und Art der Bindung an das Enzym unterscheidet man „Typ 1 Statine“ (z. B. Pravastatin, Simvastatin), die über eine Decalinstruktur binden, und „Typ 2 Statine“ (z. B. Atorvastatin, Fluvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin), die zusätzlich über eine Fluorphenylgruppe binden. Atorvastatin und Rosuvastatin bilden außerdem Wasserstoffbrückenbindungen. Bei Rosuvastatin wird eine weitere Bindung über eine elektronegative Sulfongruppe aufgebaut. Unterschiede in Struktur und Bindungsarten sind unter anderem dafür verantwortlich, dass die einzelnen Medikamente das Enzym HMG-CoA unterschiedlich stark beeinflussen und somit auch unterschiedlich stark LDL-C senken.

Die Wirksamkeit der Statine wurde in groß angelegten Studien dargelegt, wobei insbesondere die Korrelation der Senkung des LDL-C mit dem Auftreten einer KHK untersucht wurde. Bei diesen Studien hat es sich anfangs in der Regel um Untersuchungen gehandelt, in denen Statine als sekundärpräventive Maßnahme eingesetzt wurden. Mit dem Beweis der Wirksamkeit als Sekundärpräventionsmaßnahme (zum Beispiel 4S<sup>154</sup>, LIPID<sup>40</sup>, CARE<sup>148</sup>) und dem immer weitergehenden Verständnis der Zusammenhänge (die ihren Ausdruck in der Etablierung des globalen Risikomodells findet) wurden seit Mitte der 1990er Jahre des letzten Jahrhunderts verstärkt auch Primärpräventionsstudien (z. B. WOSCOPS<sup>211</sup>, AFCAPS / TexCAPS<sup>193</sup>, ALLHAT- / LLT<sup>185</sup>) unternommen, die die Erkenntnisse der vorangegangenen Studien bestärkten. Mit der „Heart Protection Study“ (HPS<sup>196</sup>), deren Ergebnisse 2002 veröffentlicht wurden, wurde das erste Mal eine groß angelegte Untersuchung vorgenommen, die die Unterscheidung zwischen Primär- und Sekundärprävention zugunsten des globalen Risikomodells aufgegeben hat.

### **Pleiotrope Wirkung der Statine**

Im Rahmen der Studien konnte festgestellt werden, dass die Wirksamkeit der Statine nicht ausschließlich auf ihre LDL-C-senkende Eigenschaft zurückgeführt werden kann. In weiteren Untersuchungen wurden zusätzliche Eigenschaften, die so genannten pleiotropen [griechisch: mehrfach ausgerichteten] Effekte entdeckt, die möglicherweise auf die Cholesterinsynthese-hemmende Wirkung

der Statine im Fettstoffwechsel zurückzuführen sind. Dabei beeinflussen sie entweder direkt oder durch ihre Stoffwechselprodukte eine Vielzahl von Abläufen.

Die pleiotropen Wirkungen reichen von einer positiven Beeinflussung der Stabilität atherosklerotischer Plaques über entzündungshemmende (CRP-senkende) und gerinnungshemmende Wirkung, Beeinflussung der Neubildung von Gefäßen hin zu möglichen Einflüssen auf Osteoporose und M. Alzheimer. Einige dieser Wirkungen sind nur im Labor getestet, andere resultieren aus Untersuchungen oder Sekundäranalysen anderer Studien<sup>67, 105, 140</sup>. Wichtig ist jedoch anzumerken, dass insbesondere jene pleiotropen Wirkungen, die atherosklerotische Veränderungen beeinflussen, in Zukunft von großer Bedeutung sein könnten. So wurde gezeigt, dass Statine die atherosklerotische Verengung, dargestellt durch Angiogramme, zumindest verlangsamen<sup>64</sup>. Bei Diabetespatienten konnte eine Reduktion bzw. „Nicht-Entwicklung“ einer arteriellen Versteifung (die als Maß atherosklerotischer Veränderungen gewertet werden kann<sup>166</sup>), gemessen durch die Pulswellengeschwindigkeit, nachgewiesen werden. Als Grund dafür wurde die Senkung des CRP angegeben<sup>104</sup>. Es wird jedoch noch einiger Jahre und weiterer Studien bedürfen, bevor diese Wirkungen so gut beschrieben werden, dass daraus auch Therapieempfehlungen abzuleiten sind.

### **Andere medikamentöse cholesterinsenkende Therapien**

Es war nicht primäres Ziel dieses Berichts andere cholesterinsenkende Therapien zu untersuchen. Dennoch soll dieses Thema hier kurz angerissen werden.

Als medikamentöse cholesterinsenkende Therapien mit dem Ziel der Risikoreduktion von KHK sind heute Fibrate, Niacin und Cholestyramin am weitesten verbreitet und werden auch zu Präventionsmaßnahmen empfohlen. Jede der genannten Substanzen hat gute Ergebnisse in Studien belegen können. Allerdings sind Verträglichkeit, Sicherheit und vor allem der Nutzen des Patienten (dargestellt in der Risikoreduktion an KHK oder anderen Todesursachen zu sterben) dieser Substanzen den Statinen unterlegen<sup>61</sup>, sodass Statine als die Medikamente erster Wahl anzusehen sind.

Wichtig scheint jedoch, dass die einzelnen cholesterinsenkenden Therapien das Blutlipidprofil in unterschiedlicher Weise verändern können. Diese Erkenntnisse sind insofern wichtig, als eben die einzelnen Blutlipiduntereinheiten, wie oben beschrieben, teilweise von einander unabhängige Risikofaktoren darstellen. Das derzeit wichtigste Blutlipid, dem eine eigene Bedeutung zugeschrieben wird, ist das HDL, das so genannte „gute Cholesterin“. Ist das HDL niedrig, so konnte unabhängig vom LDL-C-Spiegel ein erhöhtes KHK-Risiko dargestellt werden. Während Statine ihre Wirkung hauptsächlich durch eine LDL-C-Reduktion entfalten, können Fibrate und Niacin den HDL-Spiegel deutlich stärker erhöhen. Mit dieser Erhöhung sinkt das KHK-Risiko<sup>111, 100, 167, 77, 122</sup>. Daher wurde in den letzten Jahren die Kombination der Statine entweder mit Fibraten oder mit Niacin diskutiert. Auch wenn endgültige Resultate noch nicht vorliegen, zeichnet sich ab, dass solche Kombinationsmedikamente in Zukunft eine große Rolle spielen werden. Sowohl die Verträglichkeit als auch die höhere Effizienz (gleichzeitiges Beeinflussen von zwei unabhängigen Risikofaktoren) dieser Kombinationspräparate können die Compliance der Patienten, die stark von der absoluten Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten abhängt, erhöhen. Allerdings ist vor einer willkürlichen Kombination dieser Präparate abzuraten, da die Verstoffwechslung der einzelnen Substanzen sich gegenseitig beeinflussen und die Nebenwirkungsrate stark ansteigen kann. Entsprechende Studien sind daher unbedingt durchzuführen<sup>111, 81, 100, 73, 77, 122</sup>.

Eine interessante Überlegung wurde in einer Studie angestellt<sup>167</sup>, die vorschlägt, cholesterin-, blutdruck-, homocysteinsenkende und blutgerinnungsbeeinflussende (Acetylsalicylsäure) Medikamente in niedriger Dosierung zu einer „Polypill“ zusammenzufassen. Diese Tablette soll dann ab dem Alter von 55 Jahren jedem Patienten verschrieben werden sowie jüngeren Patienten, die bereits an KHK leiden. Dieser Ansatz entspräche einem unspezifischen Primärpräventionsansatz, mit dem theoretisch 80 % aller Herzinfarkte und Schlaganfälle vermieden werden können. Der Autor dieser Studie ist sich des radikalen Ansatzes bewusst, vertritt jedoch deutlich die Meinung, dass die einzelne Einnahme all dieser Medikamente, die aktuelle einzeln auf das Risikofaktoren eingehen, nicht praktikabel sei (die aktuellen Compliance- und Versorgungsdaten geben ihm Recht) und ein Umdenken stattfinden sollte. Zudem werden die oben beschriebenen Medikamente bereits heute in der Praxis häufig gleichzeitig verschrieben, sodass Hochrisikopatienten vier und mehr Tabletten täglich wenigstens einmal einnehmen müssen.

### Nicht-medikamentöse cholesterinsenkende Therapien

Die wohl wichtigsten nicht-medikamentösen cholesterinsenkenden Therapien sind Diät und Bewegung. Über regelmäßige Bewegung wurde im Rahmen dieser Studie keine Suchstrategie verfolgt, allerdings ist sie fester Bestandteil aller nationalen und internationalen Empfehlungen. Da Bewegung und insbesondere Bewegungsmangel schwer messbare Größen sind, ist die Einbindung in standardisierte und validierte Risikomodellrechnungen nicht zu erwarten. Eine evidenzbasierte Aussage zum Thema Bewegung als Primärprävention ist daher - vor allem unter dem Gesichtspunkt der validen Datenerhebung in der Praxis - vermutlich nur bedingt möglich.

Über diätische Maßnahmen zur Prävention wurden im letzten Jahrhundert viele Studien durchgeführt. In einer Metaanalyse<sup>102</sup>, die 27 randomisierte, kontrollierte Untersuchungen auswertete<sup>102</sup> konnten nur schwache Korrelationen zwischen Diät und KHK-Risikoreduktion darstellen, die dann beobachtbar waren, wenn die Studien über einen langen Zeitraum (mindestens zwei Jahre) durchgeführt wurden. Allerdings sind viele dieser Studien zu einer Zeit durchgeführt worden, in der das Verständnis der KHK und der Risikofaktoren nicht so deutlich waren wie heute. Neuere Ergebnisse<sup>107</sup> konnten hingegen mit einer Studiendauer von einem Monat und einer Standarddiät, wie sie das NCEP (National Cholesterol Education Panel, ATP III)<sup>3</sup> vorschlägt, sowohl das LDL-C als auch den CRP-Spiegel in gleichem Maß senken wie Statine. Vergleichbare Potenziale wurden auch in einer anderen Studie beschrieben<sup>44</sup>, die möglichst realitätsnah eine umsetzbare Programm der Diätberatung evaluiert hat.

#### 5.3.2.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Endstrecke eines kontinuierlich verlaufenden Krankheitsprozesses, der seinen Ausgang in der Atherosklerose, genau genommen der Koronararteriosklerose (also der „Verkalkung“ der Herzkranzgefäße) nimmt. Wie oben dargestellt, ist die Atherosklerose mit Risikofaktoren entweder kausal oder statistisch verbunden.

Entsprechend dem komplexen System der Gefäßkreislaufs und den vielen teilweise molekular ablaufenden Prozessen tritt daher die KHK in mehreren Krankheitsbildern auf. Gemeinsam ist ihnen eine Mangeldurchblutung der Herzmuskulatur, die entweder durch atherosklerotisch verengte Herzkranzgefäße oder im schlimmsten Fall durch thrombotisch verstopfte Herzkranzgefäße verursacht ist. In vielen Fällen sind beide Erkrankungen gleichzeitig zu beobachten. Ist die Herzmuskulatur einmal geschädigt, verringert sich ihre Kontraktilität (die Möglichkeit sich zusammenzuziehen), was wiederum in weiterer Folge zur Herzinsuffizienz führen kann.

Eine einmal geschädigte Herzmuskulatur hat nur geringe Chancen auf Gesundung, daher ist die KHK ein dringendes Ziel der Prävention.

##### 5.3.2.2.1 Datenextraktion und Ergebnisse

Anhand der im Abschnitt „Selektionskriterien“ genannten Einschlusskriterien blieben 26 Artikel für die medizinische Bewertung im engeren Sinn und den systematischen Ergebnisvergleich übrig, davon sechs Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen und sechs Primärstudien, die die Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen mit Hilfe von Statinen behandeln. Zwei der nach den Selektionskriterien in Frage kommenden systematischen Übersichtsarbeiten waren ausgeschlossen worden, da sie bezüglich der Primärprävention von Statinen nur die Beschreibung zweier bereits eingeschlossener Primärstudien (WOSCOPS<sup>211</sup> und AFCAPS / TexCAPS<sup>193</sup>) enthalten.

Zwei der sechs Übersichtsarbeiten bezogen sich in der Fragestellung *ausschließlich* auf Primärprävention<sup>203, 192</sup>. Die restlichen Arbeiten schlossen in die Fragestellung sowohl Primär- als auch Sekundärprävention mit ein.

Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse der Übersichtsarbeiten in einer Tabelle zusammengefasst (vgl. Tabelle 3) Eine ausführlichere tabellarische Darstellung findet sich im Anhang B (Tabelle 10).

Tabelle 3: Übersichtsarbeiten zu kardiovaskulären Erkrankungen: Fragestellung und Ergebnisse.

<b>Law et al., 2003</b> Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and Meta-Analysis.	
Fragestellung	Ausmaß der Reduktion des LDL-Cholesterins und der Inzidenz von ischämischen Herzerkrankungen und Schlaganfall durch Statine, abhängig von Statinklasse, Dosis und Behandlungsdauer
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ und quantitativ	Statine können zu einer Senkung des Cholesterinspiegels um durchschnittlich 1,8 mmol/L beitragen (signifikante Reduktion bei allen Ausgangsniveaus, <i>prozentuale</i> Reduktion unabhängig vom Ausgangsniveau). Das Risiko ischämischer Herzkrankheiten wird dadurch um 60 %, das Risiko eines Schlaganfalls um 17 % gesenkt (hypothetische Berechnungen aus den Ergebnissen der ersten und zweiten Metaanalyse, bei Schlaganfall bezieht sich die Risikoreduktion fast ausschließlich auf die Verhinderung von nicht-tödlichem Schlaganfall).
<b>Vreecer et al., 2003</b> Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke.	
Fragestellung	Reduktion des RR klinischer Ereignisse (koronare Ereignisse, ischämischer Schlaganfall, kardiovaskuläre, nicht-kardiovaskuläre und Gesamtmortalität) durch Statintherapie in Primär- und Sekundärprävention.
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ	Statine reduzieren das RR von koronaren Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichen Schlaganfällen und die Gesamtmortalität. In der Primärprävention zeigen sich nur kleine und nicht-signifikante Veränderungen bei Schlaganfall und Gesamtmortalität. Keine signifikante Auswirkung, auch bei Sekundärprävention, auf tödlichen Schlaganfall
Ergebnisse quantitativ für Primärprävention (in Klammern KI)	RR koronare Ereignisse: 0,67** (0,58 - 0,77) RR kardiovaskuläre Mortalität: 0,66** (0,49 - 0,90) RR nicht-kardiovaskuläre Mortalität: 1,03 (0,80 - 1,33) RR tödlicher Schlaganfall: 0,96 (0,32 - 2,88) RR nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,81 (0,54 - 1,21) RR Schlaganfall gesamt: 0,84 (0,57 - 1,23) RR Gesamtmortalität: 0,86 (0,72 - 1,04)
<b>Dornbrook-Lavender et al., 2001</b> Primary Prevention of Coronary Heart Disease in the Elderly.	
Fragestellung	Blutdrucksenkende Mittel, Statine und Aspirintherapie für die Primärprävention von koronaren Herzerkrankungen bei älteren Menschen(> 64 Jahre)
Design	Systematische Übersichtsarbeit
Ergebnisse	Medikamente gegen Bluthochdruck, Statine sowie Aspirin verhindern erste koronare Ereignisse bei Hochrisikopersonen über 65. Wirksamkeit und Sicherheit von Pharmakotherapie bei Personen über 75 unklar, weitere Untersuchungen notwendig.
<b>Pignone et al., 2000</b> Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: Meta-Analysis of randomised trials.	
Fragestellung	Wirksamkeit der Primärprävention mit den Medikamenten in Bezug auf Vorkommen und Mortalität koronarer Herzkrankheit sowie Mortalität generell.
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ	Lipidsenkende Medikamente reduzieren das Risiko koronarer Ereignisse und Mortalität in der Primärprävention, Gesamtmortalität wird nicht-signifikant reduziert (als Grund wird das insgesamt niedrigere Sterblichkeitsrisiko in Primärpräventionspopulationen vermutet, eine Auswahl von Primärpräventionspatienten mit höherem Risiko oder längere Behandlungsdauer könnte das Ergebnis bei Gesamtmortalität verbessern). Autoren empfehlen bei Primärpräventionspatienten die Verwendung von Instrumenten zur Risikoeinschätzung.
Ergebnisse quantitativ für Primärprävention (in Klammern KI)	<i>Vier eingeschlossene Studien:</i> OR koronare Herzerkrankungen: 0,70* (0,62 - 0,79) OR Mortalität durch koronare Herzerkrankungen: 0,71* (0,56 - 0,91) OR Gesamtmortalität: 0,94 (0,81-1,09) <i>Alle acht Studien:</i> OR koronare Herzerkrankungen: 0,72* (0,65 - 0,80) OR Mortalität durch koronare Herzerkrankungen: 0,76* (0,61 - 0,94) OR Gesamtmortalität: 1,02 (0,89 - 1,15) <i>Drei Statinstudien:</i> OR koronare Herzerkrankungen: 0,65* (0,55 - 0,77) OR Mortalität durch koronare Herzerkrankungen: 0,65* (0,48 - 0,89) OR Gesamtmortalität: 0,89 (0,75-1,06)

## Fortsetzung Tabelle 3: Übersichtsarbeiten zu kardiovaskulären Erkrankungen: Fragestellung und Ergebnisse.

<b>Sacks et al., 2000</b>	
Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The prospective pravastatin pooling project.	
Fragestellung	Ziel des des PPP-Projekts (Prospective Pravastatin Pooling Project) war, höhere statistische Aussagekraft zur Wirksamkeit bei Teilnehmern, wie Frauen, Ältere und Diabetiker zu gewinnen.
Design	Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ	Pravastatin zeigte eine ähnliche RRR bei verschiedenen Untergruppen (Primär- / Sekundärprävention, Frauen, Ältere, Diabetiker, Raucher), allerdings keine statistisch verlässlichen Aussagen bei Diabetikern und Frauen, geringere Reduktion des RR bei Bluthochdruckpatienten. Ähnliche Risikoreduktion bei Primär- und Sekundärprävention, Unabhängigkeit der RRR vom Ausgangscholesterinwert.
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Alle drei Studien:</i> RR Tod durch koronare Herzerkrankung oder nicht-tödlicher MI: 0,74** (0,68 – 0,81) RR Tod durch koronare Herzerkrankung, nicht-tödlicher MI, CABG oder PTCA: 0,77** (0,72 – 0,82) <i>Zwei Sekundärpräventionsstudien:</i> RR Tod durch koronare Herzerkrankung oder nicht-tödlicher MI: 0,76** (0,69 – 0,84) RR Tod durch koronare Herzerkrankung, nicht-tödlicher MI, CABG oder PTCA: 0,78** (0,73 – 0,84)
<b>Ross et al., 1999</b>	
Clinical Outcomes in Statin Treatment Trials. A Meta-analysis.	
Fragestellung	Bestimmung des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen und Tod bei Patienten, die eine Statintherapie zur Cholesterinregulierung erhalten.
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ	Autoren sehen eine Wirksamkeit der Statine in Bezug auf die meisten kardiovaskulären Ereignisse. Ergebnisse laufender Studien müssen abgewartet werden. Autoren differenzieren in den Ergebnisübersichten selbst nach gemischten Studien (Primär- und Sekundärprävention), Sekundärpräventions- und Regressionsstudien, glauben aber nicht, dass solche Unterscheidungen das Risiko der Patienten immer treffen.
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Alle Studien:</i> OR Gesamtmortalität: 0,76* (0,67 - 0,86) OR tödlicher MI: 0,61* (0,48 - 0,78) OR nicht-tödlicher MI: 0,66* (0,57 - 0,77) OR Angina: 0,70* (0,65 - 0,76) <i>Gemischte Studien:</i> OR Gesamtmortalität: 0,77* (0,59 - 0,99) OR tödlicher MI: 0,71 (0,47 - 1,07) OR nicht-tödlicher MI: 0,58 (0,30 - 1,14) OR Angina: 0,45 (0,13 - 1,50) <i>Sekundärpräventionsstudien:</i> OR Gesamtmortalität: 0,79 (0,60 - 1,04) OR tödlicher MI: 0,53* (0,38 - 0,74) OR nicht-tödlicher MI: 0,66* (0,50 - 0,87) OR Angina: 0,71* (0,65 - 0,78) <i>Regressionsstudien:</i> OR Gesamtmortalität: 0,52* (0,32 - 0,85) OR tödlicher MI: 0,72 (0,31 - 1,66) OR nicht-tödlicher MI: 0,69 (0,44 - 1,09) OR Angina: 0,66* (0,53 - 0,83)

CABG = Aortokoronarer Bypass. KI = Konfidenzintervall. LDL = Low-Density-Lipoproteins. MI = Myokardinfarkt, OR = Odds Ratio. PTCA = Perkutane transluminale Koronarangiographie. RR = relative risk / risk ratio, relatives Risiko. RRR = Relative Risikoreduktion. vs. = versus.

\* = signifikant ( $p \leq 0,05$ ).

\*\* = hochsignifikant ( $p \leq 0,01$ ).

KI = 95 %. Quelle: ÖBIG - eigene Darstellung.

Unter den eingeschlossenen Studien (vgl. Tabelle 3) befinden sich eine Metaanalyse und eine systematische Übersichtsarbeit, die ausschließlich Primärprävention behandeln<sup>203, 192</sup>. In einer Metaanalyse, die thematisch Primär- und Sekundärprävention einschließt, sind die Ergebnisse für Primärprävention aufgeschlüsselt<sup>213</sup>.

Pignone et al.<sup>203</sup> schließen in ihrer Metaanalyse zur Wirksamkeit von lipidsenkenden Medikamenten in der Primärprävention insgesamt acht Studien ein (insgesamt rund 33.000 Patienten), davon vier randomisierte Studien mit einer Dauer von mindestens einem Jahr sowie vier weitere Studien, die

jedoch offensichtlich nicht alle Einschlusskriterien erfüllten. Die Resultate ergeben bei den drei eingeschlossenen Statinstudien eine höhere Risikoreduktion als in der Metaanalyse über alle acht eingeschlossenen Studien. Die Gesamtmortalität wird jedoch nicht signifikant gesenkt (vgl. die in Tabelle 3 zitierten Zahlen). Ein möglicher Grund dafür könnte nach Autorenmeinung im generell geringeren Sterblichkeitsrisiko bei Primärpräventionspatienten liegen. Des Weiteren ist zu vermuten, dass sich positive Effekte in der Gesamtmortalität erst bei Studien mit einer deutlich längeren Studiendauer auswirken.

Vreecer et al.<sup>213</sup> analysieren 14 randomisierte kontrollierte Studien (mit einer Dauer von mindestens einem Jahr), davon vier zur Primärprävention mit insgesamt 14.566 Patienten. Sie kommen auf eine (hoch) signifikante Risikoreduktion für koronare Ereignisse von 33 % und für kardiovaskuläre Mortalität um 34 %. Auch bei Vreecer et al. ergibt sich keine signifikante Risikoreduktion bei der Gesamtsterblichkeit ( $p = 0,1303$ ).

Dornbrook-Lavender et al.<sup>192</sup> untersuchen in ihrer Übersichtsarbeit Literatur zur Primärprävention bei der Gruppe älterer Menschen über 64 (unter Einbezug von Therapien mit blutdrucksenkenden Mitteln, Statinen und Aspirin). Sie fassen die Ergebnisse von fünf Statinstudien zusammen (davon drei randomisierte kontrollierte Studien zur Primärprävention, eine randomisierte kontrollierte Studie zu Primär- und Sekundärprävention und eine Kohortenstudie zur Primärprävention) und kommen zum Ergebnis, dass eine Statintherapie erste koronare Ereignisse bei Personen über 65 verhindern kann. Speziell für Personen über 75 konstatieren die Autoren jedoch einen Bedarf an weiteren Studien, die Wirksamkeit und besonders auch Sicherheit der Therapie bei dieser Zielgruppe zu untersuchen.

Law et al.<sup>200</sup> kommen zu einer sehr hohen Risikoreduktion (60 % für ischämische Herzkrankheiten). Hierzu muss jedoch bemerkt werden, dass dieses Ergebnis ein hypothetisch errechnetes ist: Es wurde eine Metaanalyse zu Statinen und deren Wirkung auf eine Reduktion des LDL-Cholesterins durchgeführt sowie eine weitere Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen einer Cholesterinreduktion (unabhängig davon, mit welcher Therapie sie erreicht wurde) und ischämischen Herzkrankungen. Die zweite Metaanalyse ergab eine Halbierung des Risikos ischämischer Herzkrankungen nach zwei Jahren oder länger dauernder Behandlung bei einer Cholesterinreduktion von 1,6 mmol/L. Als Ergebnis der ersten Metaanalyse wiederum ergibt sich eine durchschnittliche Cholesterinsenkung um 1,8 mmol/L durch Statine. Des Weiteren beziehen sich die Ergebnisse auf Patienten mit und ohne Vorerkrankungen, Schlüsse für die Wirkung bei Primärprävention können also nicht gezogen werden.

In der PPP-Studie<sup>207</sup> wurden die Daten von drei randomisierten kontrollierten Studien im Rahmen eines prospektiv angelegten Projekts in einer Metaanalyse zusammengefasst. Enthalten war als einzige Primärpräventionsstudie die WOSCOPS-Studie<sup>211</sup> (vgl. dazu Tabelle 4).

Ross et al.<sup>206</sup> führten eine Metaanalyse über insgesamt 17 randomisierte kontrollierte Statinstudien durch. Eine Aufschlüsselung der Ergebnisse nach Primärprävention erfolgte nicht.

Bei den Primärstudien für den Zeitraum ab 2002 wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien<sup>210, 185</sup>, die (nahezu) ausschließlich die Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen mit Hilfe von Statinen behandeln sowie zwei randomisierte kontrollierte Studien, die sowohl Primär- als auch Sekundärprävention einschließen und dies in den Ergebnissen - zumindest teilweise - aufschlüsseln<sup>196, 212</sup>. Die in den Übersichtsarbeiten und Metaanalysen behandelten Primärstudien ergaben außerdem den Hinweis auf zwei große randomisierte kontrollierte Studien zur Primärprävention aus den Jahren 1995 bzw. 1998, die in die Auswahl mit aufgenommen wurden<sup>211, 193</sup>. In der systematischen Übersicht in Tabelle 4 werden die sechs Studien zur Primärprävention dargestellt. Eine ausführlichere tabellarische Darstellung findet sich im Anhang (Tabelle 11).

Tabelle 4: Randomisierte, kontrollierte Primärpräventionsstudien zu kardiovaskulären Erkrankungen: Fragestellung und Ergebnisse.

<b>Sever et al., ASCOT-LLA, 2003</b> 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.	
Fragestellung	Überprüfung der primärpräventiven Wirkung von Statinen in Bezug auf KHK bei Personen mit Bluthochdruck, die konventionell nicht als dyslipidämisch einzustufen sind.
Studiendesign	Doppelt verblindetes Design mit randomisierter Zuordnung zur Versuchs- (Atorvastatin) und Kontrollgruppe (Placebo)
Ergebnisse (hazard ratio, in Klammern KI)	<b>Primärer Endpunkt:</b> Nicht-tödlicher MI (inklusive stiller) oder tödliche KHK: 0,64** (0,50 - 0,83) [OR = 0,65] <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Alle kardiovaskulären Ereignisse: 0,79** (0,69 - 0,90) [OR = 0,80] Alle koronaren Ereignisse: 0,71** (0,59 - 0,86) [OR = 0,72] Nicht-tödlicher MI (exklusive stiller) oder tödliche KHK: 0,62** (0,47 - 0,81) [OR = 0,62] Gesamt mortalität: 0,87 (0,71 - 1,06) [OR = 0,87] Kardiovaskuläre Mortalität 0,90 (0,66 - 1,23) [OR = 0,90] Tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall 0,73* (0,56 - 0,96) [OR = 0,73] Tödliches und nicht-tödliches Herzversagen: 1,13 (0,73 - 1,78) [OR = 1,13] <b>Tertiäre Endpunkte:</b> Stiller MI: 0,82 (0,40 - 1,66) [OR = 0,82] Instabile Angina 0,87 (0,49 - 1,57) [OR = 0,87] Chronische stabile Angina: 0,59* (0,38 - 0,90) [OR = 0,59] Periphere Arterienerkrankung: 1,02 (0,66 - 1,5) [OR = 1,02] Lebensbedrohliche Arrhythmien: 3,31 (0,91 - 12,01) [OR = 3,31] Neuerkrankung mit DM 1,15 (0,91 - 1,44) [OR = 1,14] Entwicklung einer Nierenschädigung 1,29 (0,76 - 2,19) [OR = 1,28]
<b>The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, ALLHAT-LLT, 2002</b> Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT).	
Fragestellung	Inwieweit reduziert Pravastatin, verglichen mit „usual care“, die Gesamt mortalität bei älteren, mäßig hypercholesterinämischen Bluthochdruckpatienten mit zumindest einem weiteren KHK-Risikofaktor
Studiendesign	Randomisierte Zuordnung zu Versuchs- (Pravastatin) und Kontrollgruppe („usual care“), nicht verblindet
Ergebnisse (hazard ratio, in Klammern KI)	<b>Primärer Endpunkt:</b> Gesamt mortalität: 0,99 (0,89 - 1,11) [OR = 0,99] Kardiovaskuläre Mortalität (inkl. Schlaganfall): 0,99 (0,84 - 1,16) [OR = 0,99] Nicht-kardiovaskuläre Mortalität: 1,01 (0,86 - 1,18) [OR = 1,00] Tod unbekannter Ursache: 0,88 (0,55 - 1,39) [OR = 0,87] <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Tödliche KHK oder nicht-tödlicher MI: 0,91 (0,79 - 1,04) [OR = 0,91] Tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,91 (0,75 - 1,09) [OR = 0,91] Herzversagen (hospitalisiert oder tödlich): 0,99 (0,83 - 1,18) [OR = 0,98] Krebs: 1,03 (0,89 - 1,19) [OR = 1,03] Keine signifikante Heterogenität der Ergebnisse in Bezug auf Alter, Geschlecht, DM Typ 2 und die vier ALLHAT-Behandlungsarme
<b>Heart Protection Study Collaborative Group, HPS, 2002</b> Study of cholesterol lowering with simvastatin.	
Fragestellung	Untersuchung, ob die Verabreichung von Simvastatin bei Patienten mit hohem globalem Risiko die Gesamt morbidität und - mortalität senkt.
Studiendesign	Doppelt verblindetes Design mit randomisierter Zuordnung zu Versuchs- und Kontrollgruppe (Placebo)

**Fortsetzung Tabelle 4: Randomisierte, kontrollierte Primärpräventionsstudien zu kardiovaskulären Erkrankungen: Fragestellung und Ergebnisse.**

Ergebnisse (rate ratio, in Klammern KI)	<p><b>Risikoreduktion bezogen auf das absolute Risiko nach fünf Jahren</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt</b> Gesamtmortalität: 0,87** (0,81- 0,94) [OR = 0,88]</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b> Nicht-tödlicher MI oder Tod durch KHK: 0,73** (0,67 - 0,79) [OR = 0,74] PTCA oder CABG: 0,76** (0,70 - 0,83) [OR = 0,78] Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall 0,75** (0,66 - 0,85) [OR = 0,76] Alle kardiovaskulären Ereignisse: 0,76** (0,72 - 0,81) [OR = 0,79] Kardiovaskuläres Ereignis bei Primärprävention: 0,75** (0,67 - 0,84) [OR = 0,77] Kardiovaskuläres Ereignis bei Sekundärprävention: 0,76** (0,71 - 0,82) [OR = 0,79] Tod durch alle vaskulären Ursachen: 0,83** (0,75 - 0,91) [OR = 0,83] Tod durch nicht-vaskuläre Ursachen 0,95 (0,85- 1,07) [OR = 0,96]</p> <p><b>Subgruppenanalyse bei Diabetikern:</b> Nicht-tödlicher MI durch KHK: 0,73** (0,62 - 0,85) PTCA oder CABG: 0,83* (0,70 - 0,97) Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall 0,76** (0,61 - 0,94) Alle vaskulären Ereignisse: 0,78** (0,70 - 0,87)</p>
<b>Shepherd et al., PROSPER, 2002</b>	
Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular diseases.	
Fragestellung	Untersuchung des Nutzens der Verabreichung von Pravastatin bei betagten Patienten mit hohem globalem Risiko.
Studiendesign	Doppelt verblindetes Design mit randomisierter Zuordnung zu Versuchs- und Kontrollgruppe (Placebo)
Ergebnisse (hazard ratio, in Klammern KI)	<p><b>Risikoreduktion bezogen auf das absolute Risiko nach drei Jahren</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt:</b> Nicht-tödlicher MI oder Tod durch KHK sowie tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,85* (0,74 - 0,97) [OR = 0,87]</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b> Nicht-tödlicher MI oder Tod durch KHK: 0,81** (0,94 - 1,31) [OR = 0,83] Alle kardiovaskulären Ereignisse: 0,85* (0,75 - 0,97) [OR = 0,87] Tod durch kardiovaskuläre Ursachen: 0,76 *(0,58 - 0,99) [OR = 0,78] Transitorische ischämische Attacke: 0,75* (0,55 - 1,00) [OR = 0,76] Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall: 1,03 (0,81 - 1,31) [OR = 1,04] Gesamtmortalität: 0,97 (0,83 - 1,14) [OR = 0,98]</p>
<b>Downs et al., AFCAPS / TexCAPS, 1998</b>	
Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels.	
Fragestellung	Die Wirksamkeit von Lovastatin in der Prävention des ersten akuten koronaren Ereignisses bei Personen ohne klinisch evidente arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung mit durchschnittlichen Gesamt- und LDL- und unterdurchschnittlichen HDL-Cholesterinwerten.
Studiendesign	Doppelt verblindetes Design mit randomisierter Zuordnung zu Versuchs- (Lovastatin) und Kontrollgruppe (Placebo)
Ergebnisse (hazard ratio, in Klammern KI)	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Akutes größeres Koronareignis (tödlicher oder nicht-tödlicher MI, instabile Angina oder plötzlicher Herztod): 0,63** (0,50 - 0,79) [OR = 0,63]</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b> Revaskularisationen: 0,67** (0,52 - 0,85) [OR = 0,67] Instabile Angina: 0,68* (0,49 - 0,95) [OR = 0,69] Tödlicher und nicht-tödlicher MI: 0,60** (0,43 - 0,83) [OR = 0,60] Tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse: 0,75** (0,62 - 0,91) [OR = 0,76] tödliche und nicht-tödliche koronare Ereignisse: 0,75** (0,61 - 0,92) [OR = 0,76]</p>

**Fortsetzung Tabelle 4: Randomisierte, kontrollierte Primärpräventionsstudien zu kardiovaskulären Erkrankungen: Fragestellung und Ergebnisse.**

<b>Shepherd et al., WOSCOPS, 1995</b>	
Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.	
Fragestellung	Untersuchung ob die Verabreichung von Pravastatin bei Männern mit Hypercholesterolemie ohne anamnestischen MI die Inzidenz von koronaren Herzerkrankungen senkt.
Studiendesign	Doppelt verblindetes Design mit randomisierter Zuordnung zu Versuchs- (Pravastatin) und Kontrollgruppe (Placebo)
Ergebnisse (hazard ratio, in Klammern KI)	<p><b>Risikoreduktion bezogen auf das absolute Risiko nach fünf Jahren</b></p> <p>Nicht-tödlicher MI oder Tod durch KHK: 0,69** (0,57 - 0,83) [OR = 0,70]</p> <p>Nicht-tödlicher MI (exklusive stiller) oder Tod durch KHK: 0,67** (0,55 - 0,83) [OR = 0,69]</p> <p>Nicht-tödlicher MI 0,69** (0,55 - 0,85) [OR = 0,70]</p> <p>Tod durch KHK 0,72 (0,48 - 1,1) [OR = 0,73]</p> <p>Koronare Angiographie 0,69** (0,53 - 0,90) [OR = 0,70]</p> <p>PTCA oder CABG 0,63** (0,44 - 0,89) [OR = 0,64]</p> <p>Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall 0,89 (0,60 - 1,33) [OR = 0,90]</p> <p>Neuerkrankung an Krebs 1,08 (1,17 - 1,41) [OR = 1,09]</p> <p>Tod durch alle kardiovaskulären Ursachen: 0,68* (0,47 - 0,97) [OR = 0,68]</p> <p>Tod durch nicht-kardiovaskuläre Ursachen 0,89 (0,62 - 1,28) [OR = 0,90]</p> <p>Gesamtmortalität: 0,78 (0,60 - 1,00) [OR = 0,78]</p>

CABG = Aortokoronarer Bypass. DM = Diabetes mellitus. HDL = High-Density-Lipoproteins. KHK = Koronare Herzkrankheit. KI = Konfidenzintervall. LDL = Low-Density-Lipoproteins. MI = Myokardinfarkt. PTCA = Perkutane transluminale Koronarangiographie. SD = Standardabweichung.

\* = signifikant ( $p \leq 0,05$ ).

\*\* = hochsignifikant ( $p \leq 0,01$ ).

Angabe der Ergebnisse als „hazard ratio“, mit Ausnahme der WOSCOPS-Studie (absolute Risikoreduktion) und der HPS („rate ratio“). KI = 95 %.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

Die ASCOT-LLA-Studie<sup>210</sup> ist Teil der größeren ASCOT-Studie, einer doppelt blinden, randomisierten kontrollierten Studie, in der zwei Behandlungen zur Blutdrucksenkung verglichen wurden. Die Population umfasst im Wesentlichen eine Primärpräventionspopulation mit 5.168 Personen in der Versuchs- und 5.137 Personen in der Kontrollgruppe. Die Studie war ursprünglich auf drei Jahre angelegt, wurde aber wegen des guten Erfolgs nach 3,3 Jahren abgebrochen. Hoch signifikante Risikoreduktionen ergaben sich für den primären Endpunkt „nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder tödliche KHK“ und für die sekundären Endpunkte „alle kardiovaskulären Ereignisse“ und „alle koronaren Ereignisse“. Die Gesamtmortalität sowie die kardiovaskuläre Mortalität konnten nicht signifikant gesenkt werden.

Auch die ALLHAT-LLT-Studie<sup>185</sup> ist Teil einer größeren, randomisierten, kontrollierten Studie zu blutdruck- und lipidsenkenden Therapien. Die Studienteilnehmer erhielten zusätzlich zur Therapie mit Pravastatin eine Diätempfehlung. Die Behandlung in der Kontrollgruppe umfasste „usual care“, d. h. eine Behandlung zur Cholesterinsenkung erfolgte nach Maßgabe der beteiligten Ärzte, die im Rahmen dessen prinzipiell auch eine Statintherapie verschreiben konnten. Rund 13,4 % der Teilnehmer in der Versuchs- und 15 % der Teilnehmer in der Kontrollgruppe hatten bereits KHK gehabt. Die Ergebnisse für die primären und sekundären Endpunkte beinhalten keine signifikante Risikoreduktion (vgl. Tabelle 4). Eine mögliche Erklärung für diese - im Vergleich zu anderen Studien - auffallend schlechten Ergebnisse kann laut den Autoren der Studie ein (unerwartet) niedriger Unterschied in der Cholesterinreduktion bei den beiden Gruppen sein. Andere, placebokontrollierte Studien zeigen in der Regel gar keine oder nur geringe Cholesterinveränderungen in der Kontrollgruppe (hingegen deutliche Reduktionen in der Versuchsgruppe). Als weitere Gründe geben die Autoren die besondere Patientenzusammensetzung und das nicht verblindete Design an.

Die AFCAPS / TexCAPS-Studie<sup>193</sup> bezog ausschließlich Patienten ohne Vorgeschichte bezüglich definitiven Myokardinfarkts, Angina, Claudicatio (periphere Verschlusskrankheit), zerebrovaskulärer Ereignisse oder transientser ischämischer Herzattacken mit ein. Die Teilnehmer erhielten die Statin- bzw. Placebobehandlung zusätzlich zu einer cholesterin- und fettarmen Diät. Die Studie wurde wegen des guten Erfolges früher als geplant abgebrochen. Die durchschnittliche Follow-Up-Zeit betrug 5,2 Jahre. Signifikante bis hoch signifikante Risikoreduktionen konnten in allen Endpunkten erzielt werden (vgl. Tabelle 4), wobei Gesamtsterblichkeit als Endpunkt nicht enthalten war.

Die WOSCOPS-Studie<sup>211</sup> beinhaltet in der Versuchs- (3.302) und in der Kontrollgruppe (3.293) ausschließlich Männer. Ausgeschlossen wurden unter anderem Teilnehmer mit bereits erlittenem Myokardinfarkt oder einer anderen ernsthaften Erkrankung. Männer mit stabiler Angina ohne Krankenhausaufenthalt in den vorangegangenen zwölf Monaten wurden eingeschlossen. Die Teilnehmer erhielten zusätzlich eine Diätberatung. Eine hoch signifikante Risikoreduktion wurde u. a. bei nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Tod durch KHK (31 %) erzielt. Wiederum ergab sich keine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität (vgl. Tabelle 4).

Die MRC / BHF Heart Protection-Studie<sup>196</sup> orientiert sich am Risikomodell und weist weder Alters-, noch Geschlechtsselektionskriterien auf. Dabei konnte gezeigt werden, dass weder Alter, noch Geschlecht, noch die Vorgeschichte eines vaskulären Ereignisses einen Einfluss auf den Nutzen einer Statintherapie haben, sondern nur als Risikofaktoren zu werten sind. Zudem wurde gezeigt, dass die Risikoreduktion unabhängig von der Höhe des Ausgangscholesterinspiegels ist. Das unterstützt die Theorie, dass eine relative Senkung, unabhängig vom Ausgangswert, eine Risikoreduktion provoziert. Die Risikoreduktion für ein kardiovaskuläres Ereignis beträgt 25 % die der Gesamtmortalität 13 % (beide Ergebnisse signifikant). In einer Subgruppenanalyse wurden ähnliche Werte für Diabetiker festgestellt und so die Wichtigkeit des Diabetes als durch eine Statintherapie beeinflussbarer Hochrisikofaktor für die Entwicklung einer KHK unterstrichen.

Die PROSPER-Studie<sup>212</sup> orientiert sich am Risikomodell, beschränkt sich jedoch auf den Versuch, den Nutzen einer Statintherapie nur an betagten Patienten zu untersuchen. Daher wurde als Mindesteintrittsalter 70 Jahre gewählt. Um die Studie durchführen zu können, wurde der „Mini Mental Status“ (Maß für die Hirnleistung) erhoben, der als Hinweis auf die Möglichkeit, die Compliance der Patienten in diesem Alter zu ermöglichen, dienen kann (Ausschluss dementer Patienten). Allerdings ist damit die Zahl der selektierbaren Patienten in dieser Altersgruppe stark limitiert, was sich in einer hohen Ausschlussquote (75 %) äußert. Zudem ist auf Grund des hohen Alters der Patienten die Beobachtungszeit kurz zu halten (drei Jahre). Um die nötige Aussagekraft zu erhalten, wurde daher der primäre Endpunkt der Studie als „Pool“ von koronaren und zerebrovaskulären Ereignissen definiert. Die Risikoreduktion für den primären Endpunkt beträgt 15 % (signifikant). Bei der Analyse der sekundären Endpunkte, die im Wesentlichen eine Detailanalyse darstellen (auf Kosten der Aussagekraft) konnte gezeigt werden, dass insbesondere das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten reduziert wurde, während zerebrovaskuläre Ereignisse kaum verhindert werden konnten. Dies unterstützt die Theorie, dass zerebrovaskuläre Ereignisse nur durch eine längere Behandlungsdauer vermeidbar sind.

### 5.3.2.2 Zusammenfassung kardiovaskuläre Erkrankungen

Die KHK ist eine sich „epidemisch“ ausbreitende „Zivilisationserkrankung“, deren Beherrschung maßgeblich von der Einführung geeigneter Präventionsmaßnahmen abhängt. Der Zusammenhang zwischen KHK und Blutlipiden ist als gegeben anzuerkennen. Zudem ist die Beeinflussung des Lipidprofils im Sinn einer Senkung des LDL-C und einer Verschiebung der Blutfettbestandteile zu Gunsten des HDL zur RRR der KHK effektiv. In den oben beschriebenen Studien ist der Einsatz von Statinen unter Versuchsbedingungen als geeignete Präventionsmaßnahme dargestellt, unabhängig von der Diskussion über den endgültigen LDL-C- oder HDL-Wert. Diese Erkenntnis hat dazu geführt, dass Statine in mehreren internationalen Leitlinien als Therapieempfehlung Einzug gehalten haben. Die Diskussion über das globale Risikomodell ist als noch nicht abgeschlossen zu bewerten, insbesondere in Bezug auf DM Typ 2, Alter und Geschlecht<sup>46</sup>. In Bezug auf das Alter sind kürzlich mehrere Studien durchgeführt worden, die zeigen, dass auch betagte Patienten von einer Statintherapie profitieren<sup>118, 160</sup>. Diese Erkenntnis ist insbesondere im Hinblick auf die Prävention von Schlaganfällen (s. Kapitel „Schlaganfall“) wichtig. Unabhängig von der Kritik an einzelnen Studien<sup>165, 138, 72, 150, 137</sup> ist die Effektivität der Statine bei der LDL-C-Senkung unbestritten und über die meisten Studien konstant<sup>213</sup>. Da Statine neben ihrer LDL-C-senkenden Wirkung pleiotrope Effekte zeigen, ist bei einer breiten Anwendung davon auszugehen, dass diese Wirkungen - ähnlich dem Aspirin - sehr viele „Nebenwirkungen“ mit sich bringen werden, die sowohl erwünscht als auch unerwünscht sein können. Grundsätzlich ist jedoch von einer sehr guten Verträglichkeit und Sicherheit auszugehen.

Da die positiven Effekte auf die KHK als bewiesen gelten, ist nach heutigem Erkenntnisstand eine leitliniengerechte Anwendung zur spezifischen Primärprävention der KHK zu empfehlen. Da ein Ende der Diskussion über ein valides, allumfassendes Risikomodell in nächster Zeit nicht zu erwarten ist, sollen die nationalen Empfehlungen, sofern sie regelmäßig dem Stand der Forschung angepasst

werden, auf einem national akzeptierten Risikomodell aufbauend (in Deutschland z. B. der PROCAM-Risikoscore) entwickelt werden.

### 5.3.2.3 Schlaganfall

Der Schlaganfall ist eine Erkrankung, die mit dem Absterben von Gehirnmasse einhergeht. Allgemein wird zwischen dem ischämischen (unblutigen) und dem hämorrhagischen (blutigen) Schlaganfall unterschieden. Ein ischämischer Schlaganfall ist eine plötzlich auftretende Durchblutungsstörung des Gehirns. Dabei wird das Gehirngewebe nicht ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt, was zunächst Störungen der Gehirnfunktion in dem betroffenen Gebiet hervorruft. Dauert der Sauerstoff- und Nährstoffmangel längere Zeit an, beginnt das Hirngewebe abzusterben. Etwa 80 % aller Schlaganfälle sind ischämisch und entstehen durch atherosklerotische Veränderungen. Ein hämorrhagischer Schlaganfall ist ein Bluterguss im Gehirn, der durch Platzen eines Blutgefäßes entsteht. Es kommt zu Funktionsstörungen im betroffenen Gebiet. Teilweise stirbt Hirnmasse ab. Zwar können auch hier atherosklerotische Veränderungen eine Rolle spielen, meist platzen die Gefäße jedoch an angeborenen „schwachen“ Stellen, ausgelöst durch eine Erschütterung oder einem plötzlichen Blutdruckanstieg (z. B durch die Bauchpresse beim Stuhlgang)

Aus klinischer Sicht wird auch noch zwischen tödlichem und nicht-tödlichem Schlaganfall unterschieden werden. Da der Patient, wenn er überlebt, unabhängig vom Entstehungsmechanismus des Schlaganfalls, Rehabilitation braucht. Zudem kann ein ischämischer Schlaganfall durch Zerstörung von Gefäßen im infarzierten Gebiet in einen hämorrhagischen übergehen. Dabei „verschwimmen“ die Trennlinien zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall. Insbesondere in „outcome“-orientierten Studien ist daher weniger die Ursache interessant, sondern der Endpunkt „tödlich“ oder „nicht-tödlich“.

#### 5.3.2.3.1 Datenextraktion und Ergebnisse

Sieben der 26 ausgewählten Studien (vgl. „Selektionskriterien“) fielen dem Bereich Schlaganfall zu, davon sechs Übersichtsarbeiten sowie eine Primärstudie (ASCOT<sup>210</sup>). In Tabelle 5 sind die Übersichtsarbeiten systematisch aufgelistet. Eine ausführlichere tabellarische Darstellung findet sich im Anhang B (Tabelle 12).

**Tabelle 5: Übersichtsarbeiten zu Schlaganfall: Fragestellung und Ergebnisse.**

<b>Corvol et al., 2003</b> Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention. A Meta-Analysis of randomized trials.	
Fragestellung	Inwieweit und warum unterschiedliche lipidsenkende Therapien in der Schlaganfallprävention unterschiedlich wirken.
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ	Lipidsenkende Therapien reduzieren die Schlaganfallhäufigkeit bei Patienten mit koronaren Erkrankungen, und zwar v. a. bei einer Cholesterinreduktion auf unter 232 mg/dL. Statine zeigen dabei die besten Ergebnisse.
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<p><i>Alle Therapien:</i> RR Schlaganfallinzidenz (tödlich und nicht-tödlich): 0,828** RR tödliche Schlaganfallinzidenz: 1.089 (0,86 - 1,38)</p> <p><i>Statine:</i> RR: 0,756** (0,66 - 0,87)</p> <p><i>Primärprävention:</i> RR 0,85 (p = 0,4)</p> <p><i>Sekundärprävention:</i> RR 0,743** (0,64 - 0,86)</p> <p>Anmerkung: Angaben zu KI teilweise nur grafisch.</p>

Fortsetzung Tabelle 5: Übersichtsarbeiten zu Schlaganfall: Fragestellung und Ergebnisse.

<b>Vreecer et al., 2003</b> Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke.	
Fragestellung	Reduktion des RR klinischer Ereignisse (koronare Ereignisse, ischämischer Schlaganfall, kardiovaskuläre, nicht-kardiovaskuläre und Gesamtmortalität) durch Statintherapie in Primär- und Sekundärprävention
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ	Statine reduzieren das RR von koronaren Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichen Schlaganfällen und die Gesamtmortalität. In der Primärprävention zeigen sich nur kleine und nicht signifikante Veränderungen bei Schlaganfall und Gesamtmortalität. Keine signifikante Auswirkung, auch bei Sekundärprävention, auf tödlichen Schlaganfall.
Ergebnisse quantitativ für Primärprävention (in Klammern KI)	RR koronare Ereignisse: 0,67** (0,58 - 0,77) RR kardiovaskuläre Mortalität: 0,66** (0,49 - 0,90) RR nicht-kardiovaskuläre Mortalität: 1,03 (0,80 - 1,33) RR tödlicher Schlaganfall: 0,96 (0,32 - 2,88) RR nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,81 (0,54 - 1,21) RR Schlaganfall gesamt: 0,84 (0,57 - 1,23) RR Gesamtmortalität: 0,86 (0,72 - 1,04)
<b>Law et al., 2003</b> Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and Meta-Analysis.	
Fragestellung	Ausmaß der Reduktion des LDL-Cholesterins und der Inzidenz von ischämischen Herzerkrankungen und Schlaganfall durch Statine, abhängig von Statinklasse, Dosis und Behandlungsdauer
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ und quantitativ	Statine können zu einer Senkung des Cholesterinspiegels um durchschnittlich 1,8 mmol/L beitragen (signifikante Reduktion bei allen Ausgangsniveaus, <i>prozentuale</i> Reduktion unabhängig vom Ausgangsniveau). Das Risiko ischämischer Herzkrankheiten wird dadurch um 60 %, das Risiko eines Schlaganfalls um 17 % gesenkt (hypothetische Berechnungen aus den Ergebnissen der ersten und zweiten Metaanalyse, bei Schlaganfall bezieht sich die Risikoreduktion fast ausschließlich auf die Verhinderung von nicht-tödlichem Schlaganfall).
<b>Byington et al., 2001</b> Reduction of stroke events with pravastatin. The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project.	
Fragestellung	Reduktion von Schlaganfall durch Pravastatin
Design	Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ	Das Schlaganfallrisiko wird bei Patienten mit koronaren Erkrankungen gesenkt, in erster Linie durch eine Senkung des Risikos, einen nicht-tödlichen, nicht-hämorrhagischen Schlaganfall zu bekommen. Pravastatin ist wirkungsvoller als ältere lipidsenkende Therapien (Nicht-Statine).
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Alle drei Studien:</i> HR Schlaganfall gesamt = 0,8** (0,68 - 0,93) HR nicht-tödlicher Schlaganfall = 0,76* (0,64 - 0,90) HR tödlicher Schlaganfall = 1,02 (0,64 - 1,61) <i>Primärpräventionsstudie:</i> HR Schlaganfall gesamt = 0,89 (0,60 - 1,33) HR nicht-tödlicher Schlaganfall = 0,83 (0,55 - 1,25) HR tödlicher Schlaganfall = 1,49 (0,42 - 5,27)

Fortsetzung Tabelle 5: Übersichtsarbeiten zu Schlaganfall: Fragestellung und Ergebnisse.

<b>Mascio et al., 2000</b>	
Cholesterol Reduction and Stroke Occurrence: An Overview of Randomized Clinical Trials.	
Fragestellung	Update und Review zum Zusammenhang zwischen Schlaganfallrisiko und Gesamtcholesterinreduktion bei randomisierten Studien mit cholesterinsenkenenden Therapien, vor und nach dem Beginn der Statinstudien.
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ	Signifikante Reduktion der Schlaganfallinzidenz nur in Statinstudien und dort v. a. in Sekundärpräventionsstudien
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Alle Therapien (Statine und Nicht-Statine):</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,84* (0,75 - 0,93) OR tödlicher Schlaganfall: 1,09 (0,87 - 1,37) <i>Alle Therapien, nur Primärprävention:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,96 (0,76 - 1,21) <i>Alle Therapien, nur Sekundärprävention:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,80* (0,71 - 0,91) <i>Statine:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,77* (0,67 - 0,87) <i>Andere Medikamente:</i> OR Schlaganfall gesamt: 1,04 (0,85 - 1,28) <i>Sonstige Interventionen:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,72 (0,44 - 1,17)
<b>Warshafsky et al., 1999</b>	
Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors for prevention of stroke.	
Fragestellung	Prävention von tödlichem und nicht-tödlichem Schlaganfall mit Statinen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für koronare Arterienerkrankungen
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ	Nicht-tödliche Schlaganfälle können mit Statinen gesenkt werden, bei tödlichen Schlaganfällen ist die Wirkung unklar bzw. nicht signifikant, die Wirksamkeit ist bei Sekundärpräventionsstudien höher (aber nicht signifikant).
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Alle Studien:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,70* (0,57 - 0,86) OR nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,64* (0,51 - 0,79) OR tödlicher Schlaganfall: 1,25 (0,71 - 2,24) <i>Primärprävention:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,85 (0,57 - 1,28) OR nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,84 (0,54 - 1,29) OR tödlicher Schlaganfall: 1,00 (0,27 - 3,73) <i>Sekundärprävention:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,65** (0,51 - 0,82) OR nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,57** (0,44 - 0,75) OR tödlicher Schlaganfall: 1,34 (0,69 - 2,62)

HR = Hazard Ratio. KI = Konfidenzintervall. LDL = Low-Density-Lipoproteins. OR = Odds Ratio. RR = relative risk, relatives Risiko. RRR = Relative Risikoreduktion.

\* = signifikant ( $p \leq 0,05$ ).

\*\* = hochsignifikant ( $p \leq 0,01$ ).

Quantitative Ergebnisse wurden angeführt, soweit verfügbar. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Ergebnisse immer auf die gesamte Metaanalyse. KI = 95 %.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

Bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse ist für alle Arbeiten anzumerken, dass die zugrundeliegenden Studien in der Regel kardiovaskuläre Ereignisse als primäre Endpunkte hatten, und Schlaganfall meist als sekundären Endpunkt<sup>189</sup>. Häufig sind die entsprechenden Untergruppen, vor allem bei tödlichem Schlaganfall, zu klein, um statistisch relevante Ergebnisse zu erzielen. Dies zeigt sich in großen Konfidenzintervallen und hohen p-Werten. Gleichzeitig kann dadurch erklärt werden, warum die Ergebnisse der Sekundärpräventionsstudien häufig besser sind<sup>213</sup>.

Corvol et al.<sup>189</sup> untersuchen die Prävention des Schlaganfalls anhand von 38 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 83.161 Patienten, einem durchschnittlichen Cholesterin-Ausgangswert von 6,2 mmol/L und einer durchschnittlichen Gesamtcholesterinreduktion von 14,6 %. 15 Studien behandelten die Prävention mit Statinen (davon drei die Primärprävention). Die Risikoreduktion der Schlaganfallinzidenz für alle Studien ergab 17 % ( $p < 0,001$ ), das Ergebnis der Metaanalyse nur für die Statinstudien war deutlich höher (24 %,  $p < 0,001$ ). (Hoch-)Signifikant war die Reduktion jedoch nur bei den Sekundärpräventionsstudien mit Statinen (26 %), bei den Primär-

präventionsstudien ergab sich ein nicht signifikanter Wert von 15 % ( $p = 0,4$ ). Ebenfalls keine signifikante Reduktion konnte bei tödlichem Schlaganfall erreicht werden (für alle Studien). Die Schlaganfallinzidenz wies signifikante Korrelationen zur Cholesterinreduktion, zum Ausgangs- und zum Endcholesterinwert auf, letztere war dabei am stärksten, ein „Cut-Off“-Wert, ab dem die Risikoreduktion größer als 0 ist, konnte bei etwa 6 mmol/L gefunden werden. Als Grund für die höhere Wirksamkeit der Statine vermuten die Autoren entweder pleiotrope Effekte oder die Tatsache, dass Statine im Vergleich zu anderen Medikamenten eine höhere Lipidsenkung bewirken.

Die bereits weiter oben besprochene Studie von Vreecer et al.<sup>213</sup> weist bezüglich des Schlaganfalls keine signifikanten Ergebnisse in der Primärprävention mit Statinen auf. Für die Sekundärprävention sind die Ergebnisse bei nicht-tödlichem Schlaganfall und Schlaganfall gesamt signifikant (Risikoreduktion von 26 bzw. 23 %). Auch hier ergibt sich somit ein ähnliches Bild wie bei Corvol et al.

Ähnliche Ergebnisse wie die oben genannten zeigen auch die Studien von Byington et al.<sup>188</sup>, Mascio et al.<sup>191</sup>, Warshafsky et al.<sup>214</sup> und Law et al.<sup>200</sup> (vgl. Tabelle 5).

### 5.3.2.3 Zusammenfassung Schlaganfall

In einigen großen Statinstudien, die eigentlich auf die Sekundärprävention der KHK ausgelegt waren, wurde festgestellt, dass Statine auch das Schlaganfallrisiko senken<sup>43</sup>, wobei dafür wahrscheinlich pleiotrope Wirkungen verantwortlich sein dürften<sup>147</sup>. Da der Schlaganfall, und hier insbesondere der nicht tödlich-ischämische, durch die demographischen Veränderungen eine bedeutende Erkrankung ist, sind Präventionsstrategien zu untersuchen.

Grundsätzlich scheint auch beim Schlaganfall eine direkte Assoziation mit dem Cholesterinspiegel und atherosklerotischen Veränderungen vorzuliegen, jedoch ist bei allen Studien nie jene RRR nachgewiesen worden, die Statine in der KHK-Prävention aufwiesen. Analog zu den KHK-Ergebnissen ist die RRR größer, je höher das Patientenrisiko ist, wobei bei der Schlaganfallprävention längere Behandlungszeiträume zu erwarten sind. Gründe für den „geringeren“ Erfolg wurden in der kurzen Untersuchungszeit der Studien gesehen. Da jedoch auf Grund des Alters der Patienten, die einen Schlaganfall, insbesondere einen atherosklerotisch bedingten, nicht-tödlichen, erleiden, kaum verlängert werden kann, sind auch in Zukunft kaum aussagekräftige Studien zu erwarten. Eine Entscheidung zur Anwendung von Statinen in der Schlaganfallprimärprävention kann daher nur bedingt evidenzbasiert sein.

Da in Bezug auf das Altern gezeigt werden konnte, dass auch betagte Patienten von Statintherapien profitieren<sup>118, 160</sup>, könnte es zu einer Ausweitung der behandelten Patienten kommen. Damit sind zukünftig wichtige Erkenntnisse in Bezug auf die Schlaganfallhäufigkeit unter Statintherapie zu erwarten, die dann zu randomisierten kontrollierten Studien einerseits und Therapieempfehlungen andererseits führen können.

### 5.3.2.4 Osteoporose

Die Osteoporose ist ein übermäßiger Abbau der Knochensubstanz, der das ganze Skelett betrifft. Die Krankheit ist daher auch als Knochenschwund bekannt. Das typische Merkmal der Osteoporose ist eine Abnahme der Knochenstabilität, was zu einer erhöhten Gefahr von Knochenbrüchen führt. Man unterscheidet zwei Hauptarten der Osteoporose, die primäre und die sekundäre Osteoporose. Zur wesentlich häufigeren primären Osteoporose zählen die postklimakterische und die Altersosteoporose. Die sekundäre Osteoporose tritt in der Regel als eine Folge von Stoffwechselerkrankungen bzw. hormonellen Störungen auf. Die genauen Ursachen sind weitgehend unbekannt, allerdings weiß man, dass unter anderem ausreichende Bewegung, Sonnenlichtexposition und Einnahme von Vitamin-D3, den Verlauf positiv beeinflussen können. Diese Maßnahmen sind in der Lage, den Knochenstoffwechsel zu fördern. Durch die Erkenntnis, dass Statine bei Laborversuchen knochenbauende Wirkung entfalten, wurden sie als mögliche Primärpräventionsmaßnahme ins Gespräch gebracht.

#### 5.3.2.4.1 Datenextraktion und Ergebnisse

Zur Frage der Prävention von Osteoporose durch Statine verblieben nach Durchsicht der Volltexte anhand der Selektionskriterien zwei Übersichtsarbeiten und eine Primärstudie (Reid et al.<sup>205</sup>). In Tabelle 6 sind die beiden Übersichtsarbeiten aufgelistet. Eine ausführlichere tabellarische Darstellung findet sich im Anhang (Tabelle 13).

Tabelle 6: Übersichtsarbeiten zu Osteoporose: Fragestellung und Ergebnisse.

<b>Bauer et al., 2004</b> Use of statins and fracture. results of 4 prospective studies and cumulative Meta-Analysis of observational studies and controlled trials.	
Fragestellung	Gibt es eine Risikoreduktion von Knochenbrüchen durch Statine?
Design	Systematische Übersichtsarbeit, Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ	Eine Reduktion von Hüft- und anderen Nicht-Wirbelsäulenfrakturen durch Statine kann festgestellt werden (nicht hingegen durch andere Medikamente), allerdings statistisch nicht signifikant. Klinische Studien wären notwendig.
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Metaanalyse aus vier prospektiven Studien und vier Beobachtungsstudien:</i> OR Hüftfraktur 0,43* (0,25 - 0,75), OR Nicht-Wirbelsäulenfraktur 0,69* (0,75 - 0,88); <i>Metaanalyse von zwei klinischen Studien mit kardiovaskulären Endpunkten:</i> OR Hüftfraktur 0,87 (0,48 - 1,58), OR Nicht-Wirbelsäulenfraktur 1,02 (0,83 - 1,26)
<b>Cushenberry / de Bittner, 2002</b> Potential use of HMG-CoA reductase inhibitors for osteoporosis.	
Fragestellung	Übersichtsarbeit der klinischen Daten zur Wirkung der Statine beim Knochenaufbau und bei der Reduktion von Frakturen
Design	Systematische Übersichtsarbeit
Ergebnisse	Zum Zeitpunkt der Studien unzureichende Datenlage und widersprüchliche Ergebnisse - Empfehlungen können noch nicht gegeben werden. Die Notwendigkeit von RCT zur Fragestellung wird betont.

HMG-CoA = Hydroxymethylglutaryl Coenzym A. KI = Konfidenzintervall. OR = Odds Ratio.

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

\* = signifikant ( $p \leq 0,05$ ).

\*\* = hochsignifikant ( $p \leq 0,01$ ).

Quantitative Ergebnisse wurden angeführt, soweit verfügbar. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Ergebnisse immer auf die gesamte Metaanalyse. KI = 95 %.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

In der Übersichtsarbeit von Bauer et al.<sup>187</sup> wurden zwei Metaanalysen durchgeführt. In der ersten wurden vier große prospektive Studien mit vier Beobachtungsstudien aus einer systematischen Literatursuche (Einschluss aller Statin-Studien, die Knochenfrakturen als Ergebnis dokumentieren) kombiniert. In einer zweiten Metaanalyse wurden die Daten von zwei großen klinischen Studien (LIPID<sup>40</sup> und 4S<sup>154</sup>) gepoolt. Die Ergebnisse fielen sehr unterschiedlich aus: signifikante Risikoreduktionen für Hüftfraktur und für alle Frakturen ausgenommen Wirbelsäulenbrüche in der ersten Metaanalyse und nicht-signifikante Ergebnisse für beide Endpunkte in der zweiten. Hier ist anzumerken, dass die zwei untersuchten klinischen Studien die (Sekundär-)Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen behandeln und im Studiendesign dementsprechend ausgelegt sind.

Cushenberry / de Bittner<sup>190</sup> durchforsteten für den Suchzeitraum 1966 bis 2001 die MEDLINE-Datenbank nach relevanten Studien zur Osteoporoseprävention mit Statinen und kamen (zum damaligen Zeitpunkt) zum Ergebnis einer noch unbefriedigenden Datenlage. Sie analysieren die Ergebnisse von vier Fallkontrollstudien und einer randomisierten kontrollierten Studie (Reid et al.<sup>205</sup>). Nur drei davon sehen einen Zusammenhang zwischen Statinen und einer Risikoreduktion für Knochenfrakturen.

#### 5.3.2.4.2 Zusammenfassung Osteoporose

Die Beobachtungen bzw. Sekundäranalysen zu anderen Studien zeigen ein sehr inhomogenes Bild bei den Ergebnissen zur Prävention von Osteoporose. Zwar kann es möglich sein, dass Statine Osteoporose verhindern oder verlangsamen, um endgültige Aussagen zu treffen, die in allgemeine Therapieempfehlungen münden können, sind randomisierte kontrollierte Studien unbedingt erforderlich.

#### 5.3.2.5 Alzheimer-Demenz

Die Alzheimersche Krankheit ist eine fortschreitende Demenzerkrankung des Gehirns, die vorwiegend im Alter auftritt und mit einer Abnahme der Gehirn- und Gedächtnisleistung einhergeht. Vor dem 65. Lebensjahr spricht man von präseniler Demenz, nach dem 65. Lebensjahr von seniler Demenz vom Alzheimerstyp. Die Alzheimer-Demenz ist eine besondere Form der „degenerativen“ Veränderung der Nerven im Gehirn. Es kommt zur Degeneration von bestimmten Neuronen und dadurch zu Störungen der normalen zerebralen Funktionen. Bei dieser Erkrankung spielt Cholesterin möglicherweise eine

Rolle. Da Statine in den Cholesterinstoffwechsel eingreifen und zudem die Bluthirnschranke überwinden können und eventuell dort in andere Syntheseprozesse eingreifen, lag die Überlegung, ein Alzheimermedikament entdeckt zu haben, nahe.

### 5.3.2.5.1 Datenextraktion und Ergebnisse

Nach Durchsicht der Volltexte blieben anhand der Selektionskriterien drei Übersichtsarbeiten und vier Primärstudien<sup>215, 216, 195, 198</sup>. Tabelle 7 gibt einen systematischen Überblick über die Übersichtsarbeiten. Eine ausführlichere tabellarische Darstellung findet sich im Anhang B (Tabelle 14).

Tabelle 7: Übersichtsarbeiten zu Alzheimer-Demenz: Fragestellung und Ergebnisse.

<b>Scott / Laake, 2004</b> Statins for the prevention of alzheimer's disease.	
Fragestellung	Übersichtsarbeit zur Datenlage zum Thema Statine und Alzheimer
Design	Systematische Übersichtsarbeit
Ergebnisse	Es wurden keine randomisierten Studien gefunden, ausgenommen die zu diesem Zeitpunkt noch nicht veröffentlichte PROSPER-Studie. (Bisher) keine Evidenz zur Empfehlung von Statinen zur Reduktion von Alzheimer, aber „wachsende Menge an biologischer, epidemiologischer und eingeschränkter (nicht-randomisierter) klinischer Evidenz“, dass die Reduktion von Cholesterin die Entstehung von Alzheimer verzögern kann.
<b>Miller / Chacko, 2004</b> The role of cholesterol and statins in alzheimer's disease.	
Fragestellung	Zusammenhang zwischen erhöhtem Cholesterinspiegel und Alzheimer, Rolle der Statintherapie bei Alzheimer
Design	Systematische Übersichtsarbeit
Ergebnisse	Evidenz deutet auf eine wichtige Rolle des Cholesterins bei der Entstehung von Alzheimer hin, der Evidenzgrad der derzeit vorliegenden Studien ist jedoch noch ungenügend. Einzelfragen bleiben ungeklärt. Der prophylaktische Einsatz von Statinen bei Patienten ohne Hyperlipidämie kann derzeit nicht empfohlen werden.
<b>Mahyar et al., 2003</b> The role of lipid-lowering drugs in cognitive function. A Meta-Analysis of observational studies.	
Fragestellung	Nutzen von lipidsenkenden Medikamenten, im Besonderen von Statinen, in Bezug auf kognitive Funktionen
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ergebnisse qualitativ	Reduktion des Risikos einer kognitiven Beeinträchtigung wird v. a. bei Statinen festgestellt, weitere randomisierte kontrollierte Studien wären wichtig, um Einzelfragen zu beantworten.
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Alle lipidsenkenden Therapien:</i> OR Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung: 0,62 (0,28 - 1,38), <i>Statine:</i> OR Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung: 0,43* (0,31 – 0,62)

KI = Konfidenzintervall. OR = Odds Ratio.

\* = signifikant ( $p \leq 0,05$ )

\*\* = hochsignifikant ( $p \leq 0,01$ )

Quantitative Ergebnisse wurden angeführt, soweit verfügbar. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Ergebnisse immer auf die gesamte Metaanalyse. KI = 95 %.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

Mahyar et al.<sup>194</sup> identifizierten sieben Fallkontroll-, drei Kohorten- und eine Querschnittsstudie zur Prävention von Alzheimer, Demenz bzw. kognitiver Dysfunktion und lipidsenkenden Therapien. Sie errechnen eine signifikante Risikoreduktion, allerdings nur für die Statinstudien. Einen möglichen Grund für den Unterschied zu anderen lipidsenkenden Behandlungen sehen die Autoren in den vermuteten pleiotropen Effekten von Statinen. Darüber hinaus gehen sie auf die Ergebnisse von zwei randomisierten kontrollierten Studien ein (PROSPER<sup>212</sup> und HPS<sup>196</sup>), die als sekundäre Endpunkte auch Veränderungen in der kognitiven Funktion aufweisen. Keine der beiden ergibt signifikante Verbesserungen. Als Gründe dafür vermuten die Autoren neben Fragen des Studiendesigns (andere primäre Endpunkte, ungenauer Ergebnisparameter) auch eine für die Feststellung des Nutzens von Statinen in Bezug auf kognitive Veränderungen möglicherweise zu kurze Studiendauer.

Scott / Laake<sup>208</sup> haben in ihrer Übersichtsarbeit ausschließlich randomisierte, doppelt verblindete Studien eingeschlossen. Außer der bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht veröffentlichten PROSPER-Studie konnten sie nach diesem Kriterium keine weitere Studie auffindig machen.

Miller / Chacko <sup>201</sup> haben anhand von eher vagen Einschlusskriterien insgesamt fünf Studien identifiziert und kommen zu dem Schluss, dass derzeit noch keine Empfehlung für den prophylaktischen Einsatz von Statinen bei nicht hyperlipidämischen Patienten gegeben werden kann. Trotz methodischer Schwierigkeiten sei es notwendig, randomisierte, doppelt verblindete und placebo-kontrollierte Studien durchzuführen, die sich mit Wirksamkeit und auch Sicherheit der Statine für diesen Personenkreis beschäftigen.

Von den vier Primärstudien sind Hajjar et al.<sup>195</sup>, Jick et al.<sup>198</sup> und Wolozin et al.<sup>215</sup> bereits in den angeführten Übersichtsarbeiten enthalten. Zamrini et al.<sup>216</sup> ist eine Fallkontrollstudie von 2004, in der der Zusammenhang zwischen Statintherapie und Alzheimer untersucht wird. Die Ergebnisse der Studie bestätigen den positiven Zusammenhang von Statintherapie und einem geringeren Auftreten von Alzheimer, allerdings unterliegt die Aussagekraft gewissen Einschränkungen. So waren die Teilnehmer der Studie ausschließlich Männer über 50 Jahre mit erhöhter Prävalenz besonders für Diabetes, Bluthochdruck, zerebrovaskulären und arteriellen Erkrankungen. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie die Autoren darlegen, stehen wiederum in Zusammenhang mit einem größeren Risiko auch für Alzheimer-Demenz. Die durch die Statintherapie erzielte Risikoreduktion kann also auch primär eine Folge der Reduzierung des kardiovaskulären Risikos sein.

#### **5.3.2.5.2 Zusammenfassung Alzheimer-Demenz**

Der Schluss, dass Statine in der Prävention von Alzheimer-Demenz einzusetzen wären, ist die Folge von Beobachtungen großer Patientenpopulationen, die mit Statinen behandelt, eine geringere Demenzinzidenz aufweisen und der labormedizinischen Erkenntnis, dass Demenz mit dem Fettstoffwechsel zusammenhängt. Ein direkter Beweis der Wirkung von Statinen auf den Krankheitsverlauf der Demenz ist bisher nicht gelungen. Die beobachtete Risikoreduktion dürfte zudem nicht mit der lipid-senkenden Eigenschaft der Statine zusammenhängen, sondern auf pleiotrope Effekte zurückzuführen sein. Bestätigt wird diese Theorie auch dadurch, dass andere cholesterinsenkende Therapien zu keiner Risikoreduktion führten. Um endgültige Aussagen zu treffen, die in allgemeine Therapieempfehlungen münden können, sind randomisierte kontrollierte Studien unbedingt erforderlich.

#### **5.3.2.6 Compliance**

Compliance ist mittlerweile ein sehr gebräuchlicher Ausdruck in der Medizin und wird immer dann verwendet, wenn es darum geht, die Befolgung von Behandlungsleitlinien und Empfehlungen zu untersuchen. Der Ausdruck kommt aus dem Englischen und kann mit „Handeln im Einklang mit Leitlinien“ übersetzt werden. Da in den letzten Jahren die Leitlinienmedizin (Evidence Based Medicine - EBM) immer stärker wurde, ist dementsprechend auch die Compliance-Forschung angestiegen.

Im Gesundheitswesen können sich der Patient, der die Anordnungen des Arztes befolgen soll, der Arzt, dessen Therapieempfehlungen Leitlinien entsprechen sollen und das Gesundheitssystem selbst, das über entsprechende Anreizsysteme die Umsetzung von Leitlinien unterstützen soll, „compliant“ oder „non-compliant“ verhalten.

Im Fall von Primärpräventionsmaßnahmen sind in der ohnehin komplexen Realsituation zusätzliche Probleme zu erwarten, die mit dem Prinzip der Primärprävention zu tun haben. Primärprävention bedeutet eine Krankheit „zu behandeln“, die es noch nicht gibt. Da der Patient noch keinen Leidensdruck empfindet, fehlt in diesem Setting die Eigenmotivation des Patienten gesund zu werden. Daher muss der Arzt motivierend eingreifen, was aber weder zu seinem Berufsbild gehört, noch in den meisten westlichen Finanzierungssystemen abgebildet wird. Damit müsste das Gesundheitssystem im Rahmen des Public Health-Ansatzes die Aufgaben der Motivation übernehmen. Allerdings ist es äußerst schwierig als Verwaltungskörper Individuen zu erreichen. Aus diesen Gründen ist die Primärprävention grundsätzlich immer schwer umsetzbar. Trotzdem ist klar, dass die Prävention von Krankheiten, die eine hohe Prävalenz haben und hohe Kosten verursachen, eines der wichtigsten gesundheitspolitischen Themen der Zukunft ist und die Entscheidungsträger der Gesundheitssysteme sich dieser Herausforderung zu stellen haben werden.

#### **Compliance in der Prävention der KHK**

Es gibt deutliche Hinweise auf die Effektivität von Primär- und Sekundärprävention der KHK durch Statine, auch wenn die Diskussion wie in Deutschland noch nicht abgeschlossen ist. Die Bedeutung der Behandlung von KHK-Risikofaktoren ist unumstritten, insbesondere die Statintherapie von Hypercholesterinämie in der Sekundärprävention. Sowohl nationale als auch internationale Leitlinien sind in diesem Punkt bereits seit längerer Zeit einig, es existieren genaue Beschreibungen, wer Statine

erhalten sollte sowie genaue Zielvorgaben der Therapie. Die Vorgaben sind so unumstritten, dass man eigentlich davon ausgehen müsste, dass jeder Patient, der in diese Gruppe fällt, seine Medikamente erhält und seine Ziele erreicht. In einer kleinen Studie<sup>48</sup> mit 300 Patienten an nur einem Krankenhaus in Deutschland konnte jedoch im Zeitraum 1999 bis 2002 die ausreichende Statinversorgung in der Sekundärprävention am Entlassungsstag nur in etwa 65 % der Fälle beobachtet werden. Nach einem Jahr Follow-Up war nur bei etwa 25 % ein leitlinienkonformer Blutlipidspiegel zu beobachten. Ähnliches gilt auch für den Bluthochdruck. Nicht-medikamentöse Präventionsmaßnahmen (Rauchen beenden, Diät) mussten als nicht erfolgreich beschrieben werden, der Anteil der fettleibigen Patienten stieg sogar.

Diese Situation stellt ein weltweites Phänomen dar und betrifft nicht nur den Bereich der Sekundärprävention mit Statinen, sondern alle Präventionsmaßnahmen zur Risikoreduktion der KHK<sup>136, 85, 143, 88, 127, 48</sup>. In manchen Bereichen kommt es sogar zu besonders interessanten und eigentlich paradoxen Situationen. Während die eigentliche und durch große Studien evidenzbasierte Zielgruppe unzureichend Medikamente erhält, werden andere Zielgruppen, für die keine Studien existieren und auch keine leitlinienbasierte Therapieempfehlungen vorhanden sind, mit Statinen versorgt<sup>153</sup>. Man kann also feststellen, dass die Versorgung der Patienten selbst dann oft nicht den Behandlungsleitlinien folgt, wenn diese klar und unbestritten sind<sup>101</sup>. Als Hauptgrund für diese Kluft zwischen unbestrittenen Leitlinien und fehlender Umsetzung in die Praxis wird durch die Ärzte mehrfach Zeitmangel genannt. Durch die Einführung des globalen Risikomodells, das die Anwendung von zeitaufwendigen Risiko-Assessments vorschreibt, wird dieses Problem vermutlich nicht kleiner werden<sup>71, 101</sup>. Jedoch nur die Umsetzung von Behandlungsleitlinien, die auf Basis von Studienerkenntnissen erstellt werden, können auch die damit verbundenen und vorausgesagten Erfolge erzielen.

Bezogen auf die Patientencompliance konnte gezeigt werden, dass, will man den Patienten anleiten, mehrere Risikofaktoren gleichzeitig zu verändern, die Effektivität sinkt<sup>78</sup>. „One-to-one“-Beratung und -Erziehung, häufige Arztkontakte und hochpotente Medikamente (die Einnahme einer Tablette pro Tag wird seitens des Patienten eher akzeptiert, als mehrere Tabletten mehrmals täglich) erzielen die besten Compliancewerte<sup>78, 172, 71, 143, 163</sup>. Grundsätzlich kann man sagen, dass Patienten nur dann gute Compliance aufweisen, wenn sie krank sind<sup>172</sup>, womit wieder das Problem der Primärprävention dargestellt ist.

Wenn man die in den Studien dargelegten Potenziale in der Prävention der KHK oder des Schlaganfalls ausschöpfen will, dann muss man auch in der Praxis jene Compliance erreichen, die in den randomisierten und kontrollierten Studien elangt wird. Groß angelegte Primär- und Sekundärpräventionsstudien erzielen bei den Patienten eine etwa 80 %ige Compliance, die beteiligten Ärzte halten sich an die entsprechenden Protokolle und das finanzierende Pharmaunternehmen hat Interesse an einer effizienten und aussagekräftigen Umsetzung der kostspieligen Studien. Die Umsetzung dieser Compliance fehlt in der täglichen Praxis. Die in Studien evaluierten und vorausgesagten Erfolge können aber nur dann erzielt werden, wenn die Leitlinien in der praktischen Arbeit umgesetzt werden.

Um die Situation zu verbessern, muss daher ein systematischer Zugang gewählt werden, der sich am Patientenweg orientiert: Screening (z. B. Risikoberechnung für alle adipösen Patienten beim Arztbesuch), Therapie (z. B. konsequente und leitlinienkonforme medikamentöse Versorgung), Erinnerungssysteme (z. B. durch automatisierte und regelmäßige Aufforderung zum Arztbesuch für Risikopatienten), transparente Ergebnisdokumentation (z. B. regionale Gesundheitsberichterstattung über die umgesetzten Maßnahmen zur Lebensstiländerung und Statinversorgung). Für jeden Bereich muss im Gesundheitssystem ein entsprechendes Anreizsystem für Patienten und Ärzte implementiert werden<sup>136</sup>. Eine Verbesserung der Situation kann nicht eintreten, wenn nur der Kreis der möglichen Patienten erweitert wird, sondern erst dann, wenn die Versorgung leitlinienkonform funktioniert.

### 5.3.3 Diskussion

Bei Anwendung von Medikamenten in der Primärprävention sind, wenn an diesem Punkt die Kostenfrage hintangestellt wird, im Wesentlichen folgende Fragen zu beantworten:

- Ist der Nutzen für die Patienten vorhanden?
- Ist das Risiko des Medikaments geringer als der Nutzen?

Statine haben sich unter Versuchsbedingungen, wie sie in randomisierten kontrollierten Studien sichergestellt werden, als ausgesprochen nützliche Medikamente in der Primär- und Sekundär-

prävention von KHK herausgestellt. Durch Erkenntnisse aus diesen und anderen Versuchen wurde ein Modell entwickelt, das das Risiko des Patienten abschätzen kann, einen Herzinfarkt zu erleiden, unabhängig, ob er bereits einen Herzinfarkt erlitten hat oder nicht. Durch diese Erkenntnisse und mit diesem Modell wird auch die Begrifflichkeit der Primär- und Sekundärprävention immer weiter verdrängt und durch das globale Risikomodell ersetzt. In einer groß angelegten Studie<sup>196</sup>, die vollkommen auf diesem Risikomodell aufgebaut war, konnte die Nützlichkeit der Statine bestätigt werden.

Die Sicherheit der Statine, gerade im Hinblick auf eine Kombination mit anderen Medikamenten wurde anlässlich der Rücknahme der Substanz Cerivastatin (enthalten in Lipobay®, Zenas®) ausführlich diskutiert und untersucht. Nach dem heutigen Wissensstand sind jedoch Statine als sichere und gut verträgliche Medikamente zu betrachten, sofern bei einer etwaigen Co-Medikation auf die Stoffwechselwege der einzelnen Medikamente geachtet wird. Da Statine erst verhältnismäßig kurz auf dem Markt sind und es sich bei der Verabreichung zur Primärprävention um Langzeitherapien handelt, ist heute nicht zu sagen, welche Langzeitfolgen zu erwarten sind. Diese sind um so mehr zu erwarten, da Statine neben der lipidsenkenden Eigenschaft weitere, sog. pleiotrope Effekte aufweisen, die noch nicht als ausreichend erforscht zu bezeichnen sind. Allerdings dürften einige dieser pleiotropen Effekte durchaus „erwünschte“ Nebenwirkungen sein (z. B. CRP-senkende Eigenschaften, etc.).

Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass vom medizinischen Standpunkt, unter Versuchsbedingungen die aktuelle Risiko-Nutzen-Relation deutlich zu Gunsten des Nutzens ausfällt, selbst wenn aktuell Präventionspotenziale in Bereichen wie Schlaganfall oder Demenz als nicht bewiesen anerkannt werden können.

Dem gegenüber ist jedoch festzuhalten, dass aktuell die Realsituation der Versorgung mit Statinen in vielen Ländern dieser Welt alles andere als leitlinienkonform beschrieben werden muss. Diese evidenzbasierten Behandlungsleitlinien sind, wenn auch nicht endgültig festgelegt, der Versuch, die Risiko-Nutzen-Relation aus den Versuchsbedingungen in die Realität zu transportieren. Werden Behandlungsleitlinien nicht eingehalten, ist die Frage dieser Risiko-Nutzen-Relation neu zu stellen. Es ist zu vermuten, dass unter Nicht-Einhaltung, bzw. Non-Compliance sich diese Relation umdrehen kann und die unter Versuchsbedingungen dargestellten Nutzenpotenziale durch erhöhtes Risiko zunichte gemacht werden. Wenn man daher die in den Studien offenkundig gewordenen Potenziale realisieren will, dann muss man auch in der Praxis jene Compliance erzielen, die in den Studien existiert. Es reicht nicht aus, nur den Empfängerkreis zu vergrößern, im Fall des Statineinsatzes in der Primärprävention muss sich auch die Zielgenauigkeit deutlich erhöhen.

Für den Einsatz von Statinen wurden mehrere Strategien diskutiert. Eine Richtung ist die „Treat to Target“-Strategie, die nach dem Abschätzen des Risikos des Patienten die Statintherapie so ausrichtet, dass der Patient sein „leitlinienkonformes Ziel“, also beispielsweise einen LDL-C-Spiegel von unter 100 mmol/L bei Diabetespatienten - erreicht. Dazu wird der Patient über einen längeren Zeitraum hinweg regelmäßig untersucht und die Statindosis so angepasst, dass der Zielwert erreicht wird. Diese Therapie setzt eine hohe Compliance bei Arzt und Patienten voraus. Die andere Strategie wird als „Fire and Forget“-Strategie bezeichnet. Dabei wird, im Wesentlichen unabhängig vom LDL-C-Spiegel beim Patienten, entsprechend dem einmal festgestellten Risikoprofil, ein möglichst potentes Statin verschrieben und die Zielerreichung im weiteren Verlauf nicht mehr kontrolliert<sup>161, 82</sup>. Diese Strategie ist deutlich geringer von der Patienten- und Arzt-Compliance abhängig. Aktuell dürfte von Seiten eines Gesundheitssystems und unter dem Aspekt der Compliance der größere Nutzen, nicht zuletzt auch wegen der teilweise noch nicht endgültig geklärten pleiotropen Effekte, mit der „Fire and Forget“-Strategie zu erwarten sein. Das bedeutet jedoch, dass, sofern Statine zum Einsatz kommen sollen, das potentere Statin, das die Einnahme einer Tablette pro Tag erlaubt und so die Compliance des Patienten fördert, dem weniger potenten, das mehrere Tabletten, möglicherweise sogar mehrmals täglich erfordert, vorzuziehen ist.

Grundsätzlich jedoch sind nur dann Erfolge einer Primärprävention zu erwarten, wenn das Gesundheitssystem, der Arzt, und vor allem der Patient bereit sind, die Regeln der Leitlinien zu unterstützen und zu befolgen.

## **5.4 Ökonomische Bewertung**

### **5.4.1 Methodik**

#### **5.4.1.1 Suchstrategie und Datenquellen**

Die Suchstrategie für die Literatursuche zur ökonomischen Bewertung von Statinen in der Primärprävention findet sich in „Suchstrategie und Datenquellen“ in Abbildung 1 und darüber hinaus detailliert in Anhang A dargestellt. Es wurden die verschiedenen Statin-, Präventions- und Krankheitsbegriffe mit den ökonomischen Begriffen (z. B. Kostenwirksamkeit, Kostennutzen, Ökonomie, Evaluation) verknüpft. Sowohl englische als auch deutsche Suchbegriffe fanden Verwendung.

Die Suche erfolgte in denselben Datenbanken wie in Tabelle 2 unter dem Punkt „Selektionskriterien“ beschrieben. Es handelt sich dabei um Datenbanken in der DIMDI-Superbase und der Cochrane Library. Die drei folgenden Datenbanken der Cochrane Library enthalten vor allem Publikationen zu ökonomischen Fragestellungen:

NHS-CRD-DARE: Dabei handelt es sich um die „Database of Abstracts of Reviews of Effects“ des National Health Service Centres of Reviews and Dissemination in York, Großbritannien.

NHS EED: Dabei handelt es sich um eine vom Gesundheitsministerium in Großbritannien finanzierte Sammlung kritischer Bewertungen von ökonomischen Evaluationen, die vom National Health Service Centre of Reviews and Dissemination in York, Großbritannien, herausgegeben wird.

NHS-CRD-HTA (INAHTA): Ist eine HTA-Datenbank, die Verfahren unter Berücksichtigung medizinischer, sozialer, ethischer und gesundheitsökonomischer Aspekte bewertet. Herausgeber dieser Datenbank ist ebenfalls das National Health Service Centre of Reviews and Dissemination in York, Großbritannien.

Die Suchbegriffe in der Cochrane Library waren bewusst allgemeiner gefasst als in der DIMDI-Superbase, da HTA-Berichte und Übersichtsarbeiten nicht so stark verschlagwortet sind und deshalb hier eine eher allgemeine Suchstrategie angewendet wird.

Der Suchzeitraum in den Datenbanken von DIMDI-Superbase umfasste den Zeitraum 1998 bis 2004, in den Datenbanken der Cochrane Library war der Suchzeitraum unbegrenzt. Die Suchabfrage erfolgte am 25. März 2004.

#### **5.4.1.2 Selektionskriterien**

In den unter „Suchstrategie und Datenquellen“ beschriebenen 30 Datenbanken wurden knapp 250 Zusammenfassungen, die eine ökonomische Fragestellung in Bezug auf Statine und Prävention behandelten, identifiziert. Bei einer größeren Anzahl der Zusammenfassungen war nur der Titel ohne Verschlagwortung verfügbar; in vielen Fällen fehlten auch die Angabe der Autoren sowie das Erscheinungsjahr der Publikation. Diese höchst unvollständigen Zusammenfassungen und all jene, die nicht in englischer oder deutscher Sprache verfügbar waren sowie solche, die offensichtlich nicht zu den Fragestellungen im Rahmen dieses HTA-Berichts passten, wurden in einem ersten Schritt ausgeschlossen. Es blieben nach der ersten Selektion 128 Zusammenfassungen. Anzumerken ist, dass bei einer größeren Anzahl an Zusammenfassungen nicht ersichtlich war, in welchem Jahr die Publikation erfolgte. Dennoch wurden auch von diesen die Volltexte bestellt.

**Tabelle 8: Selektionskriterien für die Auswahl bewerteter ökonomischer Studien.**

<b>Allgemein</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Publikationszeitraum: Januar 1999 bis März 2004</li> <li>- Sprache: deutsch oder englisch</li> </ul>
<b>Demographische Faktoren</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erwachsene Bevölkerung männlichen und weiblichen Geschlechts</li> <li>- Bevölkerungsgruppen mit und ohne Krankheitsrisiko in Bezug auf die einbezogenen Krankheitsbilder (kardiovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfall, Osteoporose und Alzheimer-Demenz)</li> </ul>
<b>Interventionen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ökonomische Untersuchungen zur Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen mit Statinen im Vergleich zu nicht-medikamentösen Therapien (wie z. B. Lebensstiländerungen, Raucherentwöhnung, Diät) oder anderen medikamentösen Therapien (z. B. Aspirin) oder keine Therapie.</li> <li>- Ausgeschlossen werden ökonomische Untersuchungen, die ausschließlich einen Vergleich innerhalb der Statine vornehmen.</li> </ul>
<b>Ergebnisparameter</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- In erster Linie ökonomische Studien, denen klinische Endpunkte als Ergebnisparameter (wie verhinderte Herzinfarkte/Schlaganfälle, Todesfälle infolge Herzinfarkt / Schlaganfall) zugrunde liegen</li> <li>- Ökonomische Studien, die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr oder Kosten pro „qualitätsadjustiertes“ Lebensjahr ausweisen</li> </ul>
<b>Studiendesigns</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kostenwirksamkeitsanalysen</li> <li>- Kostennutzenanalysen</li> <li>- Ökonomische Untersuchungen basierend auf Modellrechnungen</li> <li>- Ökonomische Untersuchungen basierend auf Ergebnissen klinischer Studien</li> </ul>

Quelle: ÖBIG.

Für 17 der 128 angeforderten Publikationen waren aus unterschiedlichen Gründen keine Volltexte verfügbar.

Von den daher insgesamt 111 in Frage kommenden Studien wurden nun in einem zweiten Schritt die in Tabelle 8 definierten Selektionskriterien verwendet, um jene Studien auszuwählen, die für eine engere Bewertung in Frage kommen. Es blieben nach diesem Selektionsschritt vorerst 19 Publikationen. Diese Studien, die zur weiteren Bewertung im Rahmen dieses HTA-Berichts aufgenommen wurden, sind von zwei Autoren bzw. Autorinnen unabhängig voneinander ausgewählt worden. Im Zweifelsfall - wenn keine Übereinstimmung herrschte - wurde ein dritter Autor hinzu gezogen.

### **Bewertung der Studienqualität**

Die nach den in Tabelle 8 angeführten Selektionskriterien ausgewählten Studien wurden in einem weiteren Schritt einer kritischen qualitativen Bewertung unterzogen. Ziel dieser Bewertung ist, die Stärken und Schwächen der einzelnen Studien besser einschätzen zu können und nur ausreichend dokumentierte Publikationen in die enge Auswahl aufzunehmen. Dabei orientieren wir uns an der von Drummond et al. empfohlenen Zehn-Punkte Checkliste zur Bewertung ökonomischer Evaluationen<sup>2</sup>. Diese Liste enthält folgende Bewertungskriterien:

1. Wurde eine ausreichend formulierte und beantwortbare Frage gestellt?  
*Wurden sowohl Kosten und Effekte untersucht? Wurden Alternativen verglichen? Wurde die Perspektive für die Analyse angeführt?*
2. Wurden die konkurrierenden Alternativen ausreichend beschrieben?  
*Wurden beispielsweise alle relevanten Alternativen erwähnt?*
3. Wurde die Wirksamkeit des Programms bekanntgegeben?  
*Wurden die Ergebnisse auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien gewonnen? Wurde reflektiert, was unter Alltagsbedingungen geschieht? Wurden Beobachtungsstudien herangezogen?*
4. Wurden alle wesentlichen und relevanten Kosten und Wirkungen für jede Alternative identifiziert?  
*Wurden die gesamtgesellschaftlichen Perspektiven, jene des Gesundheitswesens, der Zahler und der Patienten abgedeckt? Wurden Kapital- ebenso wie Umsetzungskosten berücksichtigt?*
5. Wurden Kosten und Wirkungen in physischen Einheiten angeführt?  
*Beispielsweise Anzahl Pflegestunden, Anzahl Arztbesuche, Anzahl verordnete Medikamente, verwendete Preise / Kosten.*
6. Wurden Kosten und Wirkungen glaubwürdig bewertet?  
*Wurden Marktpreise herangezogen? Wenn ja, welche? Wurden administrative Preise (Tarife) herangezogen? Woher stammen die Kostendaten?*
7. Wurden Kosten und Wirkungen für unterschiedliche Zeithorizonte angepasst?  
*Wurden Kosten und Wirkungen, die in der Zukunft anfallen, auf den gegenwärtigen Wert diskontiert? Wurde der Diskontsatz angegeben und argumentiert, warum dieser verwendet wurde?*
8. Wurde eine inkrementelle Analyse der Kosten und Wirkungen der Alternativen angeführt? *Wurden beispielsweise zusätzliche bzw. inkrementelle Kosten einer Alternative mit der anderen verglichen?*
9. Wurden Untersuchungen zur Validität der Abschätzungen von Kosten und Wirkungen durchgeführt?  
*Wurden eine Sensitivitätsanalyse oder angemessene statistische Analysen durchgeführt?*
10. Beinhaltete die Studie alle für Anwender relevanten Fragestellungen?  
*Wurden beispielsweise Kostenwirksamkeitsverhältnisse dargestellt? Wurden die Ergebnisse mit anderen Autoren verglichen und mögliche Abweichungen diskutiert? Wurde angesprochen, ob die Ergebnisse auf andere Settings verallgemeinerbar sind? Diskutierte die Studie andere relevante Fragestellungen z. B. ethische? Wurden Angelegenheiten der Umsetzung diskutiert? Welche finanziellen Auswirkungen sind zu erwarten?*

Es gibt (noch) kein standardisiertes Bewertungsverfahren für ökonomische Evaluationen. Die Zehn-Punkte Checkliste soll eine Hilfestellung zur Bewertung ökonomischer Studien sein. In den Studien zur Kostenwirksamkeit von Statinen gab es keine Publikation, die allen Checklistenkriterien ausreichend entsprach und in der alle relevanten Informationen transparent und nachvollziehbar dargestellt waren. Für die engere Bewertung blieben nunmehr elf relevante Studien. Die Gründe für die Ausschließung waren im Wesentlichen, dass die Fragestellung nicht ausreichend klar bzw. nicht passend für die Fragen im vorliegenden HTA-Bericht war, dass Angaben über das Jahr der dargestellten Kosten fehlten, die Methodik und Datenquellen nicht oder nur sehr ungenügend transparent waren, nur Sekundärliteratur aufgearbeitet ohne ausreichenden Verweis auf verwendete Primärquellen, oder keine bzw. unzureichende Angaben über die eingeschlossenen Kosten gemacht wurden. Darüber hinaus wurden zusätzlich Studien, vor allem für Informationen zum Stellenwert der Statine in Deutschland, im Zuge der Handsuche ergänzt. Es handelt sich hierbei um fünf Publikationen. Neben den elf bewerteten wurden weitere 26 Studien für den ökonomischen Teil als Hintergrund- oder Zusatzliteratur verwendet.

#### **5.4.1.3 Datenauswertung und -synthese**

Die ökonomischen Ergebnisse der zur Bewertung eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich wichtiger Parameter wie Zielsetzung der Studie, Studiendesign, Angaben zur Methodik, Kosten, Ergebnisse, Schlussfolgerungen in tabellarischer Form systematisch und ausführlich aufbereitet und

finden sich in „Anhang C: Tabellen zum ökonomischen Teil“. In Punkt „Ergebnisse aus der systematischen Literaturübersichtsarbeit“ werden die wichtigsten Ergebnisparameter von Kostenwirksamkeitsanalysen vergleichend gegenübergestellt. Dies sind die Kosten pro LYG; dabei handelt es sich um die Anzahl der Jahre, die ein Patient z. B. ab Behandlungsbeginn überlebt. Beim Parameter Kosten pro QALY wird auch die Qualität der hinzugewonnenen Lebensjahre mitberücksichtigt, sie wird dabei auf einer Skala von 0 bis 1 bewertet. Auch die verglichenen Strategien und Alternativen sowie umfasste Bevölkerungsgruppen werden gegenübergestellt und diskutiert.

Darüber hinaus wird untersucht, ob aus der Literatur Ergebnisparameter für Deutschland vorliegen. Liegen keine Deutschland-spezifischen ökonomischen Ergebnisse - insbesondere aus Sicht der Sozialversicherung - vor, wird geprüft, ob ökonomische Ergebnisse aus Untersuchungen in anderen Ländern übertragbar sind.

## **5.4.2 Ergebnisse Ökonomie**

### **5.4.2.1 Ergebnisse aus der systematischen Literaturübersichtsarbeit**

Wie bereits erwähnt, wurden die sieben bewerteten Studien nach einem einheitlichen Raster aufgearbeitet. Die detaillierte Beschreibung der Studien findet sich in „Anhang C: Tabellen zum ökonomischen Teil“. In Tabelle 9 sind die wesentlichen Ergebnisse der bewerteten Studien zur Art der Prävention (Primär- oder Sekundärintervention), zu den verglichenen Strategien und Alternativen, der eingeschlossenen Bevölkerungsgruppe (Risiko-, Altersgruppe, Geschlecht) sowie die ökonomischen Ergebnisse zusammengefasst.

**Tabelle 9: Ergebnisse zur Kostenwirksamkeit von primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen zur Verhinderung koronarer Herzerkrankungen.**

Studie / Primär- / Sekundärprävention	Strategie	Alternative	Bevölkerungsgruppe	Inkrementelle Kostenwirksamkeit € pro QALY bzw. LYG 2003*
<b>Blake et al., 2002</b> <sup>174</sup> Potential Cost-effectiveness of C-reactive protein screening followed by targeted statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease among patients without overt hyperlipidemia.				
Primär	C-reactives Protein-Screening und Statintherapie	Diätberatung	35- bis 85-Jährige, geringes koronares Risiko (ASFCAPS / TexCAPS)	
			58-jährige Männer	42.532 €/QALY
			58-jährige Frauen	83.473 €/QALY
<b>Hoerger et al., 2002</b> <sup>179</sup> The CDC Diabetes cost-effectiveness group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes.				
Primär	Pravastin 40 mg	Placebo	25- bis 94-jährige Männer, geringes koronares Risiko (WOSCOPS)	45.883 €/QALY
<b>Spaans et al., 2001</b> <sup>183</sup> Application of the 1998 Canadian Cholesterol guidelines to a military population: Health benefits and cost effectiveness of improved cholesterol management.				
Primär	Statine	Geht nicht hervor	Männer des kanadischen Militärs, Niedrigrisikogruppe	7.459 €/LYG
Sekundär			Männer des kanadischen Militärs, Hochrisikogruppe	4.867 €/LYG
<b>Van Hout/Simoons, 2001</b> <sup>180</sup> Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors – Whom to treat?				
Primär	Statine	Placebo	Niedrigrisikogruppen aus AFCAPS / TexCAPS / WOSCOPS	
			AFCAPS / TexCAPS	51.400 €/LYG
			WOSCOPS	26.013 €/LYG
Sekundär			Hochrisikogruppen aus LIPID, 4S, CARE; 20- bis 79-jährige	
			CARE	9.970 €/LYG
			LIPID	8.028 €/LYG
	4S	6.695 €/LYG		
<b>Brown/Garber, 2000</b> <sup>175</sup> A Concise Review of the Cost-Effectiveness of Coronary Heart Disease Prevention.				
Primär	Statine / Pravastin 40 mg	Placebo	6,67 mmol/L; 56 Jahre	40.649 €/LYG
	Statine / Lovastatin		45- bis 64-jährige Männer, Niedrigrisikogruppe	29.900 €/LYG
<b>Caro et al., 2000</b> <sup>176</sup> Are the WOSCOPS clinical and economic findings generalizable to other populations? A case study for Belgium.				
Primär	Statine / Pravastin 20 mg	Placebo	WOSCOPS	28.959 €/LYG
<b>Ebrahim et al., 1999</b> <sup>177</sup> What role for statins? A review and economic model.				
Primär	Statine	Placebo	Niedrigrisikogruppe	7.804 bis 19.222 €/LYG**
Sekundär			Hochrisikogruppe	5.492 bis 13.441 €/LYG**

\* = Umrechnung Fremdwährungen in Euro zum Jahresmittelkurs 2003. \*\* = Bandbreite ergibt sich aus den unterschiedlichen Preisniveaus der Statine. AFCAPS / TexCAPS, WOSCOPS, LIPID, 4S, CARE = Studien<sup>193, 211, 40, 154, 148</sup>. LYG = Life-years gained. QALY = Quality Adjusted Life Year. Inkrementelle Kostenwirksamkeit = Differenz der Kosten zweier unterschiedlicher Therapieverfahren oder Programme (Kostenunterschied zwischen Strategie und Alternative).  
Quelle: ÖBIG - eigene Zusammenstellung.

Zu den Ergebnissen in den Studien ist Folgendes festzuhalten:

- Obleich die Publikationen in den Jahren 1999 bis 2004 publiziert wurden, liegen die ökonomischen Bewertungen oft noch Jahre zurück. So wurden bei den bewerteten Studien in Tabelle 9 Kostendaten aus den Jahren 1996, 1997 und 2000 verwendet. Diese Tatsache ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu bedenken, da bei den Statinen Patente ablaufen und es damit zu Preisänderungen kommen kann bzw. noch kommen wird.
- Die vorliegenden Studien beziehen sich auf die Verhinderung (Primärprävention) oder das Auftreten eines weiteren koronaren Ereignisses (Sekundärprävention). Ökonomische Studien zum Themenfeld Statine und Schlaganfall, Osteoporose bzw. Alzheimer lagen nicht vor.
- Wenngleich das Ziel des vorliegenden HTA-Berichts die Fragestellung nach der Kostenwirksamkeit primärpräventiver Maßnahmen ist, werden aus Vergleichsgründen auch einige Ergebnisse zur Sekundärprävention dargestellt.
- Studien, die Statine mit nicht medikamentösen Behandlungsvarianten wie z. B. Diät verglichen, wurden nicht aufgefunden.
- Ebenso wenig wurden aktuelle ökonomische Studien zur Kostenwirksamkeit von Lebensstiländerungen bzw. einer nicht-medikamentösen Therapie (z. B. Diät, Bewegung, etc.) gefunden. Anzumerken ist jedoch, dass die Fragestellung des Berichts und die Suchstrategie nicht explizit auf die Kostenwirksamkeit von nicht-medikamentösen Therapien allein abzielten. Eine Übersichtsarbeit von Brown / Garber et al. 2000<sup>175</sup> beinhaltete zwar Untersuchungen zu primärpräventiven Maßnahmen nicht-medikamentöser Art, die Studien stammen jedoch aus den 1980er bzw. Anfang der 1990er Jahren. Die damals ermittelten Kosten waren in den allermeisten Fällen deutlich niedriger als jene für Statine (ausgenommen individuelles Diätcoaching). Ebrahim et al.<sup>177</sup> führten beispielsweise in ihrer Übersichtsarbeit eine inkrementelle Kostenwirksamkeit von € 423 pro LYG für Diätberatung an (vgl. Tabelle 21).
- In den klinischen Studien eingeschlossen waren Bevölkerungsgruppen mit einem geringen Risiko einer KHK. Hier handelt es sich um die zwei prominenten Primärpräventionsstudien (WOSCOPS und AFCAPS / TexCAPS) und um die Sekundärpräventionsstudien (CARE, LIPID, 4S). In den klinischen Studien scheinen überwiegend Bevölkerungsgruppen männlichen Geschlechtes eingeschlossen gewesen zu sein.
- Die ökonomischen Evaluationen betrafen unterschiedliche Regionen. Blake et al.<sup>174</sup> und Hoerger et al.<sup>179</sup> stellten die Berechnungen für die Vereinigten Staaten von Amerika an, Hout / Simoons<sup>180</sup> berechneten die Kostenwirksamkeit der Statine für die Niederlande, Ebrahim et al.<sup>177</sup> für Großbritannien, Caro et al.<sup>176</sup> für Belgien, Spaans et al.<sup>183</sup> für Kanada.
- Für Niedrigrisikogruppen bzw. die Primärprävention wurde ein inkrementelles Kostenwirksamkeitsverhältnis pro QALY in der Studie von Blake et al. 2002<sup>174</sup> mit € 42.532 für Männer und € 83.473 für Frauen ermittelt. Dabei ist jedoch neben der Statintherapie auch ein Screening in den Kosten eingeschlossen, verglichen wurden die Kosten dieser Strategie mit einer Diätberatung. Hoerger et al.<sup>179</sup> kommen auf durchschnittliche inkrementelle Kosten von € 45.883 pro QALY.
- Die überwiegende Zahl der Untersuchungen ermittelt inkrementelle Kostenwirksamkeitsverhältnisse pro LYG. Die Bandbreite der Ergebnisse für Primärprävention bzw. Niedrigrisikogruppen reicht von € 7.804 (für das günstigste Statinpräparat in Großbritannien) bis zu € 51.400 (das Ergebnis einer niederländischen Untersuchung basierend auf den medizinischen Daten aus der AFCAPS / TexCAPS-Studie).
- Die Ergebnisse zur inkrementellen Kostenwirksamkeit pro LYG bezogen auf sekundärpräventive Maßnahmen liegen bei allen Untersuchungen deutlich unter jenen der Primärprävention. Die Bandbreite beläuft sich zwischen € 5.492 (das günstigste Statinpräparat in Großbritannien) und € 9.970 (Niederlande auf Basis der CARE-Studie).
- Als „optimales“ Alter in Bezug auf die Kostenwirksamkeit einer gezielten Statintherapie identifizierten Ebrahim et al.<sup>177</sup> Menschen über 55, Blake et al.<sup>174</sup> die über 65-Jährigen und Hoerger et al.<sup>179</sup> die Altersgruppe zwischen 45 und 84 Jahren.
- Hinsichtlich der Sensitivität der Ergebnisse kommen die Studien zu dem Schluss, dass das Kostenwirksamkeitsverhältnis von den Arzneimittelkosten, der Effektivität der Therapie, der

Altersstruktur der eingeschlossenen Bevölkerung sowie dem Geschlecht und den Risikofaktoren beeinflusst wird.

- Eine anlässlich der jährlichen HTA-Tagung im Mai / Juni 2004 in Krakau präsentierte systematische Übersichtsarbeit zur Kostenwirksamkeit von Statinen bei KHK (Franco et al.<sup>178</sup>), die Publikationen der Jahre 1990 bis 2002 umfasste, kam bezüglich der Risikofaktoren und Kostenwirksamkeit zu folgenden Schlüssen:

Die Statintherapie ist günstig (< \$ 20.000 bzw. € 17.685 pro LYG) für hohe Risikogruppen (> 4 % jährliches Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses); die Statintherapie ist teuer (> \$ 40.000 bzw. € 35.370 pro LYG) für niedrige Risiken eines kardiovaskulären Ereignisses (< 1 %); hohe Varianzen und Widersprüchlichkeiten gab es bei den mittleren Risiken, die als ein bis vierprozentiges jährliches Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses bestimmt waren (Franco et al.<sup>178</sup>).

- In der publizierten Literatur fand sich keine umfassende deutsche Studie zur Kostenwirksamkeit oder eine Kostennutzenuntersuchung. Wendland et al.<sup>34</sup> beschäftigten sich mit der Kosteneffektivität der Prävention der KHK und ermittelten anhand der Verschreibungshäufigkeit der wichtigsten fünf Präparate für Deutschland durchschnittliche jährliche Kosten von € 512 (Jahresangabe fehlt, vermutlich für 2000) pro Patient. Die Autoren nehmen an, dass die jährlichen Kosten aufgrund sinkender Preise auf rund € 400 pro Patient absinken werden. Sie zitieren auch die niederländische Untersuchung Van Hout / Simoons<sup>180</sup>, die von einem willkürlichen Schwellenwert von rund € 18.000 ausgeht, bei der die Primärprävention mit Statinen noch kosteneffektiv wäre. Nach van Hout / Simoons<sup>180</sup>, entspricht dieser Schwellenwert je nach Altersgruppe einem jährlichen Risiko eines koronaren Ereignisses zwischen 1,9 und 2,6 % (vgl. hierzu Tabelle 18 im Anhang C).

#### 5.4.2.2 Ergebnisse zum Stellenwert der Statine in Deutschland

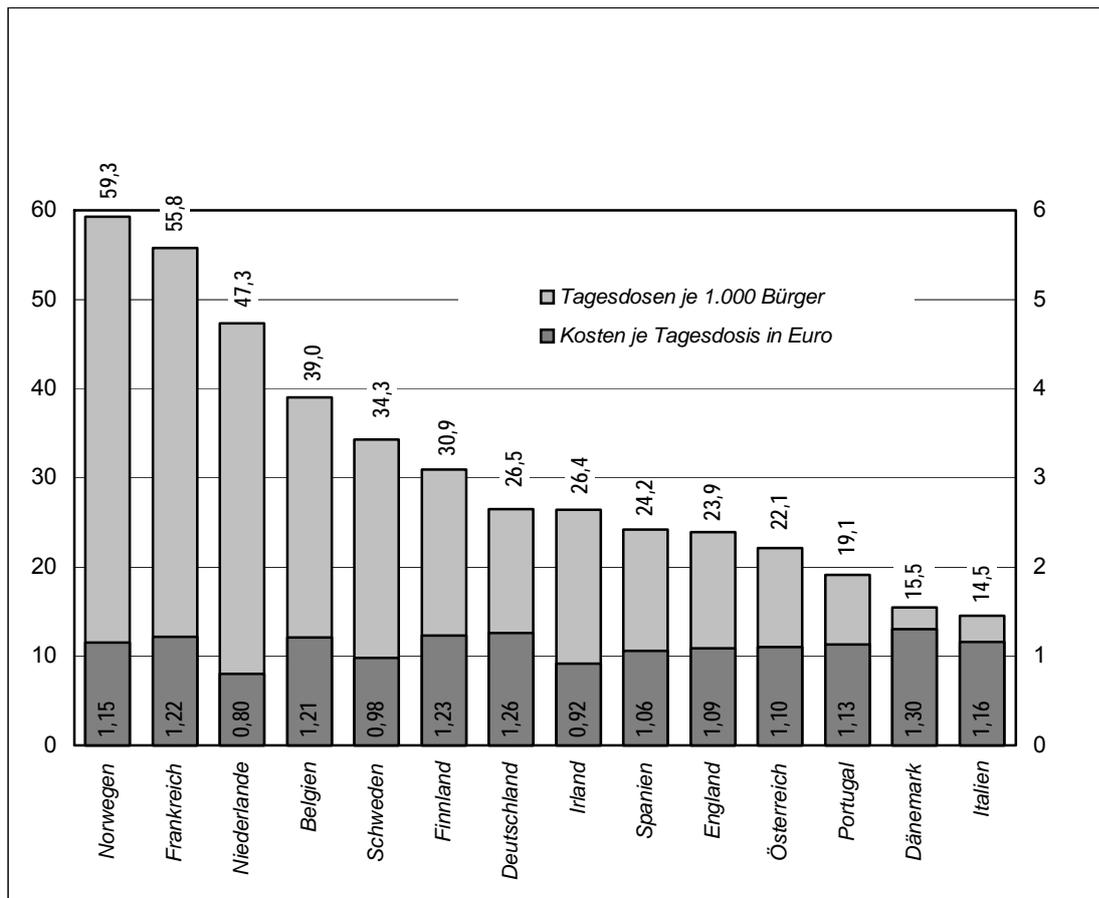
Zur Fragestellung, welcher Stellenwert den Statinen in der Primärprävention in Deutschland zukommt, wurde Folgendes recherchiert und analysiert:

In Deutschland besteht grundsätzlich Therapiefreiheit der Ärzteschaft. Zwischen den Krankenkassen und der Ärzteschaft gibt es keine Vereinbarung bezüglich Leitlinien zur Verschreibung von Statinen. Zwar hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Therapieempfehlungen zur KHK entwickelt, diese sind jedoch nicht verbindlich. Folglich gibt es auch keine Dokumentation des Statinverbrauches oder auch der Kosten differenziert nach Primär- und Sekundärprävention.

Laut Arzneiverordnungsreport wurden im Jahr 2002 in Deutschland zwölf Millionen Arzneimittel der Gruppe der Lipidsenker mit einem Umsatz von 1,3 Milliarden Euro zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet. Dies entspricht einem Anteil von 1,6 % an den Gesamtverordnungen bzw. 5,6 % an den Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung. Innerhalb der Gruppe der Lipidsenker entfallen rund 96 % aller Verordnungen auf die Gruppe der Statine (11,6 Millionen Verordnungen) und führend innerhalb der Gruppe ist die Wirksubstanz Atorvastatin mit einem Anteil von 55 %. Zwischen 1993 und 2002 stieg der Verbrauch an Statinen (gemessen in definierten Tagesdosen = Defined Daily Doses = DDD) um etwa das Fünffache an; die Gruppe der Fibrate ist hingegen seit 1995 rückläufig (Klose / Schwabe 2004 in Arzneiverordnungsreport 2003, S. 570 ff<sup>181</sup>). Die durchschnittliche jährliche Zuwachsrate bei den Statinen betrug zwischen 1997 und 2002 26 %, mit dieser Zuwachsrate liegt Deutschland im europäischen Vergleich im unteren Feld. So wiesen Italien, Großbritannien, Dänemark 52, 48 bzw. 38 % durchschnittliche jährliche Zuwächse im Verbrauch auf (Walley et al. 2004<sup>33</sup>).

Den Stellenwert des Arzneimittelverbrauchs und der Kosten von Statinen im europäischen Vergleich veranschaulicht die folgende Abbildung.

Abbildung 2: Verbrauch und Kosten bei Statinen in Europa 2000.



Tagesdosen oder Defined Daily Doses (DDD) = angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen.

Quelle: Nink / Schröder 2004 in Gesundheit und Gesellschaft Ausgabe 02 / 04, Daten stammen aus dem EU-Projekt EURO-MED-STAT.

Die Daten wurden im Rahmen des Projektes „EURO-MED-STAT“ der EU gewonnen. In diesem Projekt sind Experten und Expertinnen aus fast allen europäischen Ländern unter anderem auch das ÖBIG eingebunden. Es zeigt sich im EU-Ländervergleich, dass der Verbrauch in Deutschland etwa im Mittelfeld liegt, bei den Kosten je Tagesdosis mit € 1,26 liegt Deutschland hingegen nach Dänemark an der zweiten Stelle.

Nach dem Arzneimittelverordnungsreport 2003<sup>181</sup> wurden 2002 in Deutschland insgesamt 994 Millionen DDD von Statinen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse verordnet. Dieses Volumen reicht aus, täglich 2,7 Millionen Patienten zu behandeln und entspricht einem Anteil von 3,8 % aller Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung. Daten über das Herzinfarktgeschehen in Deutschland zeigen eine Lebenszeitprävalenz an Zuständen nach Herzinfarkten von 2,45 % bei der 18- bis 80-jährigen Bevölkerung. Legt man diese Prävalenz auf die Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung um, ergibt sich eine Zahl von 1,5 Millionen Herzinfarktpatienten. Die derzeit verordnete Menge von Statinen für 2,7 Millionen Patienten deckt daher jedenfalls die Sekundärprävention aller Herzinfarktpatienten ab und weitere 1,2 Millionen Menschen, die keinen Herzinfarkt erlitten haben aber ein erhöhtes Risiko, können noch behandelt werden. US-amerikanische Studien gehen von einer Prävalenz von etwa 4 % der Häufigkeit einer KHK aus, woraus sich auf Deutschland umgelegt (es gibt keine Prävalenzdaten über die gesamte Häufigkeit der KHK in Deutschland) eine Anzahl von zirka 2,8 Millionen Patienten mit KHK berechnen lässt, die für die Sekundärprävention in Frage kommen. Damit müssten theoretisch derzeit 97 % aller Patienten mit einer KHK versorgt sein (Klose / Schwabe<sup>181</sup>).

Für Deutschland fand sich keine Kostenwirksamkeitsberechnung für Statine in der Primärprävention. Wendland et al.<sup>34</sup> schätzten die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient mit € 512 (Jahresangabe fehlte).

Für eine Grobabschätzung hinsichtlich der Zunahme der öffentlichen Arzneimittelkosten - würde der Bezieherkreis der Statine auf die Gruppe der Primärprävention ausgedehnt - wird hier eine einfache Modellrechnung vorgenommen: Zur Ermittlung der Anzahl an Personen, für die eine Primärprävention in Frage käme, wird ein jährliches Risiko eines koronaren Ereignisses zwischen 1 und 3 % angenommen. Unter Anlehnung der nach dem PROCAM-Risiko-Modell ermittelten Prävalenzdaten (s. hierzu den Abschnitt „Medizinische Bewertung“, Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für KHK<sup>117</sup>) ergibt sich für die Altersgruppe der 45- bis 65-Jährigen eine Prävalenz eines koronaren Ereignisses zwischen 7,5 % und 11,4 %. Umgelegt auf die entsprechende Altersgruppe der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung mit insgesamt 70,95 Millionen Menschen und Gabe einer täglichen Dosis eines Statinpräparats zu € 1,26 bzw. jährlichen durchschnittlichen Kosten von € 460 lassen sich jährlich zusätzliche Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung zwischen rund € 700 Millionen und 1,1 Milliarden abschätzen. In Bezug auf den Arzneimittelumsatz 2003 mit 1,3 Milliarden Euro bedeutet dies unter der Annahme der gegenwärtigen Arzneimittelpreise und einer Ausdehnung des Bezieherkreises auf 7,5 % eine Steigerung der Ausgaben für Statine um etwas über 50 %. Bei Ausweitung des Bezieherkreises auf 11,5 % entspricht das einer Steigerung von rund 80 % der Ausgaben für Statine von 2003. Die Rechnung ist eine grobe Abschätzung für das Arzneimittelbudget. Nicht eingeschlossen in dieser Rechnung sind etwaige Kosten für Arztbesuche (die dann von Bedeutung sind, wenn durch die Ausdehnung des Bezieherkreises tatsächlich zusätzliche Arztbesuche anfallen) auch sind die positiven Effekte der Verhinderung der koronaren Ereignisse durch verminderte Erkrankungen und Todesfälle und Gewinn an Produktivität nicht eingerechnet.

Bei zu erwartenden sinkenden Arzneimittelpreisen der Statingruppe ist zukünftig von einem geringeren Kostenaufwand auszugehen. Inwieweit die Preise sinken, wird sich in Deutschland vermutlich 2005 nach der Einführung der Festbeträge für die Gruppe der Statine zeigen. Legt man exemplarisch die im EU-Vergleich zurzeit niedrigsten Kosten pro DDD von € 0,8 aus den Niederlanden zugrunde, würden sich die jährlichen Kosten pro Patient auf € 290 belaufen und die Gesamtbelastung für das Arzneimittelbudget wäre um ein Drittel geringer (bei 7,5 % rund € 467 Millionen bzw. bei 11,5 % € 733 Millionen).

Die ökonomischen Recherchen ergaben Folgendes: In Deutschland bieten die Krankenkassen zahlreiche unspezifische Präventionsprogramme zu KHK (z. B. Ernährung, Bewegung) in Form von Kursen, betrieblicher Gesundheitsförderung, Prävention in der Schule, etc. an. Seit der Gesundheitsreform 2000 werden diese auch dokumentiert und ab dem 2004 soll ein Evaluationsprogramm flächendeckend eingeführt werden (mündliche Auskunft des Wissenschaftlichen Instituts der AOK, WIdO). Publikationen zur Kostenwirksamkeit von Präventionsprogrammen im Vergleich zum Einsatz von Statinen für Deutschland wurden jedoch im Rahmen der durchgeführten Literatursuche nicht gefunden. Es verwundert insofern nicht, da die Evaluierung der Kostenwirksamkeit von unspezifischen Präventionsprogrammen methodisch aufwendig und schwer umsetzbar ist.

### 5.4.3 Diskussion

Die quantitativen Ergebnisse der analysierten Studien zur Kostenwirksamkeit der Statine in der Primärprävention sind heterogen. Die Bandbreite der ermittelten Kostenwirksamkeit pro LYG reicht von rund € 7.800 bis € 51.400. Als Erklärungsgründe für die große Bandbreite können

- das zugrundeliegende Preisniveau der Arzneimittel (es bestehen beträchtliche Preisunterschiede innerhalb der Gruppe der Statine wie auch zwischen den einzelnen Ländern, aus denen die Untersuchungen stammen),
- die Tatsache, dass vermutlich in den verschiedenen Studien nicht immer die gleichen Kostenarten eingeschlossen waren (Arzneimittelkosten: welches Präparat? Behandlungskosten im stationären Bereich: welche Kostenarten waren eingeschlossen? Behandlungskosten im niedergelassenen Bereich: wie viel Arztbesuche wurden zugrundegelegt? etc.),
- unterschiedliche Diskontsätze, die zur Anwendung kamen, sowie
- unterschiedliche Kostenstrukturen der Gesundheitssysteme,
- die eingeschlossene Bevölkerungsgruppe (insbesondere hinsichtlich Alter und Geschlecht),
- die unterschiedliche klinische Effektivität

vermutet werden.

Leider liegt keine aktuelle Studie vor, die alle relevanten Alternativen zur Statintherapie, wie z. B. Kosten pro LYG einer medikamentösen Arzneimitteltherapie verglichen mit Beratung / Aufklärung, Ernährungsumstellungen oder mit der Behandlung von Bluthochdruck oder Fettsucht mit multiplen Risikofaktoren betrachtet. Auch die Compliance spielt bei der Ermittlung der Kosteneffektivität eine große Rolle. Die Compliance in klinischen Studien ist meist höher als in der täglichen Praxis, schlechte Compliance erhöht die tatsächlichen Kosten pro LYG<sup>175</sup>.

Aus ökonomischer Sicht kristallisierte sich heraus, dass die Therapie mit Statinen bei Patienten mit höherem Risiko (> 3 bis 4 %) überwiegend als kostenwirksam bewertet wird. Hinsichtlich Risikogruppen mit einem jährlichen Risiko eines koronaren Ereignisses zwischen 1 und 4 % besteht keine einheitliche Meinung bzw. größere Variabilität bei den Ergebnissen. Bei einem geringen - unter 1 % - liegenden Risiko wird mehrheitlich davon ausgegangen, dass dies nicht kostenwirksam sei. In den Niederlanden wird im Allgemeinen für primärpräventive Maßnahmen ein Kostenwirksamkeitsverhältnis pro gewonnenes Lebensjahr zwischen € 10.000 und € 14.000 akzeptiert, für die Statine wurde in der Studie Van Hout et al.<sup>180</sup> ein oberer Grenzwert von rund € 18.000 angenommen.

Es zeichnet sich das Bild ab, dass offenbar für sehr alte (über 80-Jährige) und jüngere Gruppen (unter 45-Jährige) die Kostenwirksamkeit geringer ist als in der mittleren Altersgruppe zwischen 45 und maximal 80 Jahren.

In Bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Kostenwirksamkeit auf Deutschland ist zu bedenken, dass die verwendeten Kostendaten in den vorliegenden ökonomischen Studien in vielen Fällen bereits sieben bis acht Jahre zurückliegen. Zwischenzeitlich ist es vermutlich in vielen Ländern zu Preisänderungen aufgrund von abgelaufenen Patenten gekommen und auch in Zukunft sind noch weitere Preissenkungen zu erwarten.

Zwar sind in Deutschland bereits Patente in der Gruppe der Statine abgelaufen und auch Generika verfügbar, dennoch gibt es bis jetzt keine Festbeträge. Mit 01. Januar 2005 soll es aber erstmals für die ganze Gruppe der Statine Festbeträge geben und damit wird höchstwahrscheinlich das Preisniveau gesenkt. Derzeit liegt ja Deutschland hinsichtlich der Kosten pro DDD im Vergleich zu 13 europäischen Ländern im oberen Feld.

Aufgrund der unterschiedlichen Methodik und Kostenstrukturen in anderen Ländern ist davon abzuraten, Ergebnisse unreflektiert und ohne entsprechende Adaptierungen auf Deutschland zu übertragen. Die analysierten Studien liefern auch nicht ausreichend Informations- und Datengrundlagen, um daraus allgemein gültige Ergebnisse ableiten zu können. Um die Kostenwirksamkeit der Statine in der Primärprävention für Deutschland abschätzen zu können, wäre ein eigenes ökonomisches Modell unter Zugrundelegung der aktuellen Preise der Statine und validen epidemiologischen und ökonomischen Daten sinnvoll.

Die aus der internationalen Literaturübersicht gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich Kostenwirksamkeitsverhältnis pro LYG können dennoch als ungefähre Richtschnur gelten. Ganz allgemein ist festzustellen, dass es sinnvoll erscheint, Statine zielgruppengerecht einzusetzen. Es soll sichergestellt sein, dass jene Gruppen auch die Statine verordnet bekommen, die entsprechend ihres Risikoprofiles in Frage kommen. Vorrangig ist daher die qualitative Umsetzung bereits bestehender Therapieempfehlungen.

## **5.5 Ethische und soziale Aspekte**

### **5.5.1 Methodik**

Die Suchstrategie zur Ethik umfasste die Begriffe „ethic“, „Ethik“ und „ethisch“ und ist in der allgemeinen Suchstrategie in Punkt „Suchstrategie und Datenquellen“ dargestellt. Insgesamt ergab die Literatursuche wenige Treffer in Bezug auf die ethische Fragestellung. Lediglich ein relevanter Artikel konnte identifiziert werden.

Die identifizierte Literaturstelle wird beschrieben. In der Diskussion werden Überlegungen und Schlussfolgerungen des Autorenteam dargelegt.

### **5.5.2 Ergebnisse**

Der Allgemeinarzt George Kassianos<sup>173</sup> geht in einem Artikel in der Zeitschrift „Cardiology in General Practice“ auf das Problem der mangelnden Umsetzung medizinischer Leitlinien in der täglichen Praxis ein. Des Weiteren erwähnt er das Dilemma, das Ärzten im Konflikt zwischen der ethischen

Verpflichtung, bestmöglich für das Wohl des Patienten zu sorgen und einer Kostenabwägung, entstehen kann. Darüber hinaus reißt er die Frage an, ob es ethisch vertretbar ist, mit präventiver Therapie (im Rahmen von Sekundärprävention) erst anzusetzen, wenn Patienten bereits kardiovaskuläre Symptome zeigen bzw. schon einer kardiovaskulären Erkrankung unterlegen sind.

Insgesamt kristallisieren sich drei Schwerpunkte heraus, die einer ethischen Hinterfragung bedürfen: Für welche Patientengruppen sollen Statine empfohlen werden? Inwieweit stehen Ärzte im Entscheidungsdilemma zwischen dem „Wohl der Patienten“ und der Kostenfrage? Muss mangelnde Compliance als Konstante im System hingenommen werden?

Da von Seiten der verfügbaren Literatur hierzu keine wesentlichen Erkenntnisse gewonnen werden konnten, werden im Folgenden Überlegungen des Autorenteam (ÖBIG) zu diesen Punkten dargestellt.

### **5.5.3 Diskussion**

#### **Patientenauswahl**

Es stellt sich zunächst die Frage, ob lipidsenkende Medikamente - provokant ausgedrückt - auch als Lebensstilpräparate bezeichnet werden können, da Statine ähnliche therapeutische Effekte wie regelmäßige und ausdauernde körperliche Bewegung, gesunde Ernährung und nikotinfreies Leben haben. Zumindest Patienten, die keine erblich bedingten Risikofaktoren aufweisen, können also durch entsprechende Verhaltensweisen die Notwendigkeit einer lipidsenkenden Therapie hinauszögern. Insbesondere die Beeinflussung der Risikofaktoren Fettleibigkeit und Bewegungsmangel stellt, verglichen mit einer Statintherapie, eine deutlich kostengünstigere Prävention - bzw. Therapie - der Hochrisikofaktoren metabolisches Syndrom und DM Typ 2 dar. (Die Einstellung des Tabakkonsums reduziert das atherosklerotische Risiko zwar ebenfalls, aber nicht wie Statine, über Lipidsenkung). In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, dass die genannten Risikofaktoren verstärkt in sozial benachteiligten Schichten auftreten und der Problematik eine gesellschaftspolitische Dimension geben. Zudem stellt sich die Frage nach der ethischen Verpflichtung von Ärzten, jedenfalls mit Hilfsmitteln einzugreifen.

#### **Kostenabwägung**

Da eine Therapie mit Statinen hohe Kosten verursacht, erhält die in einem öffentlichen Gesundheitssystem unvermeidbare Kostennutzenabwägung besondere Bedeutung. Ob Ärzte bei der Verschreibung von Statinen in einem ethischen Dilemma stehen, bleibt eine schwer zu beantwortende Frage im weiten Handlungsspielraum verschiedener medizinischer Leitlinien, Krankenkassenleitlinien sowie dem ethischen Bewusstsein der Ärzte.

#### **Compliance**

Die Statintherapie ist gerade bei Primärpräventionspatienten einer Langzeittherapie gleichzusetzen. Es bleibt zu hinterfragen, ob verhältnismäßig gesunden Personen eine medikamentöse Langzeittherapie zugemutet werden soll - dies v. a. auch mit Hinblick auf das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen - bzw. wie sehr sie von den Patienten akzeptiert wird. Das Problem der Compliance stellt sich jedoch auch bei Personen, denen laut Behandlungsleitlinien primär Lebensstiländerungen empfohlen werden. Eine konsequente Umstellung des Lebensstils kann schwer erzwungen werden, zumal von außen verschriebene Änderungen der Essensgewohnheiten oder des Freizeitverhaltens - im Gegensatz zu einer verordneten medikamentösen Therapie - als unerwünschter Eingriff in den Privatbereich verstanden werden können.

Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang auch die Compliance der weiteren beteiligten Akteure im Gesundheitswesen: Die europäischen Leitlinien zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen sehen zur effektiveren Lebensstilberatung etwa Schritte wie den Aufbau eines therapeutischen „Vertrauensverhältnisses“ zwischen Arzt und Patient, die Nutzung von Strategien zur Stärkung des dem Patienten innewohnenden Veränderungspotenzials, die Erstellung eines „Lebensstiländerungs-Plans“ oder die konsequente Hinzuziehung anderer Akteure des Gesundheitswesens vor.

Es ist auch zu bedenken, dass die Risikofaktoren metabolisches Syndrom und DM Typ 2 immer weiter verbreitet auftreten (s.: Diabetes Atlas 2003, International Diabetes Federation (IDF), <http://www.idf.org>) und hier den Einsatz von Statinen als primärpräventive Maßnahme explosionsartig ansteigen ließen. Fraglich bleibt angesichts der heute praktizierten Compliance der Patienten und der

mangelnden Umsetzung von Behandlungsleitlinien, ob Statine hier zielgerecht und damit finanzielle Mittel effizient eingesetzt werden.

Erkrankungen aufgrund von Atherosklerose, die als Folge der niedrigen Compliance bei Lebensstiländerungen auftreten, können andererseits wiederum zu hohen Kosten führen und zu einem Einsatz von Statinen als sekundärpräventive Maßnahme. Aus ethischer Sicht ist auch zu bedenken, dass eine „alleinige Sekundärprävention bis zu 50 % der Patienten mit einer KHK nicht mehr erreicht, weil sie tödliche Infarkte erleiden“ (Wendland et al.<sup>34</sup>).

Man steht also vor der Herausforderung, die Selbstverantwortung der Patienten und die Leitlinientreue der Ärzte in sehr viel höherem Ausmaß zu wecken, als es die heutige gesellschaftliche Realität erlaubt. Will man „Vertrauensverhältnisse“ zwischen Arzt und Patient, wie die in den europäischen Leitlinien beschriebenen, ermöglichen, muss sich dies auf Seiten der Ärzte konsequenterweise in den Ausbildungsordnungen und in einer Verbesserung des Honorierungs- bzw. Anreizsystems in Hinblick auf die Zuwendungsmedizin niederschlagen. Für Patienten sind breite, qualitätsgesicherte und zielgruppenspezifische Aufklärungskampagnen in Betracht zu ziehen. Die Einstellung, mit einer „Tablettenmedizin“ gesundheitliche Probleme immer und ohne eigenes Zutun „bereinigen“ zu können, soll nach Ansicht der Autoren und Autorinnen jedenfalls nicht gefördert werden.

## 5.6 Juristische Aspekte

Die Literatursuche in den Datenbanken ergab bei der Verknüpfung mit juristischen Begriffen lediglich 19 Treffer einschließlich Duplikate. Es konnten keine einzuschließenden Volltexte identifiziert werden, die juristische Aspekte beleuchten, auch gilt die Fragestellung dieses HTA-Berichts schwerpunktmäßig der medizinischen und ökonomischen Bewertung. Wichtige juristische Aspekte betreffen z. B. die Frage der Kostenübernahme einer (primärpräventiven) Statintherapie durch die gesetzliche Krankenversicherung (vgl. dazu auch Punkt „Ergebnisse zum Stellenwert der Statine in Deutschland“), oder etwa auch die Frage, ob das Unterlassen einer als wirksam erkannten Primärprävention mit Statinen im Einzelfall als ärztlicher Kunstfehler zu werten ist.

## 5.7 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Die Effektivität der Statine bei der LDL-C-Senkung und der damit in Verbindung stehenden KHK-Risikoreduktion ist unbestritten und über die meisten Studien konstant. Da Statine neben ihrer LDL-C-senkenden Wirkung pleiotrope Effekte aufweisen, ist bei einer breiten Anwendung davon auszugehen, dass diese sehr viele „Nebenwirkungen“ zeigen werden, die sowohl erwünscht als auch unerwünscht sein können. Grundsätzlich ist jedoch von einer sehr guten Verträglichkeit und Sicherheit auszugehen.

In einigen großen Statinstudien, die eigentlich auf die Sekundärprävention der KHK ausgelegt waren, wurde festgestellt, dass Statine auch das Schlaganfallrisiko senken, wobei dafür wahrscheinlich pleiotrope Wirkungen verantwortlich sind. Diese Risikoreduktion ist jedoch deutlich geringer als bei der KHK. Analog zu den KHK-Ergebnissen sind die Erfolge umso größer, je höher das Patientenrisiko ist, wobei bei der Schlaganfallprävention längere Behandlungszeiträume zu erwarten sind. Gründe für den „geringeren“ Erfolg wurden unter anderem in der kurzen Studiendauer gesehen, die jedoch auf Grund des Alters der Patienten kaum verlängert werden kann.

Die Beobachtungen bzw. Sekundäranalysen zu anderen Studien zeigen ein sehr inhomogenes Bild bei den Ergebnissen zur Prävention von Osteoporose. Zwar kann es möglich sein, dass Statine Osteoporose verhindern oder verlangsamen, endgültige Aussagen darüber sind jedoch nicht möglich.

Ein direkter Beweis der Wirkung von Statinen auf den Krankheitsverlauf der Demenz ist bisher nicht gelungen.

Wenn man die in den Studien dargelegten Potenziale in der Prävention der KHK oder des Schlaganfalls aktivieren will, müsste auch in der Praxis von allen Beteiligten jene Compliance erreicht werden, die in den randomisierten und kontrollierten Studien existiert. In der Realität muss jedoch häufig festgestellt werden, dass die Versorgung der Patienten selbst dann nicht den Behandlungsleitlinien folgt, wenn diese, wie beispielsweise in der Sekundärprävention, klar und unbestritten sind. Die Erfolge können jedoch nur bei Umsetzung der Leitlinien erzielt werden.

Die Ergebnisse zur Kostenwirksamkeit der Statine zeigen ein heterogenes Bild. Die Bandbreite der publizierten Kostenwirksamkeit pro LYG in der Primärprävention reicht von rund € 7.800 (für das günstigste Präparat in Großbritannien) bis rund € 51.000 (auf Basis einer Studie mit einer geringeren medizinischen Effektivität ermittelt für die Niederlande). Einigkeit herrscht insofern als die Kostenwirk-

amkeit bei höheren Risikogruppen gegeben ist. Bei Bevölkerungsgruppen mit einem geringeren Risiko eines koronaren Ereignisses sind die Ergebnisse zur Kostenwirksamkeit inhomogen und zeigen eine größere Bandbreite. Für Deutschland lag keine Kostenwirksamkeitsuntersuchung vor. Deshalb wurde versucht, eine eigene grobe Abschätzung der Ausgabenentwicklung der gesetzlichen Krankenversicherung durch eine allgemeine Ausweitung des Bezieherkreises von Statinen auf Niedrigrisikogruppen abzuschätzen. Derzeit ist von jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von € 460 auszugehen. Unter der Annahme der Ausweitung des Bezieherkreises auf Bevölkerungsgruppen mit einem jährlichen Risiko eines koronaren Ereignisses zwischen 1 und 3 % käme es - unter Zugrundelegung der derzeitigen Statinpreise - zu einer Erhöhung des jährlichen Arzneimittelbudgets der Krankenkasse für Statine zwischen rund 50 und 80 % bzw. von „Mehrkosten“ zwischen rund € 700 Millionen und € 1,1 Milliarden. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass die Preise der Statine in den nächsten Jahren deutlich sinken werden (in den Niederlanden sind sie jetzt schon um ein Drittel geringer als in Deutschland) und dementsprechend wäre das Arzneimittelbudget geringer belastet. Zur genauen Abschätzung des Kostenwirksamkeitsverhältnisses durch den Einsatz von Statinen in der Primärprävention in Deutschland wäre eine Modellrechnung unter Berücksichtigung aller relevanten Parameter sinnvoll.

Die Literatursuche zu ethischen Fragestellungen ergab kaum Treffer. Es kristallisierten sich drei Schwerpunkte heraus, die einer ethischen Hinterfragung bedürfen: Inwieweit stehen Ärzte im Entscheidungsdilemma zwischen dem „Wohl der Patienten“ und der Kostenfrage? Für welche Patientengruppen sollen Statine empfohlen werden? Muss mangelnde Compliance als Konstante im System hingenommen werden? Diese Fragestellungen wurden im Rahmen der vorliegenden Publikationen lediglich aufgeworfen, aber nicht näher diskutiert. Überlegungen zu ethischen Fragen wurden daher vom Autorenteam angestellt und vor dem Hintergrund der Patientenauswahl, der Kosten sowie der Frage der Compliance diskutiert.

## 5.8 Schlussfolgerung

Da die positiven Effekte auf die KHK als bewiesen gelten, ist nach heutigem Erkenntnisstand eine leitliniengerechte Anwendung zur spezifischen Primärprävention der KHK zu empfehlen. Sofern sichergestellt wird, dass sie regelmäßig dem Stand der Forschung angepasst werden, sollen nationale Leitlinien, die auf einem national festgelegten Risikomodell aufbauen (in Deutschland beispielsweise der PROCAM-Risikoscore), erstellt werden.

Aktuell ist eine Empfehlung, Statine in der Schlaganfallprimärprävention einzusetzen, nicht abzuleiten. Es besteht diesbezüglich Bedarf nach randomisierten kontrollierten Studien. Auch um endgültige Aussagen für die Verwendung von Statinen in der Alzheimertherapie oder -prävention zu treffen, sind randomisierte kontrollierte Studien unbedingt erforderlich. Die Empfehlung, Statine in der Primärprävention der Osteoporose einzusetzen, ist nicht möglich.

Um die unbefriedigende Situation der Compliance zu verbessern, muss ein systematischer Zugang gewählt werden, der sich am Patientenweg orientiert: Screening, Therapie, Erinnerungssysteme, transparente Ergebnisdokumentation. Für jeden Schritt muss im Gesundheitssystem ein entsprechendes Anreizsystem für Patienten und Ärzte implementiert werden. Eine Verbesserung der Situation kann nicht eintreten, wenn ausschließlich der Kreis der möglichen Patienten erweitert wird, sondern nur dann, wenn die Versorgung leitlinienkonform funktioniert.

Aus ökonomischer Sicht ergaben die publizierten Kostenwirksamkeitsanalysen vor allem hinsichtlich des Einsatzes der Statine in Gruppen mit einem niedrigeren Risiko eines koronaren Ereignisses ein heterogenes Bild. Ganz allgemein gesprochen schränkt jedoch die starke Bandbreite an unterschiedlichen Annahmen und methodischen Ansätzen gepaart mit nationalen Besonderheiten die Vergleichbarkeit von Kostenwirksamkeitsanalysen ein. Auch ist zu bedenken, dass die publizierten ökonomischen Daten bereits einige Jahre zurückliegen und zwischenzeitlich die Preise von Statinen aufgrund von abgelaufenen Patenten in einigen Fällen gesenkt wurden. Zur genauen Abschätzung des Kostenwirksamkeitsverhältnisses durch den Einsatz von Statinen in der Primärprävention in Deutschland wäre eine Modellrechnung unter Berücksichtigung aller relevanten Parameter sinnvoll. Nach einer Abschätzung ist bei Ausweitung des Bezieherkreises auf niedrigere Risikogruppen mit einem deutlichen Ausgabenanstieg der Arzneimittelausgaben für Statine in der gesetzlichen Krankenkasse zu rechnen. Aus ökonomischer Sicht scheint eine Überprüfung des zielgerichteten Einsatzes des Statinverbrauchs vor einer Ausweitung des Bezieherkreises vorrangig zu sein. Damit ist gemeint,

dass darauf geachtet werden muss, ob die bestehenden Behandlungsleitlinien auch tatsächlich umgesetzt werden und die „richtige (Risiko)Person auch die adäquate Medikation“ erhält. Wie auch aus medizinischer Sicht spielt die Compliance eine bedeutende Rolle. Ist die Compliance nicht ausreichend gegeben, kommt es zu einem unwirtschaftlichen Einsatz von Ressourcen.

Wünschenswert, vor allem auch aus ethischer Sicht, ist eine verstärkte öffentliche Diskussion des Einsatzes von Statinen in der Primärprävention. Es geht um die Frage, welche Patienten Statine erhalten sollen, ab welchem Zeitpunkt, um die Kostenfrage und insbesondere auch um Fragen der Compliance. Zur Entscheidungsfindung wären auch breit angelegte und längerfristige Studien, die den Einsatz von Statinen im Vergleich zu nicht-medikamentösen Therapien (z. B. Diät / Bewegung etc.) unter Berücksichtigung der Compliance unter Alltagsbedingungen untersuchten, notwendig. Die Autoren und Autorinnen vertreten die Meinung, dass Statine dann zur Primärprävention einzusetzen sind, wenn ausreichend gesichert werden kann, dass ihr Einsatz leitlinienkonform erfolgt, nicht-medikamentöse Therapieformen ausgereizt wurden und die Compliance aller Beteiligten groß genug ist, um die in den Studien belegten Potenziale tatsächlich zu aktivieren.

## 6 Anhang

### 6.1 Anhang A: Suchstrategie

Suchstrategie „Statintherapie in der Primärprävention von Schlaganfall, Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Diabetes, Demenz und Osteoporose“

#### DIMDI-Superbase

Datenbanken:

- ME90 MEDLINE
- ME0A MEDLINE ALERT
- EM90 EMBASE
- EA08 EMBASE Alert
- CB85 AMED
- BA90 Biosis Prev AB
- IS90 SciSearch
- DD83 Derwent Drug File
- IA70 IPA
- II78 ISTEPB + ISTEP / ISSHP
- CA66 CATFILEplus
- HT83 Int. Health Technology Assessment
- DAHTA DAHTA-Datenbank
- CCTR93 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- CDSR93 Cochrane Database of Systematic Reviews
- HA85 Health Devices Alerts
- LT01 ÄZQ-Leitlinien
- GA03 German Medical Science
- CC00 CCMed
- SM78 SOMED
- GE79 GeroLit
- KR03 Karger-Verlagsdatenbank für Volltexte
- KL97 Kluwer-Verlagsdatenbank für Volltexte
- SPPP Springer PrePrint
- SP97 Springer-Verlagsdatenbank für Volltexte
- TV01 Thieme-Verlagsdatenbank für Volltexte

Recherchezeitraum: 1998 bis 2004

Datum der Recherche: 25. März 2004

Nr.	Hits	Suchformulierung
1	43022447	ME90; ME0A; EM90; EA08; CB85; BA90; IS90; CA66; DD83; IA70; I178; HT83; DAHTA; CCTR93; CDSR93; HA85; LT01; GA03; CC00; SM78; GE79; KR03; KL97; SPPP; SP97; TV01
2	13441	CT D LOVASTATIN
3	11094	CT D PRAVASTATIN
4	90	CT D MEGLUTOL
5	15598	CT D HYDROXYMETHYLGLUTARYL COENZYME A REDUCTASE INHIBITOR
6	23384	CT D HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COA REDUCTASE INHIBITORS
7	4021	CT D HYDROXYMETHYLGLUTARYL? AND INHIBIT?/TI
8	53750	?VASTATIN OR COMPACTIN OR FLUINDOSTATIN OR MEVINOLIN OR MONACOLIN OR STATIN (THERAP?;TREAT?) OR STATINS (THERAP?;TREAT?)
9	13364	MEGLUTOL OR HMG#COA ? INHIBIT? OR HYDROXY?METHYLGLUTARIC ACID OR HYDROXYMETHYLGLUTAR? ? INHIBIT?
10	3	HYDROXYMETHYLGLUTARYL? REDUCTASE INHIBITOR?
11	14869	HYDROXYMETHYLGLUTAR? AND REDUCTASE AND INHIBIT?.
12	20199	STATIN OR STATINS
13	66325	2 TO 12
14	261948	CT D PRIMARY PREVENTION OR CT D PREVENTIVE MEDICINE OR CT D PROTECTIVE AGENTS
15	228584	CT D PROPHYLAXIS OR CT D PROTECTION
16	2859222	PREVENTI? OR PROPHYLA? OR PROTECT? OR PRAEVENTI? OR PR#EVENT?
17	17716	(14 TO 16) AND 13
18	115335	ct d ethics
19	212941	ethic? OR ethik OR ethisch?
20	239374	19 OR 20
21	109	20 AND 17
22	2005	17 AND (CT D CEREBROVASCULAR ACCIDENT OR CT D (INTRACRANIAL EMBOLISM AND THROMBOSIS) OR STROKE OR CEREBROVASCULAR ACCIDENT? OR APOPLE? OR BRAIN INFARCT? OR SCHLAGANFALL OR HIRNSCHLAG OR HIRNINFARKT)
23	2741	17 AND (CT D DIABETES MELLITUS OR DIABETES OR DIABETIC)
24	358	17 AND (CT D OSTEOPOROSIS OR CT D OSTEODYSTROPHY OR CT D BONE DEMINERALIZATION OR OSTEOPORO? OR OSTEODYSTROPH? OR OSTEOPATH? OR BONE DEMINERALI? OR BONE DECALCIFICAT?)
25	455	17 AND (CT D DEMENTIA OR DEMENT? OR ALZHEIMER OR DEMENZ?)
26	2232	17 AND (CT D HYPERTENSION OR HYPERTENSI? OR HYPERTON? OR HIGH # BLOOD PRESSURE OR BLUTHOCHDRUCK)
27	8801	17 AND (CT D CORONARY DISEASE OR CT D MYOCARDIAL ISCHEMIA OR CT D HEART DISEASE OR CT D HEART DISEASES OR CT D CORONARY ARTERY DISEASE OR CORONARY ARTERY DISEASE? OR CORONARY HEART DISEASE? OR CORONARY ARTERIOSCLERO?)
28	7549	17 AND (CORONARY ARTEROSCLERO? OR HEART DISEASE? OR CORONAR? DISEASE? OR KORONAR? OR HERZKRANKHEIT OR HERZ#KREISLAUF#ERKRANK? OR MYOCARDIAL ISCHEMIA? OR MYOCARDIAL ISCHAEMI?)
29	9410	27 OR 28
30	11768	22 TO 26 OR 29
31	9580	30 AND PY>=1998
32	2188	31 AND (CT=RANDOM ALLOCATION OR CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR CT=CLINICAL TRIAL OR CT=CONTROLLED TRIAL)
33	410	31 AND (CT=META#ANALYS? OR CT=COHORT? OR CT=CASE#CONTROL? OR CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT OR CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL)
34	1339	31 AND (HTA OR RCT OR RANDOM? # TRIAL OR RANDOM? ALLOCAT? OR TECHNOLOG? ASSESS? OR META#ANALYSIS OR METAANALYSIS OR META ANALYSIS OR SYSTEMATIC REVIEW?)
35	1257	31 AND (CONTROLLED # TRIAL OR KLINISCHE STUDIE?)
36	2332	31 AND (KONTROLLIERTE STUDIE OR ###BERSICHTSARBEIT OR EFFICACY OR EFFECTIVENESS OR CT D (SENSITIVITY AND SPECIFICITY))
37	510	31 AND (CT=COST? OR CT=COST#EFFECTIV? OR CT=COST#UTILITY#ANALYSIS OR CT=COST#ANALYSIS)
38	210	31 AND (CT=COST#NUTZEN? OR CT=ECONOMIC EVALUATION OR CT=QUALITY#ADJUSTED#LIFE#YEARS)

Nr.	Hits	Suchformulierung
39	117	31 AND (CTG=KOSTEN#NUTZEN? OR CTG=KOSTEN? OR CTG=KOSTENEFF?)
40	142	31 AND (CTG=LEBENSQUALIT##T? OR CTG=OEKONOM? OR ÖKONOM?)
41	1082	31 AND (COST? OR COSTEFFECTIV? OR COST#EFFECTIV? OR COSTEFFIC?)
42	34	31 AND (COST#UTILITY#ANALYSIS OR COST#ANALYSIS OR COST#NUTZEN? OR ECONOMIC EVALUATION)
43	886	31 AND (ECONOMIC? OR PHARMACOECONOMIC? OR DECISION ANALY? OR QUALITY#ADJUSTED#LIFE#YEARS OR GESUNDHEITS##K?)
44	140	31 AND (KOSTEN#NUTZEN? OR KOSTEN? OR KOSTENEFF? OR LEBENSQUALIT##T?)
45	139	31 AND (OEKONOM? OR ##KONOM?)
46	67	31 AND (CT D ETHIC? OR CTG=ETHIK? OR CTG=ETHISCH?)
47	69	31 AND (ETHIC? OR ETHIK? OR ETHISCH?)
48	4	31 AND (CT=LEGAL? OR CT=LAW?)
49	1	31 AND (CTG=RECHT? OR CTG=JUR?)
50	14	31 AND (RECHT? OR JUR? OR LEGAL? OR LAW?)
51	5089	32 TO 50 OR 28
52	3596	check duplicates: unique in s=51

### The Cochrane Library:

Datenbanken:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Ergebnisse wurden nicht berücksichtigt, da Dubletten von DIMDI-Superbase-Recherche)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Ergebnisse wurden nicht berücksichtigt, da Dubletten von DIMDI-Superbase-Recherche)
- The Cochrane Database of Methodology Reviews
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)
- Health Technology Assessment Database (INAHTA-Datenbank, HTA)

**Recherchezeitraum:** Unbegrenzt

**Datum der Recherche:** 25. März 2004

Nr.	Hits	Suchformulierung
#1.	745	LOVASTATIN explode tree 1 (MeSH)
#2.	464	PRAVASTATIN single term (MeSH)
#3.	2	MEGLUTOL single term (MeSH)
#4.	582	HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COA REDUCTASE INHIBITORS single term (MeSH)
#5.	2252	(statin or statins or lovastatin or simvastatin or pravastatin or meglutol or rosuvastatin or (hmg next coa) or hydroxymethylglutar*)
#6.	2252	(#1 or #2 or #3 or #4 or #5)
#7.	266	PRIMARY PREVENTION single term (MeSH)
#8.	2110	PROTECTIVE AGENTS explode tree 1 (MeSH)
#9.	69264	(prevent* or prophyla* or protecti*)
#10.	70437	(#7 or #8 or #9)
#11.	589	(#10 and #6)

Die insgesamt identifizierten 589 Dokumente verteilen sich auf die Teildatenbanken der Cochrane Library wie folgt:

Hits	Name der Datenbank
30	The Cochrane Database of Systematic Reviews
28	Database of Abstracts of Reviews of Effects
442	The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
0	The Cochrane Database of Methodology Reviews
0	The Cochrane Methodology Register (CMR)
6	About the Cochrane Collaboration
10	Health technology assessment database (HTA)
73	NHS Economic evaluation database (NHS EED)

## 6.2 Anhang B: Tabellen zum medizinischen Teil

Tabelle 10: Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen: ausführliche Darstellung.

<b>Law et al., 2003</b> Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and Meta-Analysis.	
Fragestellung	Ausmaß der Reduktion des LDL-Cholesterins und der Inzidenz von ischämischen Herzerkrankungen und Schlaganfall durch Statine, abhängig von Statinklasse, Dosis und Behandlungsdauer
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die erste Metaanalyse	<i>Einschluss:</i> doppelt verblindete Studien, unabhängig von Alter und Gesundheitszustand der Teilnehmer, <i>Ausschluss:</i> keine Placebogruppe, Studiendauer unter zwei Wochen, variierende Dosierung (Titration), lipidsenkende Medikamente in Kombination, mangelnde Randomisierung, Teilnehmer mit chronischem Nierenversagen oder Organtransplantation
Datenbanken	MEDLINE, Cochrane Collaboration, Web of Science databases
Suchzeitraum bzw. Jahreszahlen	1982 bis 2001 bzw. 1980 bis 2002
Bemerkungen zur Methodik	Drei Metaanalysen: 164 „short-term“-Studien (RCT) zu Statinen und LDL-Reduktion / 58 RCT zur Cholesterinreduktion (egal wie) und ischämischen Herzerkrankungen / neun Kohortenstudien zuzüglich der 58 RCT der zweiten Metaanalyse zu Cholesterin und Schlaganfall
Anzahl Primärstudien	164 + 58 + 9
Ergebnisse qualitativ und quantitativ	Statine können zu einer Senkung des Cholesterinspiegels um durchschnittlich 1,8 mmol/L beitragen (signifikante Reduktion bei allen Ausgangsniveaus, <i>prozentuale</i> Reduktion unabhängig vom Ausgangsniveau). Das Risiko ischämischer Herzkrankheiten wird dadurch um 60 %, das Risiko eines Schlaganfalls um 17 % gesenkt (hypothetische Berechnungen aus den Ergebnissen der ersten und zweiten Metaanalyse, bei Schlaganfall bezieht sich die Risikoreduktion fast ausschließlich auf die Verhinderung von nicht tödlichem Schlaganfall).
<b>Vreecer et al., 2003</b> Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke.	
Fragestellung	Reduktion des relativen Risikos klinischer Ereignisse (koronare Ereignisse, ischämischer Schlaganfall, kardiovaskuläre, nicht-kardiovaskuläre und Gesamt mortalität) durch Statintherapie in Primär- und Sekundärprävention
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> RCT, Monotherapie Statine, Dauer mindestens ein Jahr, klinische Outcomes, Primär- und Sekundärprävention, Regression, angiographische Studien, pro Gruppe über 30 Patienten mit Hypercholesterinämie, Englisch, Deutsch, Französisch, Italienisch
Datenbanken	MEDLINE, Cochrane
Suchzeitraum bzw. Jahreszahlen	1985 bis 2002
Anzahl Primärstudien	14
Ergebnisse qualitativ	Statine reduzieren das RR von koronaren Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichen Schlaganfällen und die Gesamt mortalität. In der Primärprävention zeigen sich nur kleine und nicht-signifikante Veränderungen bei Schlaganfall und Gesamt mortalität. Keine signifikante Auswirkung, auch bei Sekundärprävention, auf tödlichen Schlaganfall
Ergebnisse quantitativ für Primärprävention (in Klammern KI)	RR koronare Ereignisse: 0,67** (0,58 - 0,77), RR kardiovaskuläre Mortalität: 0,66** (0,49 - 0,90), RR nicht-kardiovaskuläre Mortalität: 1,03 (0,80 - 1,33), RR tödlicher Schlaganfall: 0,96 (0,32 - 2,88), RR nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,81 (0,54 - 1,21), RR Schlaganfall gesamt: 0,84 (0,57 - 1,23), RR Gesamt mortalität: 0,86 (0,72 - 1,04)

Fortsetzung Tabelle 10: Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen: ausführliche Darstellung.

<b>Dornbrook-Lavender et al., 2001</b> Primary prevention of coronary heart disease in the elderly.	
Fragestellung	Blutdrucksenkende Mittel, Statine und Aspirintherapie für die Primärprävention von koronaren Herzerkrankungen bei Älteren (> 64 Jahre)
Design	Systematische Übersichtsarbeit
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> Primär- und Tertiärliteratur zu blutdrucksenkenden Mitteln, Statinen und Aspirintherapie bei Älteren
Datenbanken	MEDLINE
Suchzeitraum bzw. Jahreszahlen	1988 bis 2003
Anzahl Primärstudien	Fünf Statinstudien, neun Bluthochdruckstudien, fünf Aspirinstudien
Ergebnisse	Medikamente gegen Bluthochdruck, Statine sowie Aspirin verhindern erste koronare Ereignisse bei Hochrisikopersonen über 65. Wirksamkeit und Sicherheit von Pharmakotherapie bei Personen über 75 unklar, weitere Untersuchungen notwendig.
<b>Pignone et al., 2000</b> Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: Meta-Analysis of randomised trials.	
Fragestellung	Wirksamkeit der Primärprävention mit lipidsenkenden Medikamenten in Bezug auf Vorkommen und Mortalität koronarer Herzkrankheit, sowie Mortalität generell
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> randomisierte Studien, Dauer mindestens ein Jahr, klinische Endpunkte (inkl. Morbidität und Mortalität der koronaren Herzerkrankung, Gesamtmortalität), Englisch <i>Ausschluss:</i> nicht randomisierte Studien, Dauer < ein Jahr, wenn nur Veränderung des Cholesterinspiegels oder angiographische Ergebnisse untersucht wurden, Sekundärprävention, Mischung Primär- und Sekundärprävention, wenn Ergebnisse nicht aufgeschlüsselt, fehlende Zusammenfassung, nicht Englisch
Datenbanken	MEDLINE, Clinical Trials Registry of the Cochrane Library, Handsuche
Suchzeitraum bzw. Jahreszahlen	1994 bis 1999
Anzahl Primärstudien	Vier Studien, die alle Einschlusskriterien erfüllen (davon zwei Statinstudien) plus vier Studien „possibly suitable for inclusion“ (davon eine Statinstudie)
Ergebnisse qualitativ	Lipidsenkende Medikamente reduzieren das Risiko koronarer Ereignisse und Mortalität in der Primärprävention, Gesamtmortalität wird nicht-signifikant reduziert (als Grund wird das insgesamt niedrigere Sterblichkeitsrisiko in Primärpräventionspopulationen vermutet, eine Auswahl von Primärpräventionspatienten mit höherem Risiko oder längere Behandlungsdauer könnte das Ergebnis bei Gesamtmortalität verbessern). Autoren empfehlen bei Primärpräventionspatienten die Verwendung von Instrumenten zur Risikoeinschätzung.
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Vier eingeschlossene Studien:</i> OR koronare Herzerkrankungen: 0,70* (0,62 - 0,79) OR Mortalität durch koronare Herzerkrankungen: 0,71* (0,56 - 0,91) OR Gesamtmortalität: 0,94 (0,81 - 1,09) <i>Alle acht Studien:</i> OR koronare Herzerkrankungen: 0,72* (0,65 - 0,80) OR Mortalität durch koronare Herzerkrankungen: 0,76* (0,61 - 0,94) OR Gesamtmortalität: 1,02 (0,89 - 1,15) <i>Drei Statinstudien:</i> OR koronare Herzerkrankungen: 0,65* (0,55 - 0,77) OR Mortalität durch koronare Herzerkrankungen: 0,65* (0,48 - 0,89) OR Gesamtmortalität: 0,89 (0,75 - 1,06)

Fortsetzung Tabelle 10: Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen: ausführliche Darstellung.

<b>Sacks et al., 2000</b> Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The prospective pravastatin pooling project.	
Fragestellung	Ziel des PPP-Projekts (Prospective Pravastatin Pooling Project) war, höhere statistische Aussagekraft zur Wirksamkeit bei Gruppen wie Frauen, Älteren und Diabetikern zu gewinnen.
Design	Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	(Alle drei eingeschlossenen Studien sind doppelt verblindete randomisierte placebokontrollierte Studien.)
Datenbanken	-
Bemerkungen zur Methodik	Daten von drei großen RCT zur Cholesterinsenkung mit Pravastatin wurden gepoolt, prospektives Design
Jahreszahlen der Studien	1995 bis 1998
Anzahl Primärstudien	Drei (eine Primärpräventions- und zwei Sekundärpräventionsstudien)
Ergebnisse qualitativ	Pravastatin zeigte eine ähnliche RRR bei verschiedenen Untergruppen (Primär- / Sekundärprävention, Frauen, Ältere, Diabetiker, Raucher), allerdings keine statistisch verlässlichen Aussagen bei Diabetikern und Frauen, geringere Reduktion des RR bei Bluthochdruckpatienten. Ähnliche Risikoreduktion bei Primär- und Sekundärprävention, Unabhängigkeit der relativen Risikoreduktion vom Ausgangscholesterinwert.
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Alle drei Studien:</i> RR Tod durch koronare Herzerkrankung oder nicht-tödlicher MI: 0,74** (0,68 – 0,81) RR Tod durch koronare Herzerkrankung, nicht-tödlicher MI, CABG oder PTCA: 0,77** (0,72 – 0,82) <i>Zwei Sekundärpräventionsstudien:</i> RR Tod durch koronare Herzerkrankung oder nicht-tödlicher MI: 0,76** (0,69 – 0,84) RR Tod durch koronare Herzerkrankung, nicht-tödlicher MI, CABG oder PTCA: 0,78** (0,73 – 0,84)
<b>Ross et al., 1999</b> Clinical outcomes in statin treatment trials. A Meta-Analysis.	
Fragestellung	Bestimmung des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen und Tod bei Patienten, die eine Statintherapie zur Cholesterinregulierung erhalten.
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> RCT, paralleles Design, Primär- oder Sekundärprävention oder Regressions- oder Restenosisstudie, Dauer mindestens ein Jahr, pro Gruppe mehr als zehn Patienten mit Hypercholesterinämie, Statin vs. Placebo oder vs. keine pharmakologische Behandlung zur Cholesterinregulierung, Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch, Italienisch
Datenbanken	MEDLARS, Current Content CD-ROM
Suchzeitraum bzw. Jahreszahlen	1994 bis 1997 (Angabe nicht ganz eindeutig)
Anzahl Primärstudien	17
Ergebnisse qualitativ	Autoren sehen eine Wirksamkeit der Statine in Bezug auf die meisten kardiovaskulären Ereignisse. Ergebnisse laufender Studien müssen abgewartet werden. Autoren differenzieren in den Ergebnisübersichten selbst nach gemischten Studien (Primär- und Sekundärprävention), Sekundärpräventions- und Regressionsstudien, glauben aber nicht, dass solche Unterscheidungen das Risiko der Patienten immer treffen.

**Fortsetzung Tabelle 10: Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen: ausführliche Darstellung.**

Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<p><i>Alle Studien:</i>  OR Gesamtmortalität: 0,76* (0,67 - 0,86)  OR tödlicher MI: 0,61* (0,48 - 0,78)  OR nicht-tödlicher MI: 0,66* (0,57 - 0,77)  OR Angina: 0,70* (0,65 - 0,76)</p> <p><i>Gemischte Studien:</i>  OR Gesamtmortalität: 0,77* (0,59 - 0,99)  OR tödlicher MI: 0,71 (0,47 - 1,07)  OR nicht-tödlicher MI: 0,58 (0,30 - 1,14)  OR Angina: 0,45 (0,13 - 1,50)</p> <p><i>Sekundärpräventionsstudien:</i>  OR Gesamtmortalität: 0,79 (0,60 - 1,04)  OR tödlicher MI: 0,53* (0,38 - 0,74)  OR nicht-tödlicher MI: 0,66* (0,50 - 0,87)  OR Angina: 0,71* (0,65 - 0,78)</p> <p><i>Regressionsstudien:</i>  OR Gesamtmortalität: 0,52* (0,32 - 0,85)  OR tödlicher MI: 0,72 (0,31 - 1,66)  OR nicht-tödlicher MI: 0,69 (0,44 - 1,09)  OR Angina: 0,66* (0,53 - 0,83)</p>
-----------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

CABG = Aortokoronarer Bypass. KI = Konfidenzintervall. MI = Myokardinfarkt. LDL = Low-Density-Lipoproteins. OR = Odds Ratio. PTCA = Perkutane transluminale Koronarangiographie. RR = relative risk / risk ratio, relatives Risiko. RRR = Relative Risikoreduktion. vs. = versus.

\* = signifikant ( $p \leq 0,05$ ).

\*\* = hochsignifikant ( $p \leq 0,01$ ).

Quantitative Ergebnisse wurden angeführt, soweit verfügbar. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Ergebnisse immer auf die gesamte Metaanalyse. KI = 95 %.

Quelle: ÖBIG - eigene Darstellung.

**Tabelle 11: Primärstudien zur (Primär)prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen: ausführliche Darstellung.**

<b>Sever et al., ASCOT-LLA, 2003</b>	
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.	
Fragestellung	Überprüfung der primärpräventiven Wirkung von Statinen in Bezug auf KHK bei Personen mit Bluthochdruck, die konventionell nicht als dyslipidämisch einzustufen sind
Studiendesign	doppelt verblindetes Design mit randomisierter Zuordnung zu Versuchsgruppe (Atorvastatin) und Kontrollgruppe (Placebo)
Land	Dänemark, Finland, Norwegen, Schweden und Vereinigtes Königreich
Studiendauer / Follow-Up	ASCOT-LLA war ursprünglich auf fünf Jahre angelegt, wurde aber aufgrund der positiven Wirkung des Statins nach 3,3 Jahren abgebrochen. Zwischen Februar 1998 und Mai 2000 wurden die Patienten randomisiert zu Versuchs- (Statin) und Kontrollgruppe (Placebo) zugeordnet.
Studienablauf	ASCOT-LLA ist Teil einer Studie bei der zwei Behandlungen zur Blutdrucksenkung (Kalziumkanalblocker und Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer versus Betablocker und Diuretika) miteinander verglichen wurden (n = 19.342). Jene Personen, deren Cholesterin unter 6,5 mmol/L lag (n = 10.305), wurden zusätzlich ein Statin oder ein Placebo verabreicht.
Power	> 90 % Power um eine 30 %ige Reduktion des primären Endpunkts zu entdecken
Behandlung	10 mg Atorvastatin
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	Versuchsgruppe: 5.168 Kontrollgruppe: 5.137 81 % Männer durchschnittliches Alter = 63,1; SD =8,5; Streubreite 40-79
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Cholesterin $\leq 6,5$ mmol/L, Bluthochdruck und mindestens drei der folgenden Risikofaktoren: Raucher, Linksherzvergrößerung, EKG-Abnormalitäten, KHK bei Verwandten ersten Grades, Alter über 55 Jahre, Mikroalbuminurie / Proteinurie nicht insulinabhängiger DM, periphere vaskuläre Erkrankungen, bereits ein cerebrovaskuläres Ereignis, männlich, Verhältnis zwischen Plasmagesamtcholesterin und HDL $\geq 6$ Bluthochdruck war bei Personen, die sich noch nicht wegen des Blutdrucks in Behandlung befanden, als systolisch $\geq 160$ mmHg und / oder diastolisch 100 mmHg definiert. Bei Personen in Behandlung mit systolisch 140 mmHg und / oder diastolisch $\geq 90$ mmHg.

Fortsetzung Tabelle 11: Primärstudien zur (Primär)prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen: ausführliche Darstellung.

Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Anamnestische Kontraindikation oder Intoleranz gegen eines der verwendeten Medikamente, anamnestische sekundäre Hypertension, maligne Hypertension, bereits klinischer MI oder aktuelle Behandlung wegen Angina pectoris, Schlaganfall oder vorübergehende ischämische Anfälle oder zerebrovaskuläre Operationen in den drei Monaten vor Studienbeginn, Patienten, die bereits Kalziumkanalblocker oder Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer oder Betablocker oder Diuretika für andere Krankheiten benötigen, Serum-Triglyzerid nüchtern > 4,5 mmol/L, Patienten, die andere Medikamente wegen Bluthochdruck benötigen (z. B. Alphablocker) atrioventrikulärer Block zweiten oder dritten Grades, klinische Stauungsinsuffizienzen, unkontrollierte Arrhythmien, klinisch relevante hämatologische, gastrotestinale oder renale Erkrankungen oder Leberfunktionsstörungen oder andere schwere Erkrankungen, die möglicherweise das Durchlaufen der Studie verhindern, Frauen vor der Menopause ohne sichere Kontrazeption
Sponsor(en)	Pfizer, New York; Servier Research Group, Paris; Leo Laboratories, Copenhagen
Ergebnisse (hazard ratio, in Klammern KI)	<b>Primärer Endpunkt:</b> Nicht-tödlicher MI (inklusive stiller) oder tödliche KHK: 0,64** (0,50 – 0,83) [OR = 0,65] <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Alle kardiovaskulären Ereignisse: 0,79** (0,69 – 0,90) [OR = 0,80] Alle koronaren Ereignisse: 0,71** (0,59 – 0,86) [OR = 0,72] Nicht-tödlicher MI (exklusive stiller) oder tödliche KHK: 0,62** (0,47 – 0,81) [OR = 0,62] Gesamt mortalität: 0,87 (0,71 - 1,06) [OR = 0,87] Kardiovaskuläre Mortalität 0,90 (0,66 – 1,23) [OR = 0,90] Tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall 0,73* (0,56 – 0,96) [OR = 0,73] Tödliches und nicht-tödliches Herzversagen: 1,13 (0,73 – 1,78) [OR = 1,13] <b>Tertiäre Endpunkte:</b> Stiller Myokardinfarkt: 0,82 (0,40 – 1,66) [OR = 0,82] Instabile Angina 0,87 (0,49 – 1,57) [OR = 0,87] Chronische stabile Angina: 0,59* (0,38 – 0,90) [OR = 0,59] Periphere Arterienerkrankung 1,02 (0,66 – 1,57) [OR = 1,02] Lebensbedrohliche Arrhythmien: 3,31 (0,91 – 12,01) [OR = 3,31] Neuerkrankung mit DM 1,15 (0,91 - 1,44) [OR = 1,14] Entwicklung einer Nierenschädigung 1,29 (0,76 – 2,19) [OR = 1,28]
<b>The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, ALLHAT-LLT, 2002</b> Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT).	
Fragestellung	Inwieweit Pravastatin, verglichen mit „usual care“, die Gesamt mortalität bei älteren, mäßig hypercholesterinämischen Bluthochdruckpatienten mit zumindest einem weiteren KHK-Risikofaktor, reduziert
Studiendesign	Randomisierte Zuordnung zu Versuchs- (Pravastatin) und Kontrollgruppe („usual care“), nicht verblindet
Land	An 513 klinischen Zentren in den USA, Puerto Rico, US Virgin Islands und Kanada
Studiendauer / Follow-Up	Studiendauer: 1994 bis 2002 Follow-Up: drei, sechs, neun und zwölf Monate nach der Randomisation in ALLHAT, dann alle vier Monate; durchschnittliche Follow-Up-Dauer 4,8 Jahre (SD = 1,3)
Studienablauf	ALLHAT-LLT ist Teil der größeren ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, vier Behandlungsarme: Amlodipine, Lisinopril, Doxazosin, jeweils verglichen mit Chlorthalidone)
Power	84 % Power um eine 20 %ige Reduktion der Mortalitätsrate zu entdecken
Behandlung	Versuchsgruppe: Pravastatin 20 bis 40 mg (Ärzte konnten die Dosis senken, die Behandlung bei gravierenden Nebenwirkungen beenden oder andere lipidsenkende Therapien verschreiben) Diät Empfehlung (NCEP Step-I-diet) Kontrollgruppe: Behandlung zur LDL-C-Senkung nach Maßgabe der beteiligten Allgemeinärzte
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	Versuchsgruppe: 5.170 (51 % Männer) Kontrollgruppe: 5.185 (51 % Männer) Durchschnittliches Alter Versuchsgruppe: 66,4 Jahre (SD: 7,6), Kontrollgruppe: 66,3 Jahre (SD: 7,5)

Fortsetzung Tabelle 11: Primärstudien zur (Primär)prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen: ausführliche Darstellung.

Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Teilnehmer der ALLHAT-Studie (> 54 Jahre, Bluthochdruck im ersten oder zweiten Stadium [„stage 1“ bzw. „2“] mit zumindest einem weiteren KHK-Risikofaktor); LDL-C-Wert (nüchtern) 120 bis 189 mg/dL (3,1 bis 4,9 mmol/L) bei Teilnehmern mit keiner bekannten KHK-Erkrankung, 100 bis 129 mg/dL (2,6 bis 3,3 mmol/L) bei Teilnehmer mit bekannter KHK-Erkrankung; Triglyzeridwert (nüchtern) < 350 mg/dL (3,9 mmol/L) Anmerkung: 13,4 % der Teilnehmer in der Versuchs- und 15 % der Teilnehmer in der Kontrollgruppe hatten bereits KHK-Vorerkrankungen
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Teilnehmer, die bereits eine lipidsenkende Therapie erhielten, hohe Dosen Niacin nahmen oder im vorangehenden Jahr Probucol genommen hatten; bekannte Statinunverträglichkeit oder schwere Leber- oder Nierenerkrankung oder andere Kontraindikationen für eine Statintherapie; bekannte Ursachen für sekundäre Hyperlipidämie
Sponsor(en)	National Heart, Lung and Blood Institute; Pfizer; AstraZeneca; Bristol-Myers Squibb
Ergebnisse (hazard ratio, in Klammern KI)	<b>Primärer Endpunkt:</b> Gesamt mortalität: 0,99 (0,89 - 1,11) [OR = 0,99] Kardiovaskuläre Mortalität (inkl. Schlaganfall): 0,99 (0,84 - 1,16) [OR = 0,99] Nicht-kardiovaskuläre Mortalität: 1,01 (0,86 - 1,18) [OR = 1,00] Tod unbekannter Ursache: 0,88 (0,55 - 1,39) [OR = 0,87] <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Tödliche KHK oder nicht-tödlicher MI: 0,91 (0,79 - 1,04) [OR = 0,91] Tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,91 (0,75 - 1,09) [OR = 0,91] Herzversagen (hospitalisiert oder tödlich): 0,99 (0,83 - 1,18) [OR = 0,98] Krebs: 1,03 (0,89 - 1,19) [OR = 1,03] Keine signifikante Heterogenität der Ergebnisse in Bezug auf Alter, Geschlecht, DM Typ 2 und die vier ALLHAT-Behandlungsarme
<b>Heart Protection Study Collaborative Group, HPS, 2002</b> Study of cholesterol lowering with simvastatin.	
Fragestellung	Untersuchung, ob die Verabreichung von Simvastatin bei Patienten mit hohem globalem Risiko die Gesamtmorbidität und -mortalität senkt.
Studiendesign	Doppelt verblindetes Design mit randomisierter Zuordnung zu Versuchs- und Kontrollgruppe (Placebo)
Land	Vereinigtes Königreich
Studiendauer / Follow-Up	Der Beobachtungszeitraum betrug fünf Jahre, wobei Untersuchungen in der Startphase in viermonatigen, in der Beobachtung in sechsmonatigen Abständen durchgeführt wurden - Rekrutierungsphase Juli 1994 bis Mai 1997, Studienende Oktober 2001
Studienablauf	Von 63.603 vorselektierten Patienten wurden nach einer vierwöchigen „Run-in“-Phase 20.536 randomisiert. Die Patienten erklärten sich bereit, wenigstens fünf Jahre an der Studie teilzunehmen. Im Laufe der Studie schieden 67 Patienten aus. Die Compliance der Versuchsgruppe betrug 85 %.
Power	> 90 %
Behandlung	40 mg Simvastatin
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	Versuchsgruppe 10.269 Kontrollgruppe 10.267 15.454 Männer, 5.082 Frauen 5.806 Patienten > 70 Jahre; 5.963 Diabetiker (davon 3.982 ohne KHK); 8.510 Status post MI; 13.386 KHK; 7.150 ohne KHK
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Gesamtcholesterin von wenigstens 135 mg/dL, Alter zwischen 40 und 80 Jahren; ein erhöhtes KHK-Sterblichkeitsrisiko wegen bekannter KHK und / oder bekannter arterieller Verschlusskrankheit (z. B. PAVK) und / oder DM und / oder arterielle Hypertonie (bei Männern über 65 Jahren)
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Patienten, die durch den eigenen Arzt bereits für eine Statintherapie vorgesehen waren: Chronische Erkrankungen von Herz, Leber oder Nieren; bestehende, konkurrierende Medikation mit anderen cholesterinsenkenden Medikamenten; Erkrankungen, die die Compliance beeinflussen könnten.
Sponsor(en)	Unterstützung durch UK Research Council, the British Heart Foundation, Merck&Co

Fortsetzung Tabelle 11: Primärstudien zur (Primär)prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen: ausführliche Darstellung.

Ergebnisse (rate ratio, in Klammern KI)	<p><b>Risikoreduktion bezogen auf das absolute Risiko nach fünf Jahren</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt</b> Gesamtmortalität: 0,87** (0,81- 0,94) [OR = 0,88]</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b> Nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder Tod durch KHK: 0,73** (0,67 - 0,79) [OR = 0,74] PTCA oder CABG: 0,76** (0,70 - 0,83) [OR = 0,78] Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall 0,75** (0,66 - 0,85) [OR = 0,76] Alle kardiovaskulären Ereignisse: 0,76** (0,72 - 0,81) [OR = 0,79] Kardiovaskuläres Ereignis bei Primärprävention: 0,75** (0,67 - 0,84) [OR = 0,77] Kardiovaskuläres Ereignis bei Sekundärprävention: 0,76** (0,71 - 0,82) [OR = 0,79] Tod durch alle vaskulären Ursachen: 0,83** (0,75 - 0,91) [OR = 0,83] Tod durch nicht-vaskuläre Ursachen 0,95 (0,85- 1,07) [OR = 0,96]</p> <p><b>Subgruppenanalyse bei Diabetikern:</b> Nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder Tod durch KHK: 0,73** (0,62 - 0,85) PTCA oder CABG: 0,83* (0,70 - 0,97) Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall 0,76** (0,61 - 0,94) Alle vaskulären Ereignisse: 0,78** (0,70 - 0,87)</p>
<b>Shepherd et al., PROSPER, 2002</b>	
Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular diseases.	
Fragestellung	Untersuchung des Nutzens der Verabreichung von Pravastatin bei betagten Patienten mit hohem globalem Risiko.
Studiendesign	Doppelt verblindetes Design mit randomisierter Zuordnung zu Versuchs- und Kontrollgruppe (Placebo)
Land	Schottland, Irland, Niederlande
Studiendauer / Follow-Up	Der Beobachtungszeitraum betrug wenigstens drei Jahre wobei, in dreimonatigen Abständen durchgeführt wurden - Rekrutierungsphase Dezember 1997 bis Mai 1999, Studienende 2002.
Studienablauf	Von 23.770 vorselektierten Patienten wurden nach einer vierwöchigen „Run-in“-Phase 5.804 randomisiert. Im Laufe der Studie schieden 1.449 Patienten aus. Die Compliance der Versuchsgruppe betrug 86 %.
Power	> 90 %
Behandlung	40 mg Pravastatin
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	Versuchsgruppe 2.913 Kontrollgruppe 2.891 2.804 Männer, 3.000 Frauen Durchschnittsalter: 75,3 Jahre; 623 Diabetiker; 776 Status post MI;
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Gesamtcholesteron von 4,0 bis 9,0 mmol/L, Triglyceride weniger als 6,9 mmol/L, Alter zwischen 70 und 82 Jahren; ein erhöhtes KHK-Risiko (globales Risikomodel) und / oder bekannte KHK und / oder bekannte arterielle Verschlusskrankheit (z. B. PAVK)
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Mini Mental < 24, schlechte Compliance in der „Run-in“-Phase (weniger als 75 % und mehr als 120 % der Placebomedikamente)
Sponsor(en)	Unterstützung durch Bristol-Myers Squibb, USA
Ergebnisse (hazard ratio, in Klammern KI)	<p><b>Risikoreduktion bezogen auf das absolute Risiko nach drei Jahren</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt:</b> Nicht-tödlicher MI oder Tod durch KHK sowie tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,85* (0,74 - 0,97) [OR = 0,87]</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b> Nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder Tod durch KHK: 0,81** (0,94 - 1,31) [OR = 0,83] Alle kardiovaskulären Ereignisse: 0,85* (0,75 - 0,97) [OR = 0,87] Tod durch kardiovaskuläre Ursachen: 0,76* (0,58 - 0,99) [OR = 0,78] Transitorische ischämische Attacke: 0,75* (0,55 - 1,00) [OR = 0,76] Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall: 1,03 (0,81 - 1,31) [OR = 1,04] Gesamtmortalität: 0,97 (0,83 - 1,14) [OR = 0,98]</p>

Fortsetzung Tabelle 11: Primärstudien zur (Primär)prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen: ausführliche Darstellung.

<b>Downs et al., AFCAPS / TexCAPS, 1998</b>	
Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels.	
Fragestellung	Wirksamkeit von Lovastatin in der Prävention des ersten akuten koronaren Ereignisses bei Personen ohne klinisch evidente arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung mit durchschnittlichen Gesamt- und LDL- und unterdurchschnittlichen HDL-Cholesterinwerten
Studiendesign	Doppelt verblindetes Design mit randomisierter Zuordnung zu Versuchs- (Lovastatin) und Kontrollgruppe (Placebo)
Land	Texas
Studiendauer / Follow-Up	Durchschnittliches Follow-Up: 5,2 Jahre; SD=0,9; Streubreite: Lovastatin 0,2 - 7,2; Placebo 0,1 - 7,2 Studie wurde wegen des guten Erfolgs früher als geplant abgebrochen
Power	90 bis 97 % Power um eine 30 bis 35 %ige Reduktion in der Zahl der Patienten mit primären Endpunkten zu entdecken
Behandlung	Lovastatin, 20 bis 40 mg täglich Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und ein zwölf Wochen dauerndes „Step-diet-run“ in der American Heart Association belegten, wurden randomisiert.
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	Versuchsgruppe: 3.304 (85 % Männer) Placebogruppe: 3.301 (85 % Männer) Alter Durchschnitt 58 (SD: +/- 7), Streubreite: Männer 45 - 73, Frauen 55 - 73
Einschlusskriterien (Zielgruppe)	45- bis 73-jährige Männer und 55- bis 73-jährige Frauen ohne Vorgeschichte oder Symptome bezüglich definitiven MI, Angina, Claudicatio (periphere Verschlusskrankheit), zerebrovaskulären Ereignisses oder transientser ischämischer Herzattacke sowie Erfüllung des Lipidprofils (Gesamtcholesterin: 4,65 - 6,82 mmol/L, LDL-C: 3,36 - 4,91 mmol/L, HDL-C: ≤ 1,16 mmol/L bei Männern und ≤ 1,22 mmol/L bei Frauen, Triglyzeride: ≤ 4,52 mmol/L), außerdem Teilnehmer mit LDL-C-Werten zwischen 3,23 und 3,34 mmol/L, wenn Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-C über 6
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Nicht-kontrollierter Bluthochdruck, sekundäre Hyperlipidämie, Typ1- oder Typ2-DM mit Insulinmanagement oder Glykohämoglobin ≥ 10 %, Übergewicht (anhand der 1983 Metropolitan Life Insurance tables: 50 % Körpergewicht mehr als das erstrebenswerte Limit in Bezug auf die Körpergröße)
Sponsor(en)	Mithilfe von: DataSafety Monitoring Board; Steering, End Point, and Laboratory Committees; SPECTRUM Pharmaceutical Research Corporation, San Antonio, Tex; Merck&Co Inc., Westpoint, Pa
Ergebnisse (hazard ratio, in Klammern KI)	<b>Primärer Endpunkt:</b> Akutes größeres Koronareignis (tödlicher oder nicht-tödlicher MI, instabile Angina oder plötzlicher Herztod): 0,63** (0,50 - 0,79) [OR = 0,63] <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Revaskularisationen: 0,67** (0,52 - 0,85) [OR = 0,67] Instabile Angina: 0,68* (0,49 - 0,95) [OR = 0,69] Tödlicher und nicht-tödlicher MI: 0,60** (0,43 - 0,83) [OR = 0,60] Tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse: 0,75** (0,62 - 0,91) [OR = 0,76] Tödliche und nicht-tödliche koronare Ereignisse: 0,75** (0,61 - 0,92) [OR = 0,76]
<b>Shepherd et al., WOSCOPS, 1995</b>	
Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.	
Fragestellung	Untersuchung, ob die Verabreichung von Pravastatin bei Männern mit Hypercholesterinämie ohne anamnestischen MI die Inzidenz von KHK senkt.
Studiendesign	Doppelt verblindetes Design mit randomisierter Zuordnung zu Versuchs- (Pravastatin) und Kontrollgruppe (Placebo)
Land	Westschottland
Studiendauer / Follow-Up	Der Beobachtungszeitraum betrug fünf Jahre, dabei Untersuchungen in dreimonatigen Abständen - Rekrutierungsphase Februar 1989 bis September 1991, Studienende Mai 1995.
Studienablauf	Von etwa 160.000 Männer im Alter von 45 bis 64 Jahren, die zu einem Screening nach koronaren Risikofaktoren eingeladen wurden, erschienen 81.161. Jene Personen mit einem Cholesterinwert von mindestens 6,5 mmol/L wurden bezüglich lipidsenkender Diät beraten und vier Wochen später wiederbestellt. 20.914 Männer kamen zu dieser Nachuntersuchung. Wenn bei einer Person der Cholesterinwert mindestens 4 mmol/L betrug, wurde die Person zu zwei weiteren Untersuchungen im Abstand von jeweils vier Wochen bestellt, bei denen wiederum der Cholesterinwert und andere Untersuchungen bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen wurden.
Power	Nicht angeführt
Behandlung	40 mg Pravastatin
Anzahl Patienten, Geschlecht, Alter	Versuchsgruppe 3.302 Kontrollgruppe 3.293 Ausschließlich Männer Durchschnittliches Alter = 55 Jahre, SD = 5,5; Streubreite 45 bis 64 Jahre

**Fortsetzung Tabelle 11: Primärstudien zur (Primär)prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen: ausführliche Darstellung.**

Einschlusskriterien (Zielgruppe)	Mindestens 4.0 mmol/L Cholesterin bei der zweiten und dritten Untersuchung und zumindest ein Wert von 4,5 mmol/L oder höher und mindestens ein Wert von 6.0 mmol/L oder weniger
Ausschlusskriterien (Zielgruppe)	Ernste EKG-Abnormalitäten nach dem Minnesota Code, Arrhythmien wie atriale Fibrillation, anamnestische MI oder andere schwere Erkrankungen mit Ausnahme einer stabilen Angina, die in den letzten zwölf Monaten nicht zur Hospitalisation geführt hat.
Sponsor(en)	Unterstützung durch Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, Princeton
Ergebnisse (hazard ratio, in Klammern KI)	<b>Risikoreduktion bezogen auf das absolute Risiko nach fünf Jahren</b> Nicht-tödlicher MI: 0,69** (0,57 - 0,83) [OR = 0,70] Nicht-tödlicher MI (exklusive stiller) oder Tod durch KHK: 0,67** (0,55 - 0,83) [OR = 0,69] Nicht-tödlicher Myokardinfarkt: 0,69** (0,55 - 0,85) [OR = 0,70] Tod durch KHK 0,72 (0,48 - 1,1) [OR = 0,73] Koronare Angiographie 0,69** (0,53 - 0,90) [OR = 0,70] PTCA oder CABG 0,63 ** (0,44 - 0,89) [OR = 0,64] Tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall 0,89 (0,60 - 1,33 ) [OR = 0,90] Neuerkrankung an Krebs 1,08 (1,17 - 1,41) [OR = 1,09] Tod durch alle kardivaskulären Ursachen: 0,68* (0,47 - 0,97) [OR = 0,68] Tod durch nicht-kardiovaskuläre Ursachen 0,89 (0,62 - 1,28) [OR = 0,90] Gesamtmortalität: 0,78 (0,60 - 1,00) [OR = 0,78]

CABG = Aortokoronarer Bypass. DM = Diabetes mellitus. EKG = Elektrokardiogramm.  
 HDL = High-Density-Lipoproteins. KHK = Koronare Herzkrankheit. KI = Konfidenzintervall.  
 LDL = Low-Density-Lipoproteins.  
 MI = Myokardinfarkt. NCEP = National Cholesterol Education Program (National Heart, Lung and Blood Institute, USA).  
 OR = Odds Ratio. PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit.  
 PTCA = Perkutane transluminale Koronarangiographie, SD = Standardabweichung.  
 \* = Signifikant ( $p \leq 0,05$ ).  
 \*\* = Hochsignifikant ( $p \leq 0,01$ ).  
 KI = 95 %. Angaben in eckigen Klammern: ÖBIG - eigene Berechnung.  
 Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

**Tabelle 12: Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von Schlaganfall mit Statinen: ausführliche Darstellung.**

<b>Corvol et al., 2003</b> Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention. A Meta-Analysis of randomized trials.	
Fragestellung	Inwieweit und warum unterschiedliche lipidsenkende Therapien in der Schlaganfallprävention unterschiedlich wirken
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> RCT (Lipidsenkende Therapien vs Placebo), Studien mit Daten zur Schlaganfallinzidenz, Primär- (Patienten ohne Herzerkrankung) und Sekundärprävention, auch Mehrfachinterventionsstudien <i>Ausschluss:</i> „Cross-over“-Studien, „Short-term-efficacy“-Studien mit Serum-Cholesterin-Senkung als Endpunkt
Datenbanken	PubMed, Handsuche
Suchzeitraum	1966 bis 2001
Anzahl Primärstudien	38 (zehn zur Primär-, 28 zur Sekundärprävention), davon 15 Statinstudien
Ergebnisse qualitativ	Lipidsenkende Therapien reduzieren die Schlaganfallhäufigkeit bei Patienten mit koronaren Erkrankungen, und zwar v.a. bei einer Cholesterinreduktion auf unter 232 mg/dL. Statine zeigen dabei die besten Ergebnisse.
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Alle Therapien:</i> RR Schlaganfallinzidenz (tödlich und nicht-tödlich): 0,828** RR tödliche Schlaganfallinzidenz: 1.089 (0,86 - 1,38) <i>Statine:</i> RR Schlaganfallinzidenz (tödlich und nicht-tödlich): 0,756** (0,66 - 0,87) <i>Primärprävention:</i> RR Schlaganfallinzidenz (tödlich und nicht-tödlich): 0,85 ( $p = 0,4$ ) <i>Sekundärprävention:</i> RR Schlaganfallinzidenz (tödlich und nicht tödlich): 0,743** (0,64-0,86)  Anmerkung: Angaben zu KI teilweise nur grafisch.

Fortsetzung Tabelle 12: Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von Schlaganfall mit Statinen: ausführliche Darstellung.

<b>Vreecer et al., 2003</b> Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke.	
Fragestellung	Reduktion des RR klinischer Ereignisse (koronare Ereignisse, ischämischer Schlaganfall, kardiovaskuläre, nicht-kardiovaskuläre und Gesamtmortalität) durch Statintherapie in Primär- und Sekundärprävention
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> RCT, Monotherapie Statine, Dauer mindestens ein Jahr, klinische Outcomes, Primär- und Sekundärprävention, Regression, angiographische Studien, pro Gruppe über 30 Patienten mit Hypercholesterinämie, Englisch, Deutsch, Französisch, Italienisch
Datenbanken	MEDLINE, Cochrane
Suchzeitraum bzw. Jahreszahlen	1985 bzw. 2002
Anzahl Primärstudien	14
Ergebnisse qualitativ	Statine reduzieren das RR von koronaren Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichen Schlaganfällen und die Gesamtmortalität. In der Primärprävention zeigen sich nur kleine und nicht-signifikante Veränderungen bei Schlaganfall und Gesamtmortalität. Keine signifikante Auswirkung, auch bei Sekundärprävention, auf tödlichen Schlaganfall
Ergebnisse quantitativ für Primärprävention (in Klammern KI)	RR koronare Ereignisse: 0,67** (0,58 - 0,77), RR kardiovaskuläre Mortalität: 0,66** (0,49 - 0,90), RR nicht-kardiovaskuläre Mortalität: 1,03 (0,80 - 1,33), RR tödlicher Schlaganfall: 0,96 (0,32 - 2,88), RR nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,81 (0,54 - 1,21), RR Schlaganfall gesamt: 0,84 (0,57 - 1,23), RR Gesamtmortalität: 0,86 (0,72 - 1,04)
<b>Law et al., 2003</b> Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and Meta-Analysis.	
Fragestellung	Ausmaß der Reduktion des LDL-Cholesterins und der Inzidenz von ischämischen Herzerkrankungen und Schlaganfall durch Statine, abhängig von Statin-Klasse, Dosis und Behandlungsdauer
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die 1. Metaanalyse	<i>Einschluss:</i> doppelt verblindete Studien, unabhängig von Alter und Gesundheitszustand der Teilnehmer , <i>Ausschluss:</i> keine Placebogruppe, Studiendauer unter 2 Wochen, variierende Dosierung (Titration), lipidsenkende Medikamente in Kombination, mangelnde Randomisierung, Teilnehmer mit chronischem Nierenversagen oder Organtransplantation
Datenbanken	MEDLINE, Cochrane Collaboration, Web of Science databases
Suchzeitraum bzw. Jahreszahlen	1982 bis 2001 bzw. 1980 bis 2002
Bemerkungen zur Methodik	Drei Metaanalysen: 164 „short-term“-Studien (RCT) zu Statinen und LDL-Reduktion / 58 RCT zur Cholesterinreduktion (egal wie) und ischämischen Herzerkrankungen / neun Kohortenstudien zuzüglich der 58 RCT der zweiten Metaanalyse zu Cholesterin und Schlaganfall
Anzahl Primärstudien	164 + 58 + 9
Ergebnisse qualitativ und quantitativ	Statine können zu einer Senkung des Cholesterinspiegels um durchschnittlich 1,8 mmol/L beitragen (signifikante Reduktion bei allen Ausgangsniveaus, <i>prozentuale</i> Reduktion unabhängig vom Ausgangsniveau). Das Risiko ischämischer Herzkrankheiten wird dadurch um 60 %, das Risiko eines Schlaganfalls um 17 % gesenkt (hypothetische Berechnungen aus den Ergebnissen der ersten und zweiten Metaanalyse, bei Schlaganfall bezieht sich die Risikoreduktion fast ausschließlich auf die Verhinderung von nicht tödlichem Schlaganfall).

Fortsetzung Tabelle 12: Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von Schlaganfall mit Statinen: ausführliche Darstellung.

<b>Byington et al., 2001</b> Reduction of Stroke Events With Pravastatin. The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project.	
Fragestellung	Reduktion von Schlaganfall durch Pravastatin
Design	Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	(Alle 3 eingeschlossenen Studien sind doppelt verblindete randomisierte placebo-kontrollierte Studien.)
Datenbanken	Unbekannt
Bemerkungen zur Methodik	Daten von drei großen RCT zur Cholesterinsenkung mit Pravastatin wurden gepoolt, prospektives Design
Jahreszahlen der eingeschlossenen Studien	1995 bis 1998
Anzahl Primärstudien	Drei (eine Primärpräventions- und zwei Sekundärpräventionsstudien).
Ergebnisse qualitativ	Das Schlaganfallrisiko wird bei Patienten mit koronaren Erkrankungen gesenkt, in erster Linie durch eine Senkung des Risikos, einen nicht-tödlichen, nicht-hämorrhagischen Schlaganfall zu bekommen. Pravastatin ist wirkungsvoller als ältere lipidsenkende Therapien (Nicht-Statine).
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Alle drei Studien:</i> HR Schlaganfall gesamt = 0,8** (0,68 – 0,93) HR nicht-tödlicher Schlaganfall = 0,76* (0,64 – 0,90) HR tödlicher Schlaganfall = 1,02 (0,64 – 1,61) <i>Primärpräventionsstudie:</i> HR Schlaganfall gesamt = 0,89 (0,60 – 1,33) HR nicht-tödlicher Schlaganfall = 0,83 (0,55 – 1,25) HR tödlicher Schlaganfall = 1,49 (0,42 – 5,27)
<b>Mascio et al., 2000</b> Cholesterol Reduction and Stroke Occurrence: An Overview of Randomized Clinical Trials.	
Fragestellung	Update und Review zum Zusammenhang zwischen Schlaganfallrisiko und Gesamtcholesterinreduktion bei randomisierten Studien mit cholesterinsenkenden Therapien, vor und nach dem Beginn der Statinstudien.
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> RCT zur Cholesterinsenkung, Ergebnisse für Schlaganfallmortalität und -morbidity separat, mindestens sechs Monate Follow-Up, Anfangs- und Endcholesterinwerte in Interventions- und Kontrollgruppe angeführt
Datenbanken	Unbekannt
Jahreszahlen	1968 bis 1998
Anzahl Primärstudien	41
Ergebnisse qualitativ	Signifikante Reduktion der Schlaganfallinzidenz nur in Statinstudien, und dort v.a. in Sekundärpräventionsstudien
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Alle Therapien (Statine und Nicht-Statine):</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,84* (0,75 - 0,93) OR tödlicher Schlaganfall: 1,09 (0,87 - 1,37) <i>Alle Therapien, nur Primärprävention:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,96 (0,76 - 1,21) <i>Alle Therapien, nur Sekundärprävention:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,80* (0,71 - 0,91) <i>Statine:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,77* (0,67 - 0,87) <i>Andere Medikamente:</i> OR Schlaganfall gesamt: 1,04 (0,85 - 1,28) <i>Sonstige Interventionen:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,72 (0,44 - 1,17)

Fortsetzung Tabelle 12: Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von Schlaganfall mit Statinen: ausführliche Darstellung.

<b>Warshafsky et al., 1999</b> Efficacy of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke.	
Fragestellung	Prävention von tödlichem und nicht-tödlichem Schlaganfall mit Statinen bei Patienten mit erhöhtem Risiko für koronare Arterienerkrankungen.
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> RCT, Statintherapie, Daten zur Gesamtmortalität oder zu kardiovaskulären Ereignissen, Daten zu Schlaganfall oder einem anderen zerebrovaskulären Endpunkt <i>Ausschluss:</i> Multiinterventionsstudien, die Statine nicht extra aufschlüsseln
Datenbanken	MEDLINE, Handsuche
Suchzeitraum	1993 bis 1996
Anzahl Primärstudien	13
Ergebnisse qualitativ	Nicht-tödliche Schlaganfälle können mit Statinen gesenkt werden, bei tödlichen Schlaganfällen ist die Wirkung unklar bzw. nicht signifikant, die Wirksamkeit ist bei Sekundärpräventionsstudien höher (aber nicht-signifikant)
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Alle Studien:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,70* (0,57 - 0,86) OR nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,64* (0,51 - 0,79) OR tödlicher Schlaganfall: 1,25 (0,71 - 2,24) <i>Primärprävention:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,85 (0,57 - 1,28) OR nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,84 (0,54 - 1,29) OR tödlicher Schlaganfall: 1,00 (0,27 - 3,73) <i>Sekundärprävention:</i> OR Schlaganfall gesamt: 0,65** (0,51 - 0,82) OR nicht-tödlicher Schlaganfall: 0,57** (0,44 - 0,75) OR tödlicher Schlaganfall: 1,34 (0,69 - 2,62)

HR = Hazard Ratio. KI = Konfidenzintervall. LDL = Low-Density-Lipoproteins. OR = Odds Ratio. RR = relative risk, relatives Risiko. RRR = Relative Risikoreduktion. \* = signifikant ( $p \leq 0,05$ ). \*\* = hochsignifikant ( $p \leq 0,01$ ).

Quantitative Ergebnisse wurden angeführt, soweit verfügbar. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Ergebnisse immer auf die gesamte Metaanalyse. KI = 95 %.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

Tabelle 13: Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von Osteoporose mit Statinen: ausführliche Darstellung.

<b>Bauer et al., 2004</b> Use of statins and fracture. results of 4 prospective studies and cumulative Meta-Analysis of observational studies and controlled trials.	
Fragestellung	Risikoreduktion von Knochenbrüchen durch Statine
Design	Systematische Übersichtsarbeit, Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> Statinstudien, die Knochenfrakturen (mit Ausnahme von Wirbelsäulenfrakturen) als Ergebnis dokumentieren; Englisch
Datenbanken	MEDLINE, Handsuche
Suchzeitraum bzw. Jahreszahlen	Unbekannt
Bemerkungen zur Methodik	Es wurden vier große prospektive Studien untersucht, sowie die Ergebnisse mit Daten aus Beobachtungsstudien (systematische Übersichtsarbeit) in einer Metaanalyse kombiniert, zusätzlich Metaanalyse von zwei klinischen Studien.
Anzahl Primärstudien	8 + 2
Ergebnisse qualitativ	Eine Reduktion von Hüft- und anderen Nicht-Wirbelsäulenfrakturen durch Statine kann festgestellt werden (nicht hingegen durch andere Medikamente), allerdings statistisch nicht signifikant. Klinische Studien wären notwendig.
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Metaanalyse aus vier prospektiven und vier Beobachtungsstudien:</i> OR Hüftfraktur 0,43* (0,25 - 0,75) OR Nicht-Wirbelsäulenfraktur 0,69* (0,75 - 0,88) <i>Metaanalyse von zwei klinischen Studien mit kardiovaskulären Endpunkten:</i> OR Hüftfraktur 0,87 (0,48 - 1,58) OR Nicht-Wirbelsäulenfraktur 1,02 (0,83 - 1,26)

<b>Cushenberry / de Bittner, 2002</b> Potential use of HMG-CoA reductase inhibitors for osteoporosis	
Fragestellung	Review der klinischen Daten zur Wirkung der Statine beim Knochenaufbau und bei der Reduktion von Frakturen
Design	Systematische Übersichtsarbeit
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> alle als relevant eingestuft Informationen
Datenbanken	MEDLINE
Suchzeitraum	1966 bis 2001
Anzahl Primärstudien	5
Ergebnisse	Zum Zeitpunkt der Studien unzureichende Datenlage und widersprüchliche Ergebnisse - Empfehlungen können noch nicht gegeben werden. Die Notwendigkeit von randomisierten kontrollierten Studien zur Fragestellung wird betont.

HMG-CoA = Hydroxymethylglutaryl Coenzym A. KI = Konfidenzintervall. OR = Odds Ratio.

\* = Signifikant ( $p \leq 0,05$ ).

\*\* = Hochsignifikant ( $p \leq 0,01$ ).

Quantitative Ergebnisse wurden angeführt, soweit verfügbar. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Ergebnisse immer auf die gesamte Metaanalyse. KI = 95 %.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

**Tabelle 14: Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von Alzheimer-Demenz mit Statinen: ausführliche Darstellung.**

<b>Scott / Laake, 2004</b> Statins for the prevention of alzheimer's disease.	
Fragestellung	Review der Datenlage zum Thema Statine und Alzheimer
Design	Systematische Übersichtsarbeit
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> randomisierte, doppelt verblindete Studien, ausreichende Dauer (möglichst über ein Jahr)
Datenbanken	Specialized Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group
Suchzeitraum	Gesamt ~1966 bis 2002 (je nach Datenbank)
Anzahl Primärstudien	0
Ergebnisse	Es wurden keine randomisierten Studien gefunden, außer der zu diesem Zeitpunkt noch nicht veröffentlichten PROSPER-Studie. (Bisher) keine Evidenz zur Empfehlung von Statinen zur Reduktion von Alzheimer, aber „wachsende Menge an biologischer, epidemiologischer und eingeschränkter (nicht-randomisierter) klinischer Evidenz“, dass die Reduktion von Cholesterin die Entstehung von Alzheimer verzögern kann.
<b>Miller / Chacko, 2004</b> The role of cholesterol and statins in alzheimer's disease.	
Fragestellung	Einfluss eines erhöhten Cholesterinspiegels und der Einnahme von Statinen auf Alzheimer
Design	Systematische Übersichtsarbeit
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> Schwerpunkt auf Statine und Alzheimer
Datenbanken	MEDLINE, International Pharmaceutical Abstracts
Suchzeitraum	1966 bis 2003
Anzahl Primärstudien	Unbekannt
Ergebnisse	Evidenz deutet auf eine wichtige Rolle des Cholesterins bei der Entstehung von Alzheimer hin, der Evidenzgrad der derzeit vorliegenden Studien ist jedoch noch zu ungenügend. Einzelfragen bleiben ungeklärt. Der prophylaktische Einsatz von Statinen bei Patienten ohne Hyperlipidämie kann derzeit nicht empfohlen werden.

Fortsetzung Tabelle 14: Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von Alzheimer-Demenz mit Statinen: ausführliche Darstellung.

<b>Mahyar et al., 2003</b> The role of lipid-lowering drugs in cognitive function. A Meta-Analysis of observational studies.	
Fragestellung	Nutzen von lipidsenkenden Medikamenten, im Besonderen von Statinen, in Bezug auf kognitive Funktionen
Design	Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse
Ein- bzw. Ausschlusskriterien	<i>Einschluss:</i> Ergebnisparameter für Alzheimer, Demenz oder kognitive Dysfunktion klar definiert, Statine oder lipidsenkende Therapie, RR oder OR vorhanden oder anhand der Daten zu berechnen
Datenbanken	MEDLINE, EMBASE
Suchzeitraum	1966 bis 2002 bzw. 1974 bis 2002
Anzahl Primärstudien	14 (sieben Fallkontroll-, drei Kohorten-, eine Querschnittsstudie)
Ergebnisse qualitativ	Reduktion des Risikos einer kognitiven Beeinträchtigung wird v. a. bei Statinen festgestellt, weitere randomisierte kontrollierte Studien wären wichtig, um Einzelfragen zu beantworten.
Ergebnisse quantitativ (in Klammern KI)	<i>Alle lipidsenkenden Therapien:</i> OR Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung: 0,62 (0,28 - 1,38), <i>Statine:</i> OR Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung: 0,43* (0,31 - 0,62)

KI = Konfidenzintervall. OR = Odds Ratio. RR = risk ratio, relatives Risiko.

\* = Signifikant ( $p \leq 0,05$ ).

\*\* = Hochsignifikant ( $p \leq 0,01$ ).

Quantitative Ergebnisse wurden angeführt, soweit verfügbar. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die Ergebnisse immer auf die gesamte Metaanalyse. KI = 95 %.

Quelle: ÖBIG - eigene Aufstellung.

### 6.3 Anhang C: Tabellen zum ökonomischen Teil

Tabelle 15: Kostenwirksamkeitsuntersuchung von C-Reaktiven Proteinscreenings gefolgt durch gezielte Statintherapie in der Primärprävention von koronaren Herzerkrankungen bei Patienten ohne Overt Hyperlipidemia nach Blake et al.<sup>174</sup>.

<b>Blake et al., 2002</b> Potential cost-effectiveness of C-reactive protein screening followed by targeted statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease among patients without overt hyperlipidemia.	
Ziel	Ermittlung der potenziellen Kostenwirksamkeit eines Screenings auf C-reaktives Protein gefolgt von einer Statintherapie.
Umfassender Zeitraum	Modellrechnung für 2000
Datenquelle(n)	Risikowahrscheinlichkeit entnommen aus AFCAPS / TexCAPS <sup>193</sup>
Region	Unbekannt
Auftraggeber	Keine Angabe
Studiendesign	Simulationsmodell (Markov), basierend auf hypothetischer Kohorte von Männern und Frauen
Perspektive	Gesamtgesellschaftlich
Strategien / Alternative	Vergleich von C-reaktive Protein-Screening plus folgender Statintherapie und Diätberatung
Eingeschlossene Kosten	Die Standardvariante beinhaltet folgende direkte Kosten: prognostizierte lebenslangen Kosten eines Myokardinfarkts, akute sowie jährlichen Kosten nach einem Schlaganfall. Kosten der Statintherapie basierend auf Lovostatin und Pravastatin. Indirekte Kosten wie Produktivitätsverluste wurden nicht berücksichtigt.
Sensitivitätsanalyse	Ja
Diskontrate	Nicht diskontiert
Demographische Faktoren / Risikogruppen	Alter und Geschlecht
Altersgruppe	35 bis 85 Jahre
Geschlecht	Männlich und Weiblich
Ergebnisse	Die potenzielle Kostenwirksamkeit für Screening und anschließender Statintherapie betrug \$ 48.100 pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr für 58-jährige Männer und \$ 94.400 für 58-jährige Frauen (Preisbasis 2000). Am kostenwirksamsten war Screening für die Altersgruppe der über 65-jährigen. Die Ergebnisse waren höchst sensitiv in Bezug auf das Risiko einer Herzerkrankung, den Kosten der Statintherapie sowie der Effektivität der Statintherapie.
Schlussfolgerungen (Autoren)	Eine Screeningstrategie zum gezielten Einsatz einer Statintherapie in der Primärprävention von koronaren Herzerkrankungen in der mittleren Altersgruppe ohne erhöhte Hyperlipidemie könnte relativ kostenwirksam sein und in einigen Fällen sogar Kosten sparend. Es werden weitere klinische Untersuchungen zum Nutzen der Statintherapie bei Patienten mit hohen C-reaktiven Protein vorgeschlagen.

Quelle: Blake et al.<sup>174</sup>, ÖBIG - eigene Aufstellung.

**Tabelle 16: Kostenwirksamkeit der verstärkten Glykämie-, Bluthochdruckkontrolle sowie der Senkung des Cholesterinspiegels für Typ-2-Diabetes.**

<b>Hoerger et al., 2002<sup>179</sup></b>	
The CDC Diabetes cost-effectiveness group Cost-effectiveness of intensive glycemetic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes.	
Ziel	Abschätzung der inkrementellen Kostenwirksamkeit einer intensiven Glykämiekontrolle im Vergleich zu konventionellen Kontrollen, verstärkte Bluthochdruckkontrollen und Senkung des Cholesterinspiegels für Patienten mit Typ-2 Diabetes.
Umfasster Zeitraum	Nicht bekannt
Datenquelle(n)	United Kingdom Prospective Diabetes Study und weitere Studien wurden für die Modellierung herangezogen, Kosten wurden aus öffentlichen Praxen der Vereinigten Staaten herangezogen. Abschätzung der Risikoreduktion des Cholesterinspiegels wurde von der West of Scotland Coronary Prevention Studie (WOSCOPS <sup>211</sup> ) herangezogen
Region	Vereinigte Staaten von Amerika
Auftraggeber	Nicht angegeben
Studiendesign	Modellrechnung auf Basis einer Kohorte (Markov Modell)
Perspektive	Gesundheitssystem
Strategien / Alternative	In Bezug auf Cholesterinsenkung: Einsatz von Pravastatin 40 mg zur Senkung des Cholesterinspiegels im Vergleich zu Placebo
Eingeschlossene Kosten	Cholesterinsenkung: Annahme, dass Patienten lebenslang Pravastatin einnehmen müssen. Die Kosten für das erste Jahr der Behandlung basieren auf einer 40 mg täglichen Dosis und vier Arztbesuche mit Blutkontrolle (= \$ 1.398, Preisbasis 1997). In den darauffolgenden Jahren werden die Kosten von Pravastatin sowie zwei Arztbesuche mit Tests herangezogen (= \$ 1.288,- pro Jahr, Preisbasis 1997).
Sensitivitätsanalyse	Ja
Diskontrate	3 % für Kosten und Effekte
Demographische Faktoren / Risikogruppen	Neudiagnostizierte Diabetiker, Geschlecht, Alter, Rasse und Ethnizität, Blutdruckwert, Cholesterinspiegel, Nichtraucher / Raucher
Altersgruppe	25 bis 94 Jahre; unterteilt in Gruppen in Zehn-Jahres-Gruppen, z. B. 25 bis 34
Geschlecht	55 % der Neudiagnostizierten waren weiblichen Geschlechts
Ergebnisse	Die inkrementelle Kostenwirksamkeit zur Senkung des Cholesterinspiegels beträgt \$ 51.889 (Preise 1997) pro qualitätsbereinigtes Lebensjahr; dieser Anteil variierte mit dem Diagnosealter und ist am geringsten für Diagnosepatienten zwischen 45 und 84 Jahren. Für Glykämiekontrolle beträgt die inkrementelle Kostenwirksamkeit \$ 41.384 (Preise 1997), dieses Verhältnis steigt mit dem Alters der Diagnose von \$ 9.614 in der Altersgruppe der 25- bis 34-jährigen auf bis zu \$ 2,1 Millionen für Patienten der Altersgruppe der 85- bis 94-jährigen.

Quelle: Hoerger et al.<sup>179</sup>, ÖBIG - eigene Aufstellung.

**Tabelle 17: Kostenwirksamkeitsuntersuchung zum Einsatz von Statinen im kanadischen Militär nach Spaans et al.<sup>183</sup>.**

<b>Spaans et al., 2002<sup>183</sup></b> Application of the 1998 canadian cholesterol guidelines to a military population: Health cutzens and cost effectiveness of improved cholesterol management.	
Ziel	Untersuchung des Einsatzes von Statinen im kanadischen Militär sowie ihre Kostenwirksamkeit
Umfasster Zeitraum	Juli bis September 1998
Datenquelle(n)	Patientendaten
Region	Kanada, englischsprachige Studie
Auftraggeber	Nicht angegeben; Autoren sind Mitarbeiter aus Universitäten sowie Herzspezialisten in Kanada
Studiendesign	Modellrechnung (Markov-Modell), Kohortenstudie
Perspektive	Gesundheitswesen (direkte Behandlungskosten)
Strategien / Alternative	Es wurden die medizinischen Unterlagen von 1.424 kanadischen Militärbediensteten (Alter 45 Jahre oder älter) von elf kanadischen Stützpunkten betrachtet. Risikofaktoren und Cholesterinwerte wurden herangezogen, um Kandidaten für eine medikamentöse Therapie zu bestimmen. Kostenwirksamkeit bezogen auf die Anzahl der gewonnenen Lebensjahre durch Statintherapie wurden für die Kandidaten mit Hilfe des Simulationsmodell ermittelt.
Eingeschlossene Kosten	Kosten für Statine und Behandlungskosten Keine Angabe von zugrundeliegenden Einzelpreisen und Mengeneinheiten
Sensitivitätsanalyse	Nicht angegeben
Diskontrate	3 % für Kosten und Effekte
Demographische Faktoren / Risikogruppen	Militärbedienstete (überwiegend männlich) Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung: Alter, Diabetes, Rauchen, Bluthochdruck, Einnahme von blutdrucksenkenden Medikamenten, Rauchen und familiäre Vorbelastung durch einen nahen Verwandten
Altersgruppe	Ab 45 Jahre
Geschlecht	Männer des kanadischen Militärs
Ergebnisse	Basierend auf den Ergebnissen der Untersuchung wurde festgestellt, dass die Prävalenz von Hypercholesterinämie im kanadischen Militär mit jener der kanadischen Bevölkerung verglichen werden kann. Die erhöhte körperliche Fitness, die stärkere Betonung auf besserer Gesundheit im Militär sowie die zusätzliche medizinische Überwachung der militärischen Bevölkerungsgruppe, scheint diese nicht vor einer Erkrankung, an der 1995 rund 79.000 Kanadier starben, zu schützen. Im Modell wurden diskontierte inkrementelle Kosten pro gewonnenes Lebensjahr zwischen Can-\$ 11.800 (für die niedrigste Risikogruppe mit nur einem Risikofaktor, Preisbasis 1996) und Can-\$ 7.700 (für die höchste Risikogruppe mit mehr als vier Risikofaktoren, Preisbasis 1996) ermittelt.
Schlussfolgerungen (Autoren)	Der Nutzen der Statintherapie ist beachtlich und die Kostenwirksamkeit ist akzeptabel.

Quelle: Spaans et al.<sup>183</sup>, ÖBIG-eigene Aufstellung.

Tabelle 18: Kostenwirksamkeitsuntersuchung von Statinen nach Van Hout and Simoons<sup>80</sup>.

<b>Van Hout / Simoons, 2001<sup>180</sup></b> Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors – Whom to treat?	
Ziel	Im Rahmen der Entwicklung von Behandlungsleitlinien für Primär- und Sekundärprävention von koronaren Herzerkrankungen wurde in den Niederlanden die Kostenwirksamkeit der Behandlung mit Statinen untersucht.
Umfasster Zeitraum	Kostendaten vermutlich 1999
Datenquelle(n)	4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS
Region	Kostendaten aus den Niederlanden
Auftraggeber	Nicht angegeben, Autoren kommen aus der Erasmus Universität Rotterdam.
Studiendesign	Modellrechnung
Perspektive	Gesundheitssystem
Strategien / Alternative	Therapie mit Statinen (Wirksamkeit wurde aus unterschiedlichen kontrollierten Trials entnommen) im Vergleich zu Placebo.
Eingeschlossene Kosten	Direkte Arzneimittelkosten, die aus unterschiedlichen Studien in den Niederlanden entnommen wurden, Kosten der Behandlung von tödlichen und nicht-tödlichen Myokardinfarkten sowie Kosten von Todesfällen wurden einer Studie von Jönsson et al. entnommen, die auf der 4S-Studie basierten.
Sensitivitätsanalyse	Ja. Ergebnis: Das Kostenwirksamkeitsverhältnis wird hauptsächlich von den Arzneimittelkosten und der Effektivität der Behandlung bestimmt.
Diskontrate	5 % für Kosten und Effekte
Demographische Faktoren / Risikogruppen	Hoch- und Niedrigrisikogruppen. AFCAPS / TexCAPS und WOSCOPS wurden als Primärpräventions- und LIPID, 4S and CARE als Sekundärpräventionsstudien eingestuft.
Altersgruppe	20-bis 79-jährige Personen
Geschlecht	Männer und Frauen
Ergebnisse	Wenn man das Zehn-Jahres Risiko eines Myokardinfarktes, Schlaganfalls oder Herzkreislauftodes mit 9 % (AFCAPS / TexCAPS), 20 % (WOSCOPS), 36 % (CARE), 36 % (LIPID) und 47 % (4S) veranschlagt, wurde die Kostenwirksamkeit mit € 51.400, € 26.013, € 9.970, € 8.028 und € 6.695 abgeschätzt. Ein willkürlicher Grenzwert zur Erzielung einer Kostenwirksamkeit von € 18.000,- würde bei einem Zehn-Jahres Risiko eines Myokardinfarkts zwischen 19 und 26 % (je nach Altersgruppe) liegen. Für Primärprävention wurden € 550,- pro Patient und Jahr an Therapiekosten (vermutlich Preise 1997) abgeschätzt.
Schlussfolgerungen (Autoren)	Die Behandlungskosten für primäre und sekundäre Prävention werden in erster Linie durch die Kosten der Statine bestimmt. Die Behandlung mit Statinen sollte für jene Patienten in Betracht kommen mit bekannten Herzerkrankungen (Sekundärprävention) und in einer beschränkten Gruppe mit hohem Risiko einer Herzerkrankung (Primärprävention).
Sensitivitätsanalyse	Geht nicht aus dem Text hervor
Diskontrate	Geht nicht aus dem Text hervor
Demographische Faktoren / Risikogruppen	Geht nicht aus dem Text hervor
Altersgruppe	Geht nicht aus dem Text hervor
Geschlecht	Männlich und Weiblich

AFCAPS / TexCAPS, WOSCOPS, LIPID, 4S, CARE = Studien<sup>193, 211, 40, 154, 148</sup>  
Quelle: Van Hout / Simoons<sup>180</sup>, ÖBIG - eigene Aufstellung.

**Tabelle 19: Kostenwirksamkeitsuntersuchung zur Primärprävention koronarer Herzerkrankungen durch cholesterinsenkende Mittel in der systematischen Übersichtsarbeit nach Brown / Garber<sup>175</sup>.**

<b>Brown / Garber, 2000<sup>175</sup></b>	
A concise review of the cost-effectiveness of coronary heart disease prevention.	
Ziel	Übersichtsarbeit von Studien zur Kostenwirksamkeit zur Prävention von koronaren Herzerkrankungen.
Umfasster Zeitraum	Publikationen zwischen 1975 und 1998 zur Prävention von koronaren Herzerkrankungen
Datenquelle(n)	MEDLINE
Region	Englisch- und französischsprachige Publikationen
Auftraggeber	Nicht angegeben; Autoren sind Mitarbeiter aus Universitäten in Großbritannien, Kanada und Vereinigte Staaten von Amerika
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Perspektive	Gesamtgesellschaft / Gesundheitswesen - geht nicht klar hervor
Strategien / Alternative	Verschiedene in der Literatur publizierte Studien zu medikamentösen und nicht-medikamentösen Strategien und Alternativen wurden verglichen
Eingeschlossene Kosten	Geht aus Übersichtsarbeit nicht hervor
Sensitivitätsanalyse	Geht aus Übersichtsarbeit nicht hervor
Diskontrate	Geht aus Übersichtsarbeit nicht hervor (war jedoch Einschlusskriterium)
Demographische Faktoren / Risikogruppen	Geht aus Übersichtsarbeit nur teilweise hervor
Altersgruppe	Geht aus Übersichtsarbeit nur teilweise hervor
Geschlecht	Geht aus Übersichtsarbeit nur teilweise hervor
Ergebnisse	Die meisten quantitativen Resultate in dieser Übersichtsarbeit zur Senkung des Cholesterinspiegels mit Hilfe von Maßnahmen zur Verhaltensänderung (z. B. Diät, Schulungen) sind Primärstudien entnommen, die in den 1980er Jahren und beginnenden 1990er Jahren publiziert wurden und daher leider als veraltet zu bezeichnen sind. Bezüglich Ergebnisse zu Statinen im Vergleich zu „Usual Care“ ist die WOSCOPS-Studie <sup>211</sup> mit \$ 32.750 pro gewonnenes Lebensjahr (Pravastin) sowie Lovastatin mit \$ 45.970 pro gewonnenes Lebensjahr dargestellt (Preisbasis 1997).
Schlussfolgerungen (Autoren)	Die Senkung des Cholesterinspiegels ist in der Sekundärprävention koronarer Herzerkrankungen am kostenwirksamsten. Das Risiko einer koronaren Herzerkrankung spielt dabei eine große Rolle. Je mehr Risikofaktoren, desto besser wird das Kostenwirksamkeitsverhältnis. Die untersuchten Studien zeigten, dass verschiedene Ansätze zur Risikoveränderung bei asymptomatischen Patienten (Primärprävention) kostenwirksam sind. Der kostenwirksamste Ansatz für Patienten ist in vielen Fällen die abgestufte Behandlung, beginnend mit Verhaltensänderungen und dann weitergehend mit einer pharmakologischen Therapie. Beratung kann eine wichtige und kosteneffektive Form der Prävention sein, insbesondere um eine allenfalls anschließende pharmakologische Interventionen richtig anzupassen.

Quelle: Brown / Garber<sup>175</sup>, ÖBIG - eigene Aufstellung.

Tabelle 20: Sind die klinischen und ökonomischen Ergebnisse der WOSCOPS-Studie übertragbar? Eine Fallstudie aus Belgien.

<b>Caro et al., 2000<sup>176</sup></b> Are the WOSCOPS clinical and economic findings generalizable to other populations? A case study for Belgium.	
Ziel	Als die WOSCOPS-Studie <sup>211</sup> in Schottland, ein Land das bekannt für das hohe Risiko der Herz-Kreislaufkrankungen ist, durchgeführt wurde, stellte man die klinischen und ökonomischen Ergebnisse von Pravastatin in Frage. Diese Studie geht der Legitimität dieser Bedenken nach.
Umfasster Zeitraum ökon. Bewertung	Kostendaten 1998
Datenquelle(n)	National Survey (1980 bis 1984)
Region	Belgien
Auftraggeber	Teilweise durch einen Zuschuss von Bristol-Myers Squibb, Belgien unterstützt
Studiendesign	Markov Modell
Perspektive	Gesundheitssystem
Strategien / Alternative	Vergleich der primärpräventiven Behandlung von koronaren Herzerkrankungen mit Pravastatin versus keine primärpräventive Behandlung
Eingeschlossene Kosten	Kosten für Krankenhausbehandlung, Kosten für Arzneimittel basierend auf 20 mg Pravastatin (Anmerkung: 40 mg Pravastatin war in Belgien damals nicht am Markt), Kosten des Monitorings der Patienten (inklusive Blutuntersuchung und halbjährliche Arztbesuche)
Sensitivitätsanalyse	Ja
Diskontrate	5 % für Kosten und Effekte
Demographische Faktoren / Risikogruppen	Alter, Blutdruck, Cholesterinspiegel, Raucher / Nichtraucher, Familienanamnese hinsichtlich einer koronaren Herzerkrankung, Bluthochdruck, Nitratre, Diabetes
Altersgruppe	45 bis 64 Jahre
Geschlecht	Männlich
Ergebnisse	Die Primärprävention der koronaren Herzerkrankungen bei 10.000 Männern würde dem Gesundheitswesen insgesamt netto € 38,7 Millionen Kosten (abzüglich der erzielten Einsparungen), diskontiert mit 5%. Pro gewonnenes Lebensjahr entspricht das € 12.500 (nicht diskontiert) bzw. € 29.900 (Diskontsatz 5%; Preisbasis 1998). Die entsprechenden Werte für Großbritannien waren € 12.500 bzw. diskontiert € 31.400 pro gewonnenes Lebensjahr (Preisbasis 1996).
Schlussfolgerungen (Autoren)	Diese Studie zeigt, dass die klinischen und ökonomischen Ergebnisse der WOSCOPS-Studie <sup>211</sup> auf andere Bevölkerungsgruppen mit ähnlichen Charakteristika wie in der WOSCOPS-Studie (z. B. Alter, Geschlecht, Cholesterinspiegel). Nicht übertragbar ist es auf Bevölkerungsgruppen, die in der WOSCOPS-Studie nicht eingeschlossen waren wie z. B. Frauen. Auch erlaubt es keine Übertragung auf andere Statine als Pravastatin.

Quelle: Caro et al.<sup>176</sup>, ÖBIG - eigene Aufstellung.

**Tabelle 21: Kostenwirksamkeitsuntersuchung zur Primärprävention koronarer Herzerkrankungen durch verschiedene Strategien in der systematischen Übersichtsarbeit nach Ebrahim et al.<sup>177</sup>.**

<b>Ebrahim et al., 1999<sup>177</sup></b>	
What role for statins? A review and economic model.	
Ziel / Fragestellung	Übersichtsarbeit zur Kosteneffektivität unterschiedlicher Ansätze zur Reduktion des Cholesterins und / oder koronarer Herzerkrankungen
Umfasster Zeitraum	Publikationen zwischen 1993 und November 1997
Datenquelle(n)	Medline Suche nach randomisierten kontrollierten Studien und Metaanalysen
Region/Sprache	Keine Angabe, vermutlich englischsprachige Publikationen
Auftraggeber	National Health Service Research & Development HTA Programme United Kingdom; die Autoren sind Mitarbeiter unterschiedlicher Universitäten in Großbritannien
Studiendesign	Systematische Übersichtsarbeit
Perspektive	Gesundheitssystem / Nationaler Gesundheitsdienst
Interventionen	Statine und Placebo; Mediterrane Diät
Eingeschlossene Kosten	<p>Statine: Behandlungskosten: Behandlungsjahre multipliziert mit jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient.            Kosten entsprechend dem British National Formulary 1997            Ausgeschlossen waren medizinische, pflegerische sowie Labordienstleistungen.</p> <p>Diät: Kostendaten basierend auf der Mediterranen Diät Studie (Lorgeril et al.: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease, Lancet 1994)            Ermittelt wurden:            a) die Bruttokostenwirksamkeit als die Gesamtkosten der Therapie dividiert durch die prognostizierte Anzahl der gewonnenen Lebensjahre. Mögliche Ersparnisse für das Gesundheitswesen wurden in der Bruttokostenrechnung nicht berücksichtigt.            b) Nettokostenwirksamkeit: Gesamtkosten der Therapie abzüglich des Werts der verhinderten Fälle dividiert durch die gewonnenen Lebensjahre. Potenzielle Ersparnisse im Gesundheitswesen sind berücksichtigt.</p> <p>Indirekten Kosten wie Arbeitsplatzverlust oder Kosten, die den Patienten selbst entstehen oder „Krankheitsleid“ wurden nicht berücksichtigt.            Keine Angabe von zugrundeliegenden Einzelpreisen und Mengeneinheiten</p>
Sensitivitätsanalyse	Nicht angegeben
Diskontrate	6 % für Kosten und für Effekte
Demographische Faktoren / Risikogruppen	Primärprävention: 0,5 % Todesfälle insgesamt pro Jahr Sekundärprävention: 3 % Todesfälle insgesamt pro Jahr
Altersgruppe	Nicht angegeben
Geschlecht	Nicht angegeben
Ergebnisse	<p>Statine:            Bei Primärprävention (Risikogruppe 0,5 %) entstehen diskontierte Bruttokosten für den Nationalen Gesundheitsdienst zwischen £ 5.400 und £ 13.300 pro gewonnenes Lebensjahr (Bandbreite ergibt sich aus unterschiedlichen Preisniveaus der Statine; Preise aus 1997).            Bei Sekundärprävention (Risikogruppe 3 %) zwischen £ 3.800 und £ 9.300 (Bandbreite ergibt sich aus den unterschiedlichen Preisniveaus der Statine; Preise aus 1997).</p> <p>Diät:            Diätische Interventionen schlagen mit diskontierten Bruttokosten von £ 293 (Mediterrane Diät, Preise 1997) zu Buche.            Keine Angabe von zugrundeliegenden Preisen und Mengeneinheiten</p>
Schlussfolgerung	Die beschränkte Kostenwirksamkeit von Statinen in der Primärprävention zeigt, dass ihr unreflektierter Einsatz eine Ressourcenverschwendung sei. Die Kostenwirksamkeit verbessert sich mit steigendem Risiko einer koronaren Herzerkrankung. Die meisten Leitlinien geben ein Risiko von 3 % als Richtschnur für den kostenwirksamen Einsatz von Statinen an. Der Preis der Statine bestimmt im Wesentlichen ihre relative Kostenwirksamkeit. Auch eine gezielte Statintherapie für Menschen über 55 Jahre würde die Kostenwirksamkeit verbessern.

Quelle: Ebrahim et al.<sup>177</sup> ÖBIG - eigene Aufstellung.

## 6.4 Abkürzungsverzeichnis

AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
4S	(Studie)
AFCAPS/TexCAPS	(Studie)
ALLHAT-LLT	(Studie)
ASCOT	(Studie)
ASCOT-LLA	(Studie)
ATP	Adult Treatment Panel
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CARE	(Studie)
CRP	C-reaktives Protein
DDD	Defined Daily Doses, definierte Tagesdosis
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DM	Diabetes mellitus
EBM	Evidence Based Medicine
EKG	Elektrokardiogramm
HDL	High-Density-Lipoprotein
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A
HPS	(Studie)
HTA	Health Technology Assessment
IDF	International Diabetes Federation
IDL	Intermediate-Density-Lipoprotein
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL(-C)	Low-Density-Lipoprotein(-Cholesterin)
LIPID	(Studie)
LYG	Life-years-gained
MI	Myokardinfarkt
MRC / BHF	(Studie)
NCEP	National Cholesterol Education Panel
NHA-CRD-DARE	(Datenbank)
NHS EED	(Datenbank)
NHS-CRD-HTA	(Datenbank)
ÖBIG	Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen

OR	Odds Ratio
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPP	Prospective Pravastatin Pooling Project
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM-)Studie
PROSPER	(Studie)
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
QALY	Quality-adjusted-life-year
RaR	Rate Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial, randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relative risk, relatives Risiko
RRR	Relative Risikoreduktion
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation (nach EU-Projekt benannt)
SD	Standardabweichung
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
Vs.	Versus
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WOSCOPS	(Studie)

## 6.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Selektionskriterien für die Auswahl bewerteter medizinischer Studien .....	19
Tabelle 2:	Darstellung des Selektionsprozesses (Medizin, Ökonomie, Ethik, Juristische Betrachtungen).....	20
Tabelle 3:	Übersichtsarbeiten zu kardiovaskulären Erkrankungen: Fragestellung und Ergebnisse .....	27
Tabelle 4:	Randomisierte, kontrollierte Primärpräventionsstudien zu kardiovaskulären Erkrankungen: Fragestellung und Ergebnisse.....	30
Tabelle 5:	Übersichtsarbeiten zu Schlaganfall: Fragestellung und Ergebnisse .....	34
Tabelle 6:	Übersichtsarbeiten zu Osteoporose: Fragestellung und Ergebnisse .....	38
Tabelle 7:	Übersichtsarbeiten zu Alzheimer-Demenz: Fragestellung und Ergebnisse .....	39
Tabelle 8:	Selektionskriterien für die Auswahl bewerteter ökonomischer Studien .....	44
Tabelle 9:	Ergebnisse zur Kostenwirksamkeit von primär- und sekundärpräventiven Maßnahmen zur Verhinderung koronarer Herzerkrankungen .....	47
Tabelle 10:	Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen: ausführliche Darstellung .....	60
Tabelle 11:	Primärstudien zur (Primär)prävention von kardiovaskulären Erkrankungen mit Statinen: ausführliche Darstellung .....	63
Tabelle 12:	Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von Schlaganfall mit Statinen: ausführliche Darstellung .....	68
Tabelle 13:	Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von Osteoporose mit Statinen: ausführliche Darstellung .....	71
Tabelle 14:	Übersichtsarbeiten zur (Primär)prävention von Alzheimer-Demenz mit Statinen: ausführliche Darstellung .....	72
Tabelle 15:	Kostenwirksamkeitsuntersuchung von C-Reactiven Proteinscreenings gefolgt durch gezielte Statintherapie in der Primärprävention von koronaren Herzerkrankungen bei Patienten ohne Overt Hyperlipidemia nach Blake et al. <sup>174</sup> .....	73
Tabelle 16:	Kostenwirksamkeit der verstärkten Glykämie-, Bluthochdruckkontrolle sowie der Senkung des Cholesterinspiegels für Typ-2-Diabetes .....	74
Tabelle 17:	Kostenwirksamkeitsuntersuchung zum Einsatz von Statinen im kanadischen Militär nach Spaans et al. <sup>183</sup> .....	75
Tabelle 18:	Kostenwirksamkeitsuntersuchung von Statinen nach Van Hout and Simoons <sup>80</sup> .....	76
Tabelle 19:	Kostenwirksamkeitsuntersuchung zur Primärprävention koronarer Herzerkrankungen durch cholesterinsenkende Mittel in der systematischen Übersichtsarbeit nach Brown / Garber <sup>175</sup> .....	77
Tabelle 20:	Sind die klinischen und ökonomischen Ergebnisse der WOSCOPS-Studie übertragbar? Eine Fallstudie aus Belgien.....	78
Tabelle 21:	Kostenwirksamkeitsuntersuchung zur Primärprävention koronarer Herzerkrankungen durch verschiedene Strategien in der systematischen Übersichtsarbeit nach Ebrahim et al. <sup>177</sup> .....	79

## 6.6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Vereinfachte Darstellung der Suchstrategie.....	18
Abbildung 2:	Verbrauch und Kosten bei Statinen in Europa 2000.....	50

## 6.7 Glossar

(statistisch) signifikant	Ein Ergebnis wird in der Regel dann als statistisch signifikant bezeichnet, wenn der p-Wert (s. d.) $\leq 0,05$ ist, als hoch signifikant, wenn der p-Wert $\leq 0,01$ ist.
adipös	fettleibig
Angina pectoris	Erkrankung mit plötzlich einsetzenden, Sekunden bis Minuten anhaltenden Schmerzen im Brustkorb bei der der Herzmuskel nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird. Angina pectoris wird entweder durch körperliche oder seelische bzw. psychische Belastung verursacht, meistens im Rahmen einer bestehenden koronaren Herzkrankheit. Klinisch unterscheidet man die stabile Angina pectoris (Schmerzen treten nur bei körperlicher Belastung auf (Belastungs-Angina pectoris) und die instabile Angina pectoris (neu auftretende, sich ändernde, zunehmende bzw. bei leichten körperlichen Belastungen oder auch schon in Ruhe auftretenden Schmerzen) ist als potenzielle Vorstufe eines Herzinfarkts anzusehen und entsprechend zu behandeln (Ruhe-Angina pectoris).
Apolipoproteine	Proteinkomponenten der Lipoproteine, die nach definierbaren Eigenschaften differenziert werden können. Alle Apolipoproteine kommen in unterschiedlicher Menge in den verschiedenen Lipoproteinen vor.
Apoplexie, apoplektischer Insult, Apoplexia cerebri	Begriffe für den ischämischen Hirninfarkt infolge arterieller Durchblutungsstörung des Gehirns; Ursache ist meist eine Thrombose, ausgehend von arteriosklerotischen Veränderungen extrakranieller Gefäße oder vom Herzen; selten infolge einer Verengung.
Arteriosklerose	Wichtigste und häufigste, mit Plaquebildung einhergehende, krankhafte Veränderung der Arterien mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Lichtungseinengung; umgangssprachliche Bezeichnung: Arterienverkalkung. Bis zu einem gewissen Grad kann der Körper arteriosklerotische Gefäßverengungen ausgleichen, indem die HDL-Lipoproteine die an der Gefäßwand abgelagerten Plaque-Teilchen lösen und zur Leber transportieren, wo die Schadstoffe schließlich abgebaut werden. Sobald die körpereigenen Abbau-mechanismen allerdings nicht mehr mit der Schnelligkeit arbeiten können, wie sich neue Plaquepartikel an der Gefäßwand ablagern, besteht die Gefahr einer dauerhaften und immer weiter fortschreitenden Gefäßverengung: Sobald etwa ein Drittel des Gefäß-durchmessers verengt ist, kann es zu Folgeerkrankungen, z. B. Bluthochdruck kommen. Klinische Komplikationen entstehen durch entzündungsbedingte Endothelerosionen und Plaquerupturen mit konsekutiver Thrombose. Rupturierte und rupturgefährdete Plaques sind gekennzeichnet durch: ein „lipid core“, das mehr als 40 % des Plaquevolumens einnimmt, eine hohe Makrophagendichte, eine geringe Dichte an glatten Muskelzellen, eine dünne Deckplatte, einen geringen Gehalt an Kollagenfasern und eine hohe Expression von „tissue factor“ (s. auch Plaques).
Atherom	Als Atherom wird aus pathologisch-histologischer Sicht eine Arterienwandveränderung bezeichnet, die zentral nekrotisches Material mit reichlich Lipiden und Cholesterinkristallen, evt. mit Kalkablagerungen aufweist. Die umgebenden Wandschichten zeigen einen Gewebsschwund (Atrophie) und sind entzündlich verändert (s. auch Plaques).

Atherosklerose	Die Atherosklerose ist eine variable Kombination von Intimaveränderungen der Arterien bestehend aus einer herdförmigen Anhäufung von Lipiden, komplexen Kohlehydraten, Blut und Blutbestandteilen, fibrösem Gewebe und Kalziumablagerungen, begleitet von Veränderungen der Media (s. auch Atherosklerose).
Blutfette	Lipid ist eine Sammelbezeichnung für Fette und fettähnliche Stoffe (Lipoide) mit nicht-einheitlicher organischchemischer Struktur. Sie alle sind in Wasser schwer oder gar nicht löslich, dadurch besitzen sie auch besondere biochemische Eigenschaften. Über verschiedene Umbau- und Spaltungsprozesse gelangen die Fette aus der Nahrung ins Blut und heißen ab diesem Zeitpunkt Blutfette. Da Blut zum größten Teil aus Wasser besteht, Fette aber in diesem nicht löslich sind, werden sie in Form von Lipoproteinen transportiert. Lipoproteine sind spezielle Eiweiße, die die Blutfette umschließen, so können sie gefahrlos im Blut transportiert werden.
Blutgerinnsel	S. Thrombus.
Blutlipide	S. Blutfette.
Cholesterin	5-Cholesten-3 $\beta$ -ol,3 $\beta$ -Hydroxy-5-cholesten; Grundsubstanz der Steroidhormone und Gallensäuren; wird mit der Nahrung aufgenommen und endogen produziert, im Blut in Chylomikronen transportiert und in der Leber in Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL) eingebaut. Die Biosynthese unter Beteiligung von Acetyl-CoA erfolgt vor allem in Leber und unterliegt einer Rückkopplung mit der Nahrungsaufnahme. Acetyl-CoA wird durch Statine gehemmt. Pathologische Bedeutung: vor allem bei Arteriosklerose und als Bestandteil von Gallensteinen.
Chylomikronen	Lipoproteine mit einer Dichte von ca. 0,95 g/ml, die im Darm synthetisiert werden und einen Lipidanteil von 98 bis 99,5 % und einen Proteinanteil von 0,5 bis 2 % haben, transportieren die mit einer lipidreichen Mahlzeit aufgenommenen Fette über die Lymphgefäße und werden durch die Lipoproteinlipase zu sog. Remnants abgebaut, die Vorstufen von Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL) und High-Density-Lipoprotein (HDL) sind.
C-reaktives (CRP)	ProteinDas C-reaktive Protein ist ein kohlehydratfreies Protein, das in der Leber gebildet wird. Gemeinsam mit anderen Substanzen gehört das CRP zu den Akute-Phase-Proteinen, das sind Eiweiße im Blut, die im Rahmen entzündlicher (infektiöser und nicht-infektiöser) Erkrankungen ansteigen. Den stärksten Stimulus der Akute-Phase-Reaktion bilden dabei bakterielle Infektionen. Das CRP wird als Entzündungsparameter unter anderem zur Beurteilung entzündlicher Erkrankungen herangezogen. Auch ohne klinische Symptomatik müssen erhöhte CRP-Konzentrationen immer abgeklärt werden.
Demenz	Oberbegriff für die Veränderung und Neuanpassung auf früherem Entwicklungsniveau von erworbenen intellektuellen Fähigkeiten als Folge einer Hirnschädigung mit kognitiven Störungen, Störungen der Wahrnehmung, Gedächtnisstörungen, Konfabulation, Denkstörungen, Orientierungsstörungen, Apraxie, Stereotypien und Veränderungen der Persönlichkeit; Vorkommen im Erwachsenenalter vor allem bei vaskulären Hirnerkrankungen und Alzheimer-Krankheit.

Diabetes Mellitus (DM)	Diabetes Mellitus ist der medizinische Name der Zuckerkrankheit. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) teilt seit 1998 und die Deutsche Diabetes Gesellschaft ( <a href="http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de">http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de</a> ) seit 2000 wie folgt ein: Typ 1 DM: absoluter Insulinmangel aufgrund meist autoimmunologisch bedingter Zerstörung der Inselzellen des Pankreas (früher Jugenddiabetes genannt); Typ 1a: immunologisch vermittelte Form; Typ 1b: idiopathische Form; Typ 2 DM: Insulinresistenz (Hyperinsulinismus) dadurch relativer Insulinmangel. In der Folge nachlassende (versagende) Insulinproduktion. Oft im Zusammenhang mit Übergewicht und metabolischem Syndrom (früher Altersdiabetes genannt). Typ 3 DM: Alle anderen spezifischen Formen; Typ 4 DM: Schwangerschaftsdiabetes.
Dyslipidämie	Synonym für Dyslipoproteinämie, Ausdruck für eine Störung des Fettstoffwechsels oder Lipidgehalts.
Enzymatische Wirkung	Ein Enzym, auch Ferment, ist ein biochemischer Katalysator, der hilft, ein Substrat (Edukt) zu spalten oder anderweitig zu verändern. Das Enzym erleichtert die dafür nötige Reaktion, indem es die Aktivierungsenergie herabsetzt, die stets überwunden werden muss, damit es überhaupt zu einer Stoffumsetzung kommt. Das Enzym nimmt an der biochemischen Reaktion teil, geht mit den umzusetzenden Stoffen sogar eine vorübergehende Verbindung (den Enzym-Substrat-Komplex) ein, wird aber durch die Reaktion nicht verändert.
Epidemiologie	<p>Die Epidemiologie ist ein Teilgebiet der Medizin, sie ist die Lehre von der Häufigkeit und der geografischen Verteilung von Krankheiten. Die Epidemiologie betrachtet auch die Ursachen und Risikofaktoren von Krankheiten in bestimmten Bevölkerungsgruppen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung oder tierischen bzw. pflanzlichen Populationen. Sie untersucht den zeitlichen Verlauf von Krankheiten und die sozialen und finanziellen Folgen.</p> <p>Die Epidemiologie bewertet diagnostische Methoden und Vorbeugemaßnahmen. Sie stellt ihre Ergebnisse statistisch dar, somit ist sie nicht scharf von der medizinischen Statistik zu trennen.</p>
Fallkontrollstudie	Zwei Gruppen werden gleichzeitig untersucht, „cases“ und „controls“. „Cases“ sind z. B. Patienten, bei denen ein bestimmtes Krankheitsbild verschwunden ist, „controls“ sind Patienten, bei denen es weiterhin besteht. Für beide Gruppen wird unabhängig davon bestimmt, ob sie sich einer bestimmten Therapie - deren Wirksamkeit in der Studie bestimmt werden soll - unterzogen haben.
Fibrate	Sammelbezeichnung für Clofibrinsäure und verwandte Substanzen, die als Lipidsenker eingesetzt werden.
Follow-Up	Beobachtungszeit.
Gewonnene Lebensjahre (LYG)	Gewonnene oder gerettete Lebensjahre sind Outputparameter in der Kostenwirksamkeitsanalyse. Hier wird für eine Behandlung die Anzahl der Jahre bestimmt, die eine Patientengruppe ab einem bestimmten Zeitpunkt, z. B. dem Therapiebeginn, im Durchschnitt überlebt. Irrelevant ist hierbei die Qualität der hinzugewonnenen Lebensjahre, weshalb das Konzept der Qualitätsbereinigten Lebensjahre (QALY) entwickelt wurde.
Hazard Ratio	Es wird das gleiche Konzept wie beim relativen Risiko (s. d.) verwendet. Die Berechnung erfolgt unter der Annahme, dass das Verhältnis der Risiken über die Zeit hinweg konstant bleibt. Es wird die Anzahl von

Ereignissen pro Zeitraum betrachtet.

High-Density-Lipoproteins (HDL)	Lipoproteine mit hoher Dichte ( $d=1,063-1,21$ g/dl); werden in Leber und Darmschleimhaut gebildet (HDL1), im Blut in HDL2 umgewandelt, das freies Cholesterin aus den Zellen aufnehmen kann und in Cholesterinester umwandelt (HDL3); entsprechen den Alphaipoproteinen und bestehen zu ca. 50 % aus Proteinen und zu ca. 50 % aus Lipiden.
Herzinfarkt	S. Myokardinfarkt.
Hydroxymethylglutaryl-CoA-Hemmer	S. Statine.
Hypercholesterinämie	Erhöhte Konzentration von Cholesterin im Serum, s. Hyperlipidämie.
Hyperlipidämie	Erhöhte Konzentration von Blutlipiden; Oberbegriff für Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie; s. Hyperlipoproteinämien.
Hyperlipoproteinämie	Fettstoffwechselstörungen mit erhöhter Konzentration von Lipoproteinen im Serum und eventueller Verschiebung der Lipoproteinanteile; sekundäre Hyperlipoproteinämie tritt infolge einer anderen Erkrankung auf oder ist nahrungsbedingt; Vorkommen zum Beispiel bei Diabetes mellitus, Adipositas, nach Alkoholkonsum, fettreicher Mahlzeit, medikamentös bedingt.
Hypertriglyzeridämie	Erhöhte Konzentration von Triglyzeriden im Serum (s. Hyperlipidämie).
Intermediate-Density-Lipoproteins (IDL)	Lipoproteine mittlerer Dichte entstehen wahrscheinlich aus Very-Low-Density-Lipoproteins (VLDL) und sind Vorläufermoleküle des Low-Density-Lipoproteins (LDL).
Inkrementelle Kosten	Differenz der Kosten zweier alternativer Therapieverfahren oder Programme. Wird zur Standardtherapie zusätzlich eine Alternativtherapie angewandt, so wird der Kostenunterschied zwischen Standard- und Alternativtherapie als inkrementelle Kosten bezeichnet.
Inzidenz	(Statistische) Anzahl der Neuerkrankungsfälle einer bestimmten Erkrankung innerhalb eines bestimmten Zeitraums.
Ischämie	Verminderung oder Unterbrechung der Durchblutung eines Organs, Organteils oder Gewebes infolge mangelnder arterieller Blutzufuhr (zum Beispiel durch Thrombose); Folge: Sauerstoffmangelversorgung, bei längerem Bestehen Absterben des Gewebes.
Ischämische Herzerkrankung	Synonym für koronare Herzerkrankung
kardiovaskulär	Die Herz(kranz)gefäße betreffend.
Claudicatio	Gebräuchliche Kurzform der Claudicatio intermittens, der so genannten „Schaufenster-Erkrankung“, die mit der peripheren Arterienerkrankung gleichgesetzt werden kann.
Kohortenstudie	Nach vom Studienleiter festgelegten Kriterien werden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (z. B. Patienten, die sich der Therapie unterziehen und Patienten, die die Therapie nicht machen).
Konfidenzintervall (KI)	Das Konfidenzintervall (auch „Vertrauensbereich“) hat die Eigenschaft, dass es mit der vorgegebenen Sicherheitswahr-

scheinlichkeit (z. B. 95 %) den unbekanntem „wahren“ Wert enthält.

Koronare Herzkrankheit (KHK)	Die koronare Herzkrankheit ist eine Erkrankung der Herzkranzgefäße. Man versteht darunter die Arteriosklerose (Ablagerungen und Einengung) der Herzkranzgefäße. Bei höhergradigen Einengungen resultiert ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot in der Herzmuskulatur. Die KHK ist in den Industrieländern die häufigste Todesursache durch den so genannten Herzinfarkt.
Koronares Ereignis	Als Koronar- oder Herzkranzgefäß wird eine Arterie bzw. Vene bezeichnet, die den Herzmuskel mit Blut versorgt oder dieses aus ihm abführt. Die Herzkranzgefäße sind kranzförmig um das Herz angeordnet. Das Wort stammt vom lateinischen coronarius, was kronen- oder kranzförmig bedeutet. Als koronares Ereignis werden im Wesentlichen das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit, ein Herzinfarkt oder die Notwendigkeit der Durchführung einer koronaren Revaskularisation (Aufdehnung einer Koronararterie mittels Herzkatheters (PTCA) oder eine Bypassoperation) verstanden.
Kostenwirksamkeitsanalyse Kosteneffektivitätsanalyse	Analyseform, die monetäre Kosten einer Intervention mit dem nicht-monetär bewerteten Behandlungserfolg vergleicht, zum Beispiel pro gewonnenes oder gerettetes Lebensjahr oder pro qualitätsbereinigtes Lebensjahr.
kurvilinear	Nicht linear; Sammelbegriff für alle Formen von Zusammenhängen zwischen Variablen, die sich nicht, auch nicht annähernd, als Gerade darstellen lassen.
Läsion	Schädigung, Verletzung, Störung.
Low-Density-Lipoproteins (LDL)	Lipoproteine mit einer niedrigen Dichte, entstehen aus Very-Low-Density-Lipoproteins (VLDL) und bestehen zu 75 % aus Lipiden und zu 25 % aus Proteinen.
Lipid-Core	S. Atherom.
Lipide	S. Blutfette.
Lipoproteine	Hochmolekulare wasserlösliche Komplexe, die vor allem aus Cholesterin, Cholesterinester, Phosphatiden, Triglyzeriden und bestimmten Proteinen (Apolipoproteinen) bestehen; werden in Leber oder Darm gebildet und transportieren fettlösliche Substanzen wie Cholesterin, Lipide und fettlösliche Vitamine im Blut; können in verschiedenen Dichteklassen aufgeteilt werden: Chylomikronen, Very-Low- (VLDL), Low- (LDL), Intermediate- (IDL); High-Density-Lipoproteins (HDL). Abhängig vom Proteinanteil zeigen die Lipoproteine in der Elektrophorese eine unterschiedliche Mobilität und werden in Betalipo-, Präbetalipo- und Alphaslipoproteine eingeteilt.
Markov-Modell	Quantitatives Modell von Krankheitsentwicklungen, das die Sequenz und Häufigkeit möglicher Entwicklungszustände unter verschiedenen therapeutischen Szenarien beschreibt und damit die Konsequenzen von Therapieentscheidungen hinsichtlich einer Prognose übersichtlicher macht.
Metabolische Syndrom	Zum metabolischen Syndrom gehören (je nach Definition) Symptome wie Bluthochdruck, Übergewicht, erhöhte Blutfette, verminderte Insulinwirkung und erhöhter Insulinspiegel.

Mini Mental Status	Der Mini-Mental Status ist ein Maß für die Hirnleistung, der mit dem Mini-Mental-Test oder der Mini-Mental State Examination (MMSE) erhoben werden kann.
Morbidität	Krankheitshäufigkeit, Anzahl von Erkrankungen innerhalb einer Population
Mortalität	Sterblichkeit. Sterbe- bzw. Mortalitätsziffer: das Verhältnis der Anzahl der Sterbefälle zum Durchschnittsbestand der Population.
Myokardinfarkt	Ein Myokard- bzw. Herzinfarkt ist eine Zerstörung von Herzmuskelgewebe aufgrund einer Durchblutungsstörung, meist im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung. Im Gegensatz zum Angina pectoris-Anfall kommt es beim Herzinfarkt fast immer zum kompletten Verschluss eines oder mehrerer Herzkranzgefäße, am häufigsten durch Entstehung von Blutgerinnsel an einer arteriosklerotisch veränderten Engstelle.
Odds ratio	Vgl. Quotenverhältnis.
Osteoporose	Erkrankung des Skelettsystems mit Verlust bzw. Verminderung von Knochensubstanz und -struktur u. erhöhter Frakturanfälligkeit.
Periphere Arterienerkrankung	Periphere Arterienerkrankung; Synonyme: Arterielle Verschlusskrankheit (AVK); periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist eine chronische oder akute Verschlusskrankheit der peripheren Arterien in den Beinen. Ursache ist meistens Arteriosklerose.
Perkutane transluminale Koronarangiographie (PTCA)	Aufdehnung eines Herzkranzgefäßes von innen ohne offene Operation.
Placebo	Verabreichung ohne Wirkstoff
Plaque-Bildung	Ist die durch eine krankhafte Strukturveränderung hervorgerufene Funktionsweise des Endothels (Innenschicht von Blutgefäßen) gestört, können Entzündungszellen und Blutfette (Lipide), die sonst mit dem Blutstrom weitertransportiert würden, an den Blutgefäßwänden haften bleiben, sich dort sammeln und mit der Zeit Lipid- bzw. Zell-Konglomerate, die sog. Plaques, bilden. Das Blutgefäß verengt sich dadurch, sodass das sauerstoffhaltige Blut nicht mehr in der gewohnten Menge im Organismus zirkulieren kann und es zu Sauerstoffmangel im Gewebe kommt. Ein Plaque besteht aus mehreren Komponenten, wie Fettkern („lipid core“), fibröse Kappe („fibrous cap“), Kalkablagerungen und Thrombus.
Plaque	Die durch Arteriosklerose hervorgerufenen Ablagerungen an den Blutgefäßwänden, die so genannten Plaques, bilden sich vor allem aus Blutfetten. Ausgangspunkt der Plaquebildung sind meist leichtere Veränderungen der Innenhaut des Blutgefäßes, dem Endothel, die in erster Linie durch Risikofaktoren wie hohe Blutfettwerte oder Rauchen gefördert werden.
Pleiotrope Effekte	Der Ausdruck Pleiotropie entstammt ursprünglich der Genetik und bezeichnet die gleichzeitige Beeinflussung und Ausprägung mehrerer bis vieler Merkmale durch ein Gen. Der Begriff wurde später für die „unerklärlichen“ Effekte der Statintherapie adaptiert.

Power	Die Power einer Studie beantwortet die Frage: Wenn die wahre Risikodifferenz (relatives Risiko) ein Wert $x$ ist, wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit eines statistisch signifikanten Ergebnisses bei einer Studie mit einer bestimmten Stichprobengröße?
Prävalenz	Anzahl der Erkrankungsfälle einer bestimmten Erkrankung bzw. Häufigkeit eines bestimmten Merkmals zu einem bestimmten Zeitpunkt (Punktprävalenz) oder innerhalb einer bestimmten Zeitperiode (Periodenprävalenz).
Primärer Endpunkt	Der primäre Endpunkt ist jenes Krankheitsereignis, zu dem in einer Studie aufgrund ihres Designs („Power“ s. d.) die verlässlichsten Aussagen getroffen werden können. Sekundäre Endpunkte können zusätzlich untersucht werden.
Primärprävention koronarer Herzerkrankungen	Nach diversen Studien - z. B. Framingham - wurden Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Fettsucht, Rauchen und sitzende Lebensweise identifiziert, die eine koronare Herzerkrankungen bewirken. Durch Veränderungen der Risikofaktoren kann die Wahrscheinlichkeit, dass ein asymptomatisches Individuum eine koronare Herzerkrankung entwickelt, verringert werden.
p-Wert	Der p-Wert gibt für verschiedene statistische Tests jeweils die Wahrscheinlichkeit an, mit der die getroffene Hypothese zutrifft, vgl. „signifikant.“
Qualitätsbereinigte Lebensjahre (QALY)	Für Wirtschaftlichkeitsuntersuchung zur Beschreibung der quantitativen Dimension der Lebensqualität. Dabei wird die Lebensqualität in eine Skala zwischen 1 (= optimale Lebensqualität) und 0 (= geringste Lebensqualität, z. B. Tod) eingereiht.
Quotenverhältnis (auch Chancenverhältnis) (englisch: odds ratio)	Anteil der Studienteilnehmer mit Krankheitsereignis in der Behandlungsgruppe an der Anzahl der Studienteilnehmer ohne Krankheitsereignis in der Behandlungsgruppe dividiert durch den Anteil der Studienteilnehmer mit Krankheitsereignis in der Kontrollgruppe an der Anzahl der Studienteilnehmer ohne Krankheitsereignis in der Kontrollgruppe.
Rate Ratio	Vgl. relatives Risiko.
Regressionsstudien	Studien die die Regression, das heißt, den Rückgang von bestimmten Ereignissen, untersuchen.
Relative Risikoreduktion (RRR)	Reduktion des relativen Risikos (s. d.). Beispiel: Bei einem relativen Risiko von 0,6 ist die RRR 40 %.
Relatives Risiko (RR)	Verhältnis zwischen dem Risiko eines Ereignisses in der Behandlungsgruppe (Studienteilnehmer mit dem untersuchten Krankheitsereignis dividiert durch die Gesamtanzahl der Teilnehmer in der Behandlungsgruppe) und dem Risiko eines Ereignisses in der Kontrollgruppe (Studienteilnehmer mit dem untersuchten Krankheitsereignis dividiert durch die Gesamtanzahl der Teilnehmer in der Kontrollgruppe). Das Ergebnis ist 1 bei gleich hohem Risiko, unter 1 bei geringerem Risiko in der Behandlungsgruppe (vorbehaltlich der statistischen Signifikanz, s. d.) und über 1 bei höherem Risiko in der Behandlungsgruppe (vorbehaltlich der statistischen Signifikanz).
Revaskularisation	S. koronares Ereignis.

Sekundärprävention koronarer Herzerkrankungen	Die Verringerung der Wahrscheinlichkeit von wiederholten akuten Ereignissen wie Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod bei symptomatischen Individuen.
Sklerose	Unter Sklerose versteht man eine Verhärtung von Organen (zum Beispiel den Blutgefäßen) oder Gewebe durch eine Vermehrung des Bindegewebes. Die Sklerose ist also keine eigenständige Krankheit, sondern die Beschreibung einer Reaktion, der eine andere Ursachen zu Grunde liegt.
Standardabweichung	Maß für die Streuung der Werte. Das Quadrat der Standardabweichung (die Varianz) ist die durchschnittliche quadratische Abweichung der Einzelwerte vom Mittelwert.
Statine	Als Statin wird im allgemeinen medizinischen Sprachgebrauch ein Medikament bezeichnet, das der pharmakologischen Substanzklasse der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitoren, (HMG-CoA-Reduktase) angehört. Statine wurden bislang hauptsächlich bei Fettstoffwechselstörungen als Cholesterinsenker eingesetzt. Von allen Medikamenten, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, weisen sie die höchste Potenz auf. Statine sind auch unter dem Begriff CSE-Hemmer (Cholesterinsyntheseenzymhemmer) bekannt. (s. a. Cholesterin).
Tagesdosen	Angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen. Die Tagesdosis dient als unabhängige Vergleichsgröße z. B. für den Verbrauch von Arzneimitteln.
Thrombose	Die Thrombose ist eine Gefäßerkrankung, bei der ein Gefäß durch einen Thrombus (Blutgerinnsel) verstopft wird.
Thrombus	Durch Blutgerinnung in Gefäßen oder an der Herzwand intravital entstandenes Blutgerinnsel.
Titration	Bedeutet im Zusammenhang mit der Verabreichung von Medikamenten eine individuell angepasste, variierende Dosierung bis ein vorher definierter Endpunkt (zum Beispiel ein bestimmter Low-Density-Lipoproteins-Cholesterinspiegel) erreicht wird.
transient	vorübergehend
Transitorische ischämische Attacke (TIA)	Begriff für eine abgeschwächte Form des Schlaganfalls, also eine nur vorübergehende regionale Minderdurchblutung von Hirnregionen. Sie bildet sich innerhalb von 24 Stunden zurück; kann Vorbote eines „echten“ Schlaganfalls sein.
Triglyzeride	Glyzeride, die aus drei an Glycerin gebundenen Fettsäuren bestehen; exogene Triglyzeride werden mit der Nahrung aufgenommen; endogene Triglyzeride werden vor allem in Leber, Niere und Herzmuskel aus L-Glycerin-3-Phosphat über Phosphatidsäure und Diglyzerid synthetisiert. Der Transport im Blut erfolgt in Lipoproteinen, vor allem Chylomikronen und Very-Low-Density-Lipoproteins (VLDL).
vaskulär	Die Blutgefäße betreffend.
Very-Low-Density-Lipoproteins (VLDL)	Abkürzung Lipoproteine sehr niedrigerer Dichte. Werden in der Leber gebildet und bestehen zu 85 bis 90 % aus Lipiden, zu 10 bis 15 % aus Proteinen. Funktion: Transport der endogenen Triglyzeride.
zerebrovaskulär	Die Gehirngefäße betreffend.

## 6.8 Danksagung

Verschiedene Personen haben das Autorenteam bei der Erstellung dieses HTA-Berichts unterstützt:

Herr Dr. Alric Rüter, Herr Dr. Eckart Borchering, Frau Sigrid Droste, Frau Dr. Hildegard Bossmann, Frau Dr. Elisabeth Giesenhausen und Frau Dr. Britta Göhlen, sowie Frau Swetlana Frei und Frau Karin Gliniecki haben als Mitarbeiter der DAHTA Hinweise zur Berichtsstruktur geliefert und bei der Literatursuche und -bestellung geholfen.

Wertvolle Hinweise haben auch Herr Dr. Helmut Schiel und der mittlerweile leider verstorbene Herr Univ. Prof. Dr. Rainer Amann (Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie, Karl-Franzens-Universität-Graz) geliefert.

Frau Mag. Katja Antony, Herr Mag. Martin Busch, Frau Mag. Claudia Habl, Herr DDr. Dieter Genser, Frau Sonja Kamper, Frau Dr. Karin Kopp sowie Frau Romana Landauer vom ÖBIG unterstützten das Autorenteam tatkräftig bei der Erstellung des Berichts.

## 7 Literaturverzeichnis

### 7.1 Verwendete Literatur

#### 7.1.1 Allgemein

1. Backer, GD; Ambrosioni, E; Borch-Johnsen, K et al: **European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice**. In: European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 10 (2003). Nr. 1, S. 1-78.
2. Drummond, M; O'Brien, B; Stoddart, G; Torrance, G: **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Second Edition**. In: Oxford Medical Publications (1997).
3. Expert Panel: **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report**. In: National Institutes of Health Publication 02-5215 (2002).
4. Kübler, W; Gohlke, H; Mathes, P et al: **Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Aktuelle Fassung vom 25.3.2003**. In: Z Kardiol 92 (2003). Nr. 6, S. 522-524.
5. Statistisches Bundesamt: **Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung 2004**. <http://www.gbe-bund.de> (Juni 2004)

#### 7.1.2 Ökonomie

6. Avorn, J; Benner, J; Ford, I; Ganz, DA; Gaw, A; Glynn, RJ; Jackson, J; Lagaay, AM; Schneeweiss, S; Walley, T; Wang, PS: **Measuring the cost-effectiveness of lipid-lowering drugs in the elderly: the outcomes research and economic analysis components of the PROSPER trial**. In: Controlled clinical trials 23 (2002). Nr. 6, S. 757-773.
7. Cook, JR; Drummond, M; Glick, H et al: **Assessing the appropriateness of combining economic data from multinational clinical trials**. In: Statistics in Medicine 22 (2003). S. 1955-1976.
8. Drummond, M; O'Brien, B; Stoddart, G; Torrance, G: **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Second Edition**. In: Oxford Medical Publication (1997).
9. Earnshaw, SR; Richter, A; Sorensen, SW; Hoerger, TJ; Hicks, KA; Engelgau, M; Thompson, T; Narayan, KMV; Williamson, DE; Gregg, E; Zhang, P: **Optimal allocation of resources across four interventions for type 2 diabetes**. In: Medical Decision Making 22 (2002). Nr. N5,S, S. S80-S91.
10. Feher, MD; Langley-Hawthorne, CE; Byrne, CD: **Cost-outcome benefits of fibrate therapy in type 2 diabetes**. In: British Journal of Diabetes and Vascular Disease 3 (2003). Nr. 2, S. 124-130.
11. Gilmer, T; O'Connor, PJ: **Cost effectiveness of diabetes mellitus management programs: A health plan perspective**. In: Disease Management and Health Outcomes 11 (2003). Nr. 7, S. 439-453.
12. Gotto, AM; Boccuzzi, SJ; Cook, JR: **Effect of lovastatin on cardiovascular resource utilization and costs in the Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS / TexCAPS)**. In: American Journal of Cardiology 86 (2000). Nr. 1, S. 1176-1181.
13. Grieve, R; Hutton, J; Green, C: **Selecting methods for the prediction of future events in cost-effectiveness models: a decision-framework and example from the cardiovascular field**. In: Health Policy 64 (2003). Nr. N3, S. 311-324.
14. Jönsson, B: **Economics of drug treatment: For which patients is it costeffective to lower cholesterol?** In: Lancet 358 (2001). Nr. 9289, S. 1251-1256.

15. Jönsson, B; Cook, JR; Pedersen, TR: **The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: results from the 4S trial.** In: Diabetologia 42 (1999). S. 1293-1301.
16. Lim, SS; Vos, T; Peeters, A; Liew, D; McNeil, JJ: **Cost-effectiveness of prescribing statins according to pharmaceutical benefits scheme criteria.** In: The Medical journal of Australia 175 (2001). Nr. 9, S. 459-464.
17. Lipsy, RJ: **Effective management of patients with dyslipidemia.** In: American Journal of Managed Care 9 (2003). Nr. 2, S. S39-S58.
18. Malhotra, HS; Goa, KL: **Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia.** In: Drugs 61 (2001). Nr. 12, S. 1835-1881.
19. Marang-van de Mheen, PJ; ten Asbroek, AHA; Bonneux, L et al: **Cost-effectiveness of a family and DNA based screening programme on familial hypercholesterolaemia in The Netherlands.** In: European Heart Journal 23 (2002). S. 1922-1930.
20. Marks, D; Thorogood, M; Andrew, H et al: **Comparing costs and benefits over a 10 year period of strategies for familial hypercholesterolaemia screening.** In: Journal of Public Health Medicine 25 (2003). Nr. 1, S. 47-52.
21. Marshall, T; Rouse, A: **Resource implications and health benefits of primary prevention strategies for cardiovascular disease in people aged 30 to 74: Mathematical modelling study.** In: British Medical Journal 325 (2002). Nr. 7357, S. 197-199.
22. McMurray, J: **The health economics of the treatment of hyperlipidemia and hypertension.** In: American journal of hypertension: Journal of the American Society of Hypertension 12 (1999). Nr. 10 Pt 2, S. 99S-104S.
23. Mitka, M: **Expanding Statin Use to Help More at-Risk Patients Is Causing Financial Heartburn.** In: Journal of the American Medical Association 290 (2005). Nr. 17, S. 2243-2245.
24. Murray, CJL; Lauer, JA; Hutubessy, RCW; Niessen, L; Tomijima, N; Rodgers, A; Lawes, CMM; Evans, DB: **Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: A global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk.** In: Lancet 361 (2001). Nr. 9359, S. 717-725.
25. Norinder, A; Persson, U; Nilsson, P; Nilsson, JA; Hedblad, B; Berglund, G: **Costs for screening, intervention and hospital treatment generated by the Malmo Preventive Project: a large-scale community screening programme.** In: Journal of Internal Medicine 251 (2002). Nr. N1, S. 44-52.
26. Paul, DP; Bitziadis, AA: **Cost-effectiveness analysis in the real world: The case of statins.** In: Clinical Research and Regulatory Affairs 19 (2002). Nr. N4, S. 381-396.
27. Probstfield, JL: **How cost-effective are new preventive strategies for cardiovascular disease?** In: American Journal of Cardiology 91 (2003). Nr. 10A, S. 22G-27G.
28. Reckless, JP: **Cost-effectiveness of statins.** In: Current opinion in lipidology 11 (2000). Nr. 4, S. 351-356.
29. Rumboldt, Z; Rumboldt, M: **Pharmacoeconomics of the statin drugs.** In: Periodicum Biologorum 104 (2002). Nr. 1, S. 107-112.
30. Statisches Bundesamt; Robert Koch-Institut: **Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung 2004:** <http://www.gbe-bund.de> (2004).
31. Stott, P: **Quality driven management of tablet-treated type 2 diabetes - Potential increases in GP practice prescribing costs.** In: British Journal of Diabetes and Vascular Disease 3 (2003). Nr. 1, S. 64-68.
32. Sullivan, SD; Cziraky, MJ: **Economics of lipid lowering: Focus on statins.** In: Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 26 (2001). Nr. 4, S. 208-216.
33. Walley, T; Folino-Gall, P; Schwabe, U; van Ganse, EobotEg: **Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases.** In: British Medical Journal 328 (2004). S. 385-386.
34. Wendland, G; Klever-Deichert, G; Lauterbach, K: **Kosten-Effektivität der KHK-Prävention.** In: Zeitschrift für Kardiologie 91 Suppl 2 (2002). S. 49-60.

35. Windler, E: **Gesundheitsökonomie der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen.** In: Herz 25 (2000). Nr. 5, S. 476-486.

### 7.1.3 Medizin

36. O. N.: **Do lipid-lowering drugs cause erectile dysfunction: a systematic review.** In: Family Practice 19 (2002). Nr. 1, S. 95-98
37. O. N.: **Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: an overview of randomized trials.** In: Journal of the American Medical Association 268 (1997). Nr.4
38. O. N.: **Design and Baseline Characteristics of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study.** In: Cerebrovascular Diseases - Official Journal of the European Stroke Council 16. Nr. 4, S. 389-395.
39. O. N.: **Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease.** In: Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) 2 (2000). CD001561
40. O. N.: **Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels.** In: New England Journal of Medicine (USA) 339 (1998). Nr. 5, S. 1349-1357.
41. MRC/BHF, HPSCG: **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.** In: European Heart Journal 20 (1999). Nr. 10, S. 725-741.
42. Abramson, J: **Comments on the MRC/BHF Heart Protection Study.** In: Lancet 362 (2003). Nr. 9385, S. 745-746.
43. Amarenco, P; Lavallée, P; Touboul, PJ: **Statins and stroke prevention.** In: Cerebrovascular Diseases 17 (2004). SUPPL. 1, S. 81-88.
44. Ammerman, AS; Keyserling, TC; Atwood, JR; Hosking, JD; Zayed, H; Krasny, C: **A randomized controlled trial of a public health nurse directed treatment program for rural patients with high blood cholesterol.** In: Preventive Medicine 36 (2003). Nr. N3, S. 340-351.
45. Amsterdam, EA: **Lower is better: The heart protection study.** In: Preventive Cardiology 5 (2002). Nr. 4, S. 166-167.
46. Auer, J; Berent, R; Eber, B: **Lessons learned from statin trials.** In: Clinical Cardiology 24 (2001). Nr. 4, S. 277-280.
47. Auer, J; Berent, R; Weber, T; Eber, B: **Clinical significance of pleiotropic effects of statins: Lipid reduction and beyond.** In: Current Medicinal Chemistry 9 (2002). Nr. 20, S. 1831-1850.
48. Baberg, HT; Yazar, A; Brechmann, T; Grewe, P; Kugler, J; De, Z; Bojara, W; Lawo, T; Mügge, A: **Versorgungsqualität im medikamentösen und präventiven Bereich bei Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit.** In: Medizinische Klinik 99 (2004). Nr. 1, S. 1-6.
49. Backer, GD; Ambrosioni, E; Borch-Johnsen, K: **European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.** In: European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 10 (2003). Nr. 1, S. 1-78.
50. Backes, JM; Howard, PA; Moriarty, PM: **Role of C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease.** In: Annals of Pharmacotherapy 38 (2004). Nr. 1, S. 110-118.
51. Barthel, HR: **Statine als neue Therapiemöglichkeit der Osteoporose? -Wunschdenken im Kontrast zur Datenlage.** In: Deutsche medizinische Wochenschrift 126 (2001). Nr. 42, S. 1189-1190.
52. Bermudez, EA; Ridker, PM: **C-reactive protein, statins, and the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease.** In: Preventive Cardiology 5 (2002). Nr. 1, S. 42-46.
53. Betteridge, J: **Dyslipidaemia and diabetes - The clinical realities.** In: British Journal of Cardiology 11 (2004), S. S11-S15.

54. Biskobing, DM: **Novel therapies for osteoporosis**. In: Expert Opinion on Investigational Drugs 12 (2003). Nr. 4, S. 611-621.
55. Bjerre, LM; LeLorier, J: **Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials**. In: American Journal of Medicine 110 (2001). Nr. N9, S. 716-723.
56. Blake, GJ; Ridker, PM: **Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction**. In: Journal of internal medicine 252 (2002). Nr. 4, S. 283-294.
57. Blauw, GJ; Lagaay, AM; Westendorp, RGJ; Fey, RE: **Statins for prevention of stroke (multiple letters) [2]**. In: Lancet 352 (1911). Nr. 9122, S. 144-145.
58. Bodlaj, G: **Statine in der Prävention des ischämischen zerebralen Insults**. In: Journal für Kardiologie 9 (2002). Nr. 7-8, S. 325-327.
59. Bonetti, PO; Lerman, LO; Napoli, C; Lerman, A: **Statin effects beyond lipid lowering - Are they clinically relevant?** In: European heart journal 24 (2003). Nr. 3, S. 225-248.
60. Borghi, C: **Interactions between hypercholesterolemia and hypertension: Implications for therapy**. In: Current Opinion in Nephrology and Hypertension 11 (2002). Nr. 5, S. 489-496.
61. Bucher, HC; Griffith, LE; Guyatt, GH: **Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions**. In: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 19 (1999). Nr. 2, S. 187-195.
62. Buckley, BM: **Lipids and stroke**. In: British Journal of Diabetes and Vascular Disease 3 (2003). Nr. 3, S. 170-176.
63. Burrill, P: **Implications of the Heart Protection Study**. In: Pharmacy in Practice 12 (2002). Nr. 9, S. 351-354.
64. Burton, JR; Teo, KK; Buller, CE; Plante, S; Catellier, D; Tymchak, W; Taylor, D; Dzavik, V; Montague, TJ: **Effects of long term cholesterol lowering on coronary atherosclerosis in patient risk factor subgroups: The Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT)**. In: Canadian Journal of Cardiology 19 (2003). Nr. N5, S. 487-491.
65. Chan, KA; Andrade, SE; Boles, M; Buist, DS; Chase, GA; Donahue, JG; Goodman, MJ; Gurwitz, JH; LaCroix, AZ; Platt, R: **Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women**. In: Lancet 355 (2000). Nr. 9222, S. 2185-2188.
66. Cheng, A; Braunstein, JB; Dennison, C; Nass, C; Blumenthal, RS: **Reducing global risk for cardiovascular disease: Using lifestyle changes and pharmacotherapy**. In: Clinical Cardiology 25 (2002). Nr. 5, S. 205-212.
67. Clark, LT: **Treating dyslipidemia with statins: the risk-benefit profile**. In: American Heart Journal 145 (2003). Nr. 3, S. 387-396.
68. Collins, R; Armitage, J: **High-risk elderly patients PROSPER from cholesterol-lowering therapy**. In: Lancet 360 (2002). Nr. 9346, S. 1618-1619.
69. Collins, R; MacMahon, S: **Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: Clinical Trials**. In: Lancet 357 (2003). Nr. 9253, S. 373-380.
70. Crespin, SR: **What does the future hold for diabetic dyslipidaemia?** In: Acta Diabetologica 38 Suppl 1 (2001). S. S21-S26.
71. Davidson, MH: **A look to the future: New treatment guidelines and a perspective on statins**. In: American Journal of Medicine 112 (2003). Nr. 8, S. 34S-41S.
72. Devroey, D; Ginst, LV; Ravnskov, U; Killestein, J; Sever, PS; Dahlöf, B; Poulter, N; Wedel, H; Trewby, P; Drummond, GA: **ASCOT-LLA: Questions about the benefits of atorvastatin [3] (multiple letters)**. In: Lancet 361 (1907). Nr. 9373, S. 1985-1988.
73. Devroey, D; Velkeniers, B; Betz, W; Kartounian, J: **The prevalence of low levels of high-density lipoprotein cholesterol among patients treated with lipid-lowering drugs**. In: British Journal of Cardiology 11 (2004). Nr. 1, S. 50-55.
74. Doggrell, SA: **Statins in the 21st century: end of the simple story?** In: Expert Opinion on Investigational Drugs 10 (2001). Nr. 9, S. 1755-1766.

75. Downs, JR; Clearfield, M; Tyroler, HA; Whitney, EJ; Kruyer, W; Langendorfer, A; Zagrebelsky, V; Weis, S; Shapiro, DR; Beere, PA; Gotto, AM: **Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS / TEXCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin.** In: American Journal of Cardiology 87 (2001). Nr. 9, S. 1074-1079.
76. Duriez, P: **Current practice in the treatment of hyperlipidaemias.** In: Expert Opinion on Pharmacotherapy 2 (2001). Nr. 11, S. 1777-1794.
77. Duvall, WL; Blazing, MA; Saxena, S; Guyton, JR: **Targeting cardiovascular risk associated with both low density and high density lipoproteins using statin-niacin combination therapy.** In: Journal of Cardiovascular Risk 9 (2002). Nr. 6, S. 339-347.
78. Ebrahim, S; Davey Mith, G: **Multiple Risk Factor Interventions for Primary Prevention of Coronary Heart Disease.** In: The Cochrane Library 2004). Nr. 2, S. 1-20.
79. Endres, M; Masuhr, F: **Ist Cholesterin ein Risikofaktor für den Schlag-Anfall?** In: Aktuelle Neurologie 29 (2002). Nr. 5, S. 247-253.
80. Expert Panel: **Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, an Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report.** In: National Institutes of Health Publication (2002).
81. Farnier, M: **Combination therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor and a fibric acid derivative: A critical review of potential benefits and drawbacks.** In: American Journal of Cardiovascular Drugs 3 (2003). Nr. 3, S. 169-178.
82. Feher, MD: **Lipid lowering to delay the progression of coronary artery disease.** In: Heart 89 (2003). Nr. No. 4, S. 451-458.
83. Fires, R; Böhm, M: **Vom Risikofaktor zur symptomatischen koronaren Herzkrankheit.** In: Medizinische Klinik 98 (2003). Nr. 4, S. 218-225.
84. Fisher, M: **Diabetes and atherogenesis.** In: Heart 90 (2004). Nr. 3, S. 336-340.
85. Fonarow, GC; Watson, KE: **Effective strategies for long-term statin use.** In: American Journal of Cardiology 92 (2003). Nr. 1A, S. 27i-34i.
86. Foody, JAM: **Preventive cardiology.** In: Current Opinion in Cardiology 14 (1999). Nr. 5, S. 382-391.
87. Ford, I; Norrie, J: **The role of covariates in estimating treatment effects and risk in long-term clinical trials.** In: Statistics in Medicine 21 (2002). Nr. 19, S. 2899-2908.
88. Frolkis, JP; Pearce, GL; Nambi, V; Minor, S; Sprecher, DL: **Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice.** In: American Journal of Medicine 113 (2002). Nr. N8, S. 625-629.
89. Fruchart, JC; Duriez, P: **HDL and triglyceride as therapeutic targets.** In: Current Opinion in Lipidology 13 (2002). Nr. 6, S. 605-616.
90. Gadsby, R: **Diabetic dyslipidaemia - The case for using statins.** In: British Journal of Diabetes and Vascular Disease 3 (2003). Nr. 6, S. 402-407.
91. Game, F: **The heart protection study and diabetes.** In: Diabetic Medicine 20 (2003). Nr. S1, S. 5-7.
92. Girman, CJ; Rhodes, T; Mercuri, M; Pyörälä, K; Kjekshus, J; Pedersen, TR; Beere, PA; Gotto, AM; Clearfield, M: **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).** In: American Journal of Cardiology 93 (2004). Nr. 2, S. 136-141.
93. Gotto, AM: **Lipid management in diabetic patients: lessons from prevention trials.** In: American Journal of Medicine 112 Suppl 8A (2002). S. 19S-26S.
94. Gotto, AM, Jr.: **Lipid-lowering therapy for the primary prevention of coronary heart disease.** In: Journal of the American College of Cardiology 33 (1999). Nr. 7, S. 2078-2082.

95. Gotto, AM, Jr.; Kuller, LH: **Eligibility for lipid-lowering drug therapy in primary prevention: how do the Adult Treatment Panel II and Adult Treatment Panel III Guidelines compare?** In: *Circulation* 105 (2002). Nr. 2, S. 136-139.
96. Green, ML: **Management of dyslipidemias in the age of statins.** In: *Primary Care - Clinics in Office Practice* 30 (2003). Nr. 4, S. 641-669.
97. 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.** In: *European Journal of Medical Research* 9 (2004). Nr. N1, S. 1-17.
98. Hankey, GJ: **Role of lipid-modifying therapy in the prevention of initial and recurrent stroke.** In: *Current Opinion in Lipidology* 13 (2002). Nr. 6, S. 645-651.
99. Havranek, EP: **Primary prevention of CHD: Nine ways to reduce risk.** In: *American Family Physician* 59 (1999). Nr. 6, S. 1455-1463.
100. Hecht, HS; Harman, SM: **Comparison of effectiveness of statin monotherapy versus statin and niacin combination therapy in primary prevention and effects on calcified plaque burden.** In: *American Journal of Cardiology* 91 (2003). Nr. 3, S. 348-351.
101. Hobbs, FDR; Erhardt, L: **Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey.** In: *Family Practice* 19 (2002). Nr. N6, S. 596-604.
102. Hooper, L; Summerbell, CD; Higgins, JPT; Thompson, RL; Capps, NE; Smith, GD; Riemersma, RA; Ebrahim, S: **Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: Systematic review.** In: *British Medical Journal* 322 (2001). Nr. 7289, S. 757-763.
103. Huang, ES; Meigs, JB; Singer, DE: **The effect of interventions to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus.** In: *American Journal of Medicine* 111 (2001). Nr. No. 8, S. 633-642.
104. Ichihara, A; Hayashi, M; Ryuzaki, M; Handa, M; Furukawa, T; Saruta, T: **Fluvastatin prevents development of arterial stiffness in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus.** In: *Nephrology, Dialysis, Transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 17 (2002). Nr. 8, S. 1513-1517.
105. Igel, M; Sudhop, T; von Bergemann, K: **Peiotrophe Effekte von Statinen (3-Hydroxy-3-Methylglueryl-Coenzym A-Reduktasehemmer).** In: *Arzneimittel-Forschung / Drug Research* 53 (2003). Nr. 8, S. 545-553.
106. Irons, BK; Snella, KA; McCall, K; MacLaughlin, EJ; Villarreal, M: **Update on the management of dyslipidemia.** In: *American Journal of Health-System Pharmacy*: 59 (2002). Nr. 17, S. 1615-1625.
107. Jenkins, DJA; Kendall, CWC; Marchie, A; Faulkner, DA; Wong, JMW; de Souza, R; Emam, A; Parker, TL; Vidgen, E; Lapsley, KG; Trautwein, EA; Josse, RG; Leiter, LA; Connelly, PW: **Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein.** In: *Journal of the American Medical Association* 290 (2003). Nr. 4, S. 502-510.
108. Johansen, OE; Birkeland, KI: **Preventing macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus.** In: *American Journal of Cardiovascular Drugs* 3 (2003). Nr. 4, S. 283-297.
109. Katholi, RE; Deitrick, CL; Hardiek, KJ: **If LDL-C is the answer...what was the question? What do the data really show?** In: *Heart Disease* 3 (2001). Nr. 1, S. 2-13.
110. Kendall, MJ; Nuttall, SL: **The heart protection study: Statins for all those at risk?** In: *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 27 (2002). Nr. 1, S. 1-4.
111. Kreisberg, RA; Oberman, A: **Lipids and atherosclerosis: Lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies.** In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (2002). Nr. 2, S. 423-437.

112. Krone, W: **Cholesterinsenkung zur Prävention von Herzinfarkt und Schlaganfall? MRC / BHF Heart Protection Study.** In: Der Internist 44 (2003). Nr. 6, S. 753-754.
113. Kübler, W; Ssever, P; Dahlöf, B; Poulter, NR; Wedel, H; Beevers, G; Caulfield, M; Collins, R; Kjeldsen, S; Kristinsson, A; McInnes, GT; Mehlsen, J; Nieminen, M; O'Brian, E; Östergren, J: **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 (ASCOL-LLA): A multicentre randomised controlled trial.** In: Zeitschrift für Kardiologie 92 (2001). Nr. 7, S. 613
114. Kübler, W; Gohlke, H; Mathes, P; et al: **Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Aktuelle Fassung vom 25.3.2003.** In: Zeitschrift für Kardiologie 92 (2003). Nr. 6, S. 522-524.
115. L'Italien, G; Ford, I; Norrie, J; LaPuerta, P; Ehreth, J; Jackson, J; Shepherd, J: **The cardiovascular event reduction tool (CERT) - A simplified cardiac risk prediction model developed from the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS).** In: American Journal of Cardiology 85 (2000). Nr. 6, S. 720-724.
116. LaRosa, JH; LaRosa, JC: **Enhancing drug compliance in lipid-lowering treatment.** In: Archives of Family Medicine 9 (2000). Nr. 10, S. 1169-1175.
117. Lasek, R; Müller-Oerlinghausen, B: **Koronare Herzkrankheit. Arzneiverordnung in der Praxis. Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.** In: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2004. Nr. 1, S. 1-29.
118. Lemaitre, RN; Psaty, BM; Heckbert, SR; Kronmal, RA; Newman, AB; Burke, GL: **Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: Evidence from the cardiovascular health study.** In: Archives of Internal Medicine 162 (2002). Nr. 12, S. 1395-1400.
119. Leys, D; Deplanque, D; Lucas, C; Bordet, R: **Hypolipemic agents for stroke prevention.** In: Clinical and Experimental Hypertension 24 (2002). Nr. 7-8, S. 573-594.
120. Leys, D; Deplanque, D: **Statins and stroke.** In: Therapie 58 (2003). Nr. 1, S. 49-58.
121. Liao, JK: **Beyond lipid lowering: The role of statins in vascular protection.** In: International Journal of Cardiology 86 (2002). Nr. 1, S. 5-18.
122. Lousberg, TR; Denham, AM; Rasmussen, JR: **A comparison of clinical outcome studies among cholesterol-lowering agents.** In: The Annals of Pharmacotherapy 35 (2001). Nr. 12, S. 1599-1607.
123. Mathes, P: **Hyperlipidämie: Lipidsenkung und Effekte der Statine.** In: Zeitschrift für Kardiologie 91 Suppl 2 (2002). S. 25-29.
124. März, W; Wieland, H: **HMG-CoA reductase inhibition: anti-inflammatory effects beyond lipid lowering?** In: Herz 25 (2000). Nr. 2, S. 117-125.
125. McKenney, JM: **Potential nontraditional applications of statins.** In: The Annals of Pharmacotherapy 37 (2003). Nr. 7-8, S. 1063-1071.
126. Meade, T; Sleight, P; Collins, R; Armitage, J; Parish, S; Peto, R; Youngman, L; Buxton, M; De Bono, D ; Fuller, J; Keech, A; Mansfield, A; Pentecost, B; Simpson, D; Warlow, C; O'Toole, L: **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.** In: European Heart Journal 20 (1999). Nr. 10, S. 725-741.
127. Mehler, PS; Esler, A; Estacio, RO; MacKenzie, TD; Hiatt, WR; Schrier, RW: **Lack of improvement in the treatment of hyperlipidemia among patients with type 2 diabetes.** In: American Journal of Medicine 114 (2001). Nr. 5, S. 377-382.
128. Michikawa, M: **Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease?** In: Journal of Neuroscience Research 72 (2003). Nr. 2, S. 141-146.

129. Misra, A; Kumar, S; Vikram, NK; Kumar, A: **The role of lipids in the development of diabetic microvascular complications: Implications for therapy.** In: American Journal of Cardiovascular Drugs 3 (2003). Nr. 5, S. 325-338.
130. Moriarty, PM: **Using both "relative risk reduction" and "number needed to treat" in evaluating primary and secondary clinical trials of lipid reduction.** In: American Journal of Cardiology 87 (2001). Nr. N10, S. 1206
131. Mungall, MM; Gaw, A; Shepherd, J: **Statin therapy in the elderly: does it make good clinical and economic sense?** In: Drugs & Aging 20 (2003). Nr. 4, S. 263-275.
132. Müller-Wieland, D; Krone, W: **Prinzipien zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der klinischen Praxis.** In: Medizinische Klinik 98 (2003). Nr. 12, S. 739-743.
133. Nadar, S; Lim, HS; Beevers, DG; Lip, GYH: **Lipid lowering in hypertension and heart protection: Observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) and the Heart Protection Study.** In: Journal of Human Hypertension 16 (2001). Nr. 12, S. 815-817.
134. Nambi, V; Hoogwerf, BJ; Sprecher, DL: **A truly deadly quartet: Obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, and hyperinsulinemia.** In: Cleveland Clinic Journal of Medicine 69 (2001). Nr. 12, S. 985-989.
135. Nass, C; Blumenthal, RS: **Lipid management with HMG CoA reductase inhibitors in the elderly.** In: Annals of Long-Term Care 11 (2001). Nr. 6, S. 20-25.
136. Olson, KL; Bungard, TJ; Tsuyuki, RT: **Cholesterol risk management: A systematic examination of the gap from evidence to practice.** In: Pharmacotherapy 21 (2001). Nr. 7, S. 807-817.
137. Osende, JI; Ruiz-Ortega, M; Blanco-Colio, LM; Egido, J: **Statins to prevent cardiovascular events in hypertensive patients. The ASCOT-LLA study.** In: Nephrology Dialysis Transplantation 19 (2004). Nr. 3, S. 528-531.
138. Pasternak, RC: **The ALLHAT lipid lowering trial - Less is less.** In: Journal of the American Medical Association 288 (2002). Nr. 23, S. 3042-3044.
139. Pearson, T; Kopin, L: **Bridging the Treatment Gap: Improving Compliance with Lipid-Modifying Agents and Therapeutic Lifestyle Changes.** In: Preventive Cardiology 6 (2003). Nr. 4, S. 204-213.
140. Pierre-Paul, D; Gahtan, V: **Noncholesterol-lowering effects of statins.** In: Vascular and Endovascular Surgery 37 (2003). Nr. 5, S. 301-313.
141. Ramachandran, S; Croft, P; Neary, RH: **A prospective study in primary care in patients without vascular disease comparing levels of coronary risk factors in those recommended for lipid-lowering drugs based on either absolute risk or absolute risk reduction.** In: Preventive Cardiology 6 (2003). Nr. 1, S. 17-21.
142. Ransmayr, G: **Cholesterin und Statine beim Morbus Alzheimer.** In: Wiener medizinische Wochenschrift 153 (2003). Nr. 11-12, S. 258-259.
143. Riesen, WF; Darioli, R; Noll, G: **Lipid-lowering therapy: Strategies for improving compliance.** In: Current Medical Research and Opinion 20 (2004). Nr. 2, S. 165-173.
144. Rifai, N; Ridker, PM: **High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease.** In: Clinical Chemistry 47 (2001). Nr. 3, S. 403-411.
145. Rockwood, K; Darvesh, S: **The risk of dementia in relation to statins and other lipid lowering agents.** In: Neurological Research 25 (2003). Nr. 6, S. 601-604.
146. Rowland, Y; Yeo, WW: **Lipid lowering in patients with diabetes mellitus: What coronary heart disease risk threshold should be used?** In: Heart 87 (2002). Nr. 5, S. 423-427.
147. Ruland, S; Gorelick, PB: **Are cholesterol-lowering medications and antihypertensive agents preventing stroke in ways other than by controlling the risk factor?** In: Current Neurology and Neuroscience Reports 3 (2003). Nr. 1, S. 21-26.
148. Sacks, FM; et al: **The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Colesterol and Recurrent Events Trial investigars.** In: New England Journal of Medicine 335 (1996). S. 1001-1009.

149. Sacks, FM: **Clinical usefulness of HDL cholesterol as a target to lower risk of coronary heart disease: Summary of evidence and recommendations of an expert group.** In: British Journal of Cardiology 10 (2003). Nr. 4, S. 297-304.
150. Salam, AM: **Expanding indications of statins; implications of the Heart Protection Study.** In: Expert Opinion on Investigational Drugs 12 (2001). Nr. 3, S. 509-513.
151. Samarasinghe, YP; Morgan, H; Ball, G; Feher, MD: **Tolerability and the success of lipid-lowering therapy.** In: British Journal of Cardiology 9 (2002). Nr. 9, S. 517-518.
152. Sandercock, P: **Statins for stroke prevention?** In: Lancet 357 (2001). Nr. 9268, S. 1548-1549.
153. Savoie, I; Kazanjian, A: **Utilization of lipid-lowering drugs in men and women. a reflection of the research evidence?** In: Journal of Clinical Epidemiology 55 (2002). Nr. 1, S. 95-101.
154. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: **Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).** In: Lancet 344 (1994). S. 1383-1389.
155. Schachter, M: **Lipid lowering drugs, inflammation and cardiovascular disease.** In: British Journal of Diabetes and Vascular Disease 3 (2003). Nr. 3, S. 178-182.
156. Schlienger, RG; Meier, CR: **HMG-CoA reductase inhibitors in osteoporosis: do they reduce the risk of fracture?** In: Drugs & Aging 20 (2003). Nr. 5, S. 321-336.
157. Schwandt, P: **The importance of reaching lipid targets: Statins and the prevention of atherosclerosis.** In: International Journal of Clinical Practice 57 (2003). Nr. 5, S. 396-404.
158. Sever, P; Poulter, N: **Hypertension trials - The current evidence base and forthcoming trials.** In: British Journal of Cardiology 9 (2002). Nr. 10, S. 640-644.
159. Shepherd, J: **The statin era in cardiovascular medicine: What's next?** In: Cardiovascular Reviews and Reports 22 (2001). Nr. 11, S. 639-648.
160. Shepherd, J: **Preventing the next event in the elderly: the PROSPER perspective.** In: Atherosclerosis. Supplements 4 (2003). Nr. 5, S. 17-22.
161. Shepherd, J: **Statins for primary prevention: Strategic options to save lives and money.** In: Journal of the Royal Society of Medicine 97 (2004). Nr. 2, S. 66-71.
162. Sparks, DL; Sabbagh, MN; Breitner, JCS; Hunsaker, III: **Is cholesterol a culprit in Alzheimer's disease?** In: International Psychogeriatrics 15 (2003). S. 153-159.
163. Stein, EA: **Identification and treatment of individuals at high risk of coronary heart disease.** In: American Journal of Medicine 112 Suppl 8A (2002). S. 3S-9S.
164. Taskinen, MR: **Controlling lipid levels in diabetes.** In: Acta Diabetologica 39 (2002), S. S29-S34.
165. Traynor, K: **Statin fails to meet expectations.** In: American journal of health-system pharmacy: Journal of the American Society of Health-System Pharmacists 60 (2003). Nr. 3, S. 233
166. Van Popele, NM; Grobee, DE; Bots, ML; Asmar, R; Topouchian, J; Reneman, RS; Hoeks, AP; van der Kuip, DA; Hofman, A; Witteman, JC: **Association between arterial stiffness and atherosclerosis: The Rotterdam Study.** In: Stroke 32 (2001). Nr. 2, S. 454-460.
167. Wald, NJ; Law, MR: **A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%.** In: British Medical Journal Association 326 (2003). Nr. 7404, S. 1419
168. Wasielewski, S: **West of Scotland coronary prevention study: Primärprävention mit Pravastatin.** In: Deutsche Apotheker Zeitung 138 Nr. 12, S. 46-47.
169. White, CW: **Benefit of aggressive lipid-lowering therapy: insights from the post coronary artery bypass graft study and other trials.** In: American Journal of Medicine 105 (1998). Nr. 1A, S. 63S-68S.
170. Wierzbicki, AS: **Statin therapy in people with diabetes and high-risk patients.** In: Hospital Medicine 64 (2003). Nr. 1, S. 16-19.

171. Wink, K: **Nutzen-Risiko-Relation der HMG-COA-Reduktase-Hemmer bei der Behandlung des Fettstoffwechsels in der Primär- und Sekundärprävention.** In: Internistische Praxis 42 (2002). Nr. 1, S. 139-144.
172. Yang, CC; Jick, SS; Testa, MA: **Discontinuation and switching of therapy after initiation of lipid-lowering drugs: the effects of comorbidities and patient characteristics.** In: British Journal of Clinical Pharmacology 56 (2003). Nr. N1, S. 84-91.

#### 7.1.4 Ethik

173. Kassianos, GC: **Ethical considerations in the treatment of hypercholesterolaemia.** In: British Journal of Cardiology 8 (2001). Nr. 11, S. 669 + 671-674.

## 7.2 Bewertete Literatur

### 7.2.1 Ökonomie

174. Blake, GJ; Ridker, PM; Kuntz, KM: **Potential cost-effectiveness of C-reactive protein screening followed by targeted statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease among patients without overt hyperlipidemia.** In: American Journal of Medicine 114 (2003). Nr. 6, S. 485-494.
175. Brown, AID; Garber, AM: **A Concise Review of the Cost-Effectiveness of Coronary Heart Disease Prevention.** In: Medical Clinics of North America 84 (2000). Nr. 1, S. 279-297.
176. Caro, JJ; Huybrechts, KF; Backer, GD; et al: **Are the WOSCOPS clinical and economic findings generalizable to other populations? a case study for Belgium.** In: Acta Cardiologica 55 (2000). Nr. 4, S. 239-246.
177. Ebrahim, S; Smith, GD; McCabe, C; Payne, N; Pickin, M; Sheldon, TA; Lampe, F; Sampson, F; Ward, S; Wannamethee, G: **What role for statins? A review and economic model.** In: Health Technol Assess 3 (1999). Nr. 19, S. 1-91.
178. Franco, O; Peeters, A; Looman, C; Bonneux, L: **Cost-effectiveness of Statins in Coronary Heart Disease.** In: Journal of Epidemiology and Community Health (2005). Nr. 59 S. 927-933
179. Hoerger, TJ; Sorensen, SW; Engelgau, M; et al: **Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes.** In: Journal of the American Medical Association 287 (2002). Nr. 19, S. 2542-2551.
180. Hout van B.A.; Simoons, ML: **Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors; whom to treat?** In: European Heart Journal 22 (2001). Nr. 9, S. 751-761.
181. Klose, G; Schwabe, U: **Lipidsenkende Mittel, Arzneiverordnungs-Report 2003 .** (2004).
182. Nink, K; Schröder, H: **Europas Märkte unter der Lupe. Cholesterinsenker im Vergleich.** In: Gesundheit und Gesellschaft 7 (2004). Nr. 2, S. 16-17.
183. Spaans, JN; Coyle, D; Fodor, G; Nair, R; Vaillancourt, R; Grover, SA; Coupal, L: **Application of the 1998 Canadian cholesterol guidelines to a military population: health benefits and cost effectiveness of improved cholesterol management.** In: The Canadian Journal of Cardiology 19 (2003). Nr. 7, S. 790-796.
184. Zhao, HL; Thomas, GN; Leung, WYS; Tomlinson, B; Hsieh, MH; Chan, P: **Statins in lipid-lowering therapy.** In: Acta Cardiologica Sinica 19 (2003). Nr. 1, S. 1-11.

### 7.2.2 Medizin

185. O. N.: **Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT).** In: Journal of the American Medical Association 288 (2002). Nr. 23, S. 2998-3007.
186. Barzilay, JI; Jones, CL; Davis, BR; Basile, JN; Goff, DC, Jr.; Ciocon, JO; Sweeney, ME; Randall, OS: **Baseline characteristics of the diabetic participants in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).** In: Diabetes Care 24 (2001). Nr. 4, S. 654-658.

187. Bauer, DC; Mundy, GR; Jamal, SA; Black, DM; Cauley, JA; Ensrud, KE; van, d; Pols, HA: **Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials.** In: Archives of Internal Medicine 164 (2004). Nr. 2, S. 146-152.
188. Byington, RP; Davis, BR; Plehn, JF; White, HD; Baker, J; Cobbe, SM; Shepherd, J: **Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project.** In: Circulation 103 (2001). Nr. 3, S. 387-392.
189. Corvol, JC; Bouzamondo, A; Sirol, M; Hulot, JS; Sanchez, P; Lechat, P: **Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials.** In: Archives of Internal Medicine 163 (2003). Nr. 6, S. 669-676.
190. Cushenberry, LM; Rodriguez, d; LeDuff, M: **Potential use of HMG-CoA reductase inhibitors for osteoporosis.** In: Annals of Pharmacotherapy 36 (2002). Nr. 4, S. 671-678.
191. Di Mascio, R; Marchioli, R; Tognoni, G: **Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials.** In: Cerebrovascular Diseases 10 (2000). Nr. 2, S. 85-92.
192. Dornbrook-Lavender, KA; Pieper, JA; Roth, MT: **Primary Prevention of Coronary Heart Disease in the Elderly.** In: Annals of Pharmacotherapy 37 (2003). Nr. 11, S. 1654-1663.
193. Downs, JR; Clearfield, M; Weis, S; Whitney, E; Shapiro, DR; Beere, PA; Langendorfer, A; Stein, EA; Kruyer, W; Gotto, AM, Jr.: **Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS / TexCAPS. Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study.** In: Journal of the American Medical Association 279 (1998). Nr. 20, S. 1615-1622.
194. Etminan, M; Gill, S; Samii, A: **The role of lipid-lowering drugs in cognitive function: a meta-analysis of observational studies.** In: Pharmacotherapy 23 (2003). Nr. 6, S. 726-730.
195. Hajjar, I; Schumpert, J; Hirth, V; Wieland, D; Eleazer, GP: **The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment.** In: The journals of Gerontology.Series A, Biological sciences and medical sciences 57 (2002). Nr. 7, S. M414-M418.
196. Heart Protection Study Collaborative Group: **MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial.** In: Lancet (North American Edition) 360 (2002). Nr. 9326, S. 7-22.
197. 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.** In: Lancet (North American Edition) 361 (2003). Nr. 9374, S. 2005-2016.
198. Jick, H; Zornberg, GL; Jick, SS; Seshadri, S; Drachman, DA: **Statins and the risk of dementia.** In: Lancet 356 (2000). Nr. 9242, S. 1627-1631.
199. Kulkarni, M; Reaven, PD: **Heart protection study: LDL lowering therapy and cardiovascular outcomes in patients with low cholesterol levels or diabetes.** In: Current Diabetes Reports 2 (2002). Nr. 3, S. 269-273.
200. Law, MR; Wald, NJ; Rudnicka, AR: **Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis.** In: British Medical Journal 326 (2003). Nr. 7404, S. 1423
201. Miller, LJ; Chacko, R: **The role of cholesterol and statins in Alzheimer's disease.** In: The Annals of Pharmacotherapy 38 (2004). Nr. 1, S. 91-98.
202. Papademetriou, V; Piller, LB; Ford, CE; Gordon, D; Hartney, TJ; Geraci, TS; Reisin, E; Sumner, BM; Wong, ND; Nwachuku, C; Narayan, P; Haywood, J; Habib, G: **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).** In: The Journal of Clinical Hypertension 5 (2003). Nr. 6, S. 377-384.

203. Pignone, M; Phillips, C; Mulrow, C: **Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials.** In: British Medical Journal 321 (2000). Nr. 7267, S. 983-986.
204. Pressel, S; Davis, BR; Louis, GT; Whelton, P; Adrogué, H; Egan, D; Farber, M; Payne, G; Probstfield, J; Ward, H: **Participant recruitment in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).** In: Controlled Clinical Trials 22 (2001). Nr. 6, S. 674-686.
205. Reid, IR; Hague, W; Emberson, J; Baker, J; Tonkin, A; Hunt, D; MacMahon, S; Sharpe, N: **Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease.** In: Lancet 357 (2001). Nr. 9255, S. 509-512.
206. Ross, SD; Allen, IE; Connelly, JE; Korenblat, BM; Smith, ME; Bishop, D; Luo, D: **Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis.** In: Archives of Internal Medicine 159 (1999). Nr. 15, S. 1793-1802.
207. Sacks, FM; Tonkin, AM; Shepherd, J; Braunwald, E; Cobbe, S; Hawkins, CM; Keech, A; Packard, C; Simes, J; Byington, R; Furberg, CD: **Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project.** In: Circulation 102 (2000). Nr. 16, S. 1893-1900.
208. Scott, HD; Laake, K: **Statins for the prevention of Alzheimer's disease.** In: The Cochrane Database of Systematic Reviews (electronic resource) 2001). Nr. 4, S. CD003160
209. Sever, PS; Dahlöf, B; Poulter, NR; Wedel, H; Beevers, G; Caulfield, M; Collins, R; Kjeldsen, SE; McInnes, GT; Mehlsen, J; Nieminen, M; O'Brien, E; Ostergren, J: **Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators.** In: Journal of Hypertension 19 (2001). Nr. 6, S. 1139-1147.
210. Sever, PS; Dahlöf, B; Poulter, NR; Wedel, H; Beevers, G; Caulfield, M; Collins, R; Kjeldsen, SE; Kristinsson, A; McInnes, GT; Mehlsen, J; Nieminen, M; O'Brien, E; Ostergren, J: **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.** In: Lancet 361 (2003). Nr. 9364, S. 1149-1158.
211. Shepherd, J; et al; The West of Scotland Coronary Prevention Study Group: **Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.** In: The New England Journal of Medicine 333 (1995). S. 1301-1307.
212. Shepherd, J; Blauw, GJ; Murphy, MB; Bollen, EL; Buckley, BM; Cobbe, SM; Ford, I; Gaw, A; Hyland, M; Jukema, JW; Kamper, AM; Macfarlane, PW; Meinders, AE; Norrie, J; Packard, CJ; Perry, IJ; Stott, DJ; Sweeney, BJ; Twomey, C; Westendorp, RG: **Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial.** In: Lancet 360 (2002). Nr. 9346, S. 1623-1630.
213. 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.** In: International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 41 (2003). Nr. 12, S. 567-577.
214. Warshafsky, S; Packard, D; Marks, SJ; Sachdeva, N; Terashita, DM; Kaufman, G; Sang, K; Deluca, AJ; Peterson, SJ; Frishman, WH: **Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke.** In: Journal of General Internal Medicine : official journal of the Society for Research and Education in Primary Care Internal Medicine 14 (1999). Nr. 12, S. 763-774.
215. Wolozin, B; Kellman, W; Ruosseau, P; Celesia, GG; Siegel, G: **Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors.** In: Archives of Neurology 57 (2000). Nr. 10, S. 1439-1443.
216. Zamrini, E; McGwin, G; Roseman, JM: **Association between statin use and Alzheimer's disease.** In: Neuroepidemiology 23 (2004). Nr. 1-2, S. 94-98.

## 7.3 Ausgeschlossene Literatur

### 7.3.1 Ökonomie

217. O. N.: **Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor therapy in the managed care era.** In: American Journal of Cardiology 78 (1996), Nr. 6A, S. 32-41
218. O. N.: **Cost-effectiveness of statin medications.**In: American Psychology 56 (2001), Nr. 4, S. 266-367
219. O. N.: **Prospective meta-analysis of cholesterol-lowering studies: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project and the Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration.** In: American Journal of Cardiology 76 (1995), Nr. 9, S. 122C-126C
220. O. N.: **The human and economic costs of undertreatment with statins (Review).** In: International Journal of Clinical Practice 56 (2002), Nr. 5, S. 357-368
221. O. N.: **An economic analysis of the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS).** In: Pharmacoeconomics 21 (2003) Suppl. 1, S. 13-23
222. O. N.: **Consider cost-effectiveness.** In: Pharmaceutical Journal 271(2003). Nr. 7278, S. 768
223. O. N.: **Cost-effectiveness of statins.** In: Hospital Practice 35 Nr. 7, S. 33
224. Beaudoin, D; Spaar, E; Lowenthal, SP; Chung, KC: **Increased National Cholesterol Education Program (NCEP) goal attainment: Outcome assessment of department of defense conversion to cerivastatin and simvastatin.** In: Disease Management and Health Outcomes 9 (2001). Nr. 12, S. 699-709.
225. Buller, N; Gillen, D; Casciano, R; Doyle, J; Wilson, K: **A pharmaco-economic evaluation of the Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study in the United Kingdom.** In: PharmacoEconomics 21 Suppl 1 (2003). S. 25-32.
226. Caro, J; Klittich, W; McGuire, A et al.: **The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin.** In: British Medical Journal 315 (1997). S. 1577-1582.
227. Caro, J; Klittich, W; McGuire, A; Ford, I; Norrie, J; Pettitt, D; McMurray, J; Shepherd, J: **The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin.** In: British Medical Journal (1997). S. 1577-1582.
228. Caro, JJ; Payne, K; Klittich, W; Getsios, D; Shepherd, J; Pettitt, D: **WOSCOPS trial results: weighing the benefits and costs of primary prevention with pravastatin in Canada. WOSCOPS Economic Analysis Committee: abstract; (nicht lieferbar).** In: Abstr Int Soc Technol Assess Health Care (2003). S. 46
229. Chung, KC; Pomerantz, K; Harrison, B; Elliott, WJ; Weir, DR: **Cost of cerivastatin in cost-effectiveness study [4] (multiple letters).** In: American Journal of Health-System Pharmacy 57 (2000). Nr. 18, S. 1712-1713.
230. Drummond, A; Kwok, S; Morgan, J; Durrington, PN: **Costs of aspirin and statins in general practice.** In: Quarterly Journal of Medicine. 95 (2002). Nr. 1, S. 23-26.
231. Ebrahim, S; Smith, GD; McCabe, C; Payne, N; Pickin, M; Sheldon, TA; Lampe, F; Sampson, F; Ward, S; Wannamethee, G: **What role for statins? A review and economic model.** In: Health Technology Assessment 3. Nr. 19, S. 1-91.
232. Freemantle, N; Barbour, R; Johnson, R; Marchment, M; Kennedy, A: **The use of statins: a case of misleading priorities?** In: British Medical Journal 315 (1997). S. 826-828.
233. Garber, AM: **Using cost-effectiveness analysis to target cholesterol reduction.** In: Annals of Internal Medicine 132 (2000). Nr. 10, S. 833
234. Goldmann, L; Weinstein, MC; Goldmann, PA; et al: **Cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease.** In: Journal of the American Medical Association 265 (1991). Nr. 9, S. 1145-1151.

235. Gotto, AM, Jr.: **Assessing the benefits of lipid-lowering therapy, (nicht lieferbar)**. In: American Journal of Cardiology 82 (1998). Nr. 6A, S. 2M-4M.
236. Grover, SA; Coupal, L; Paquet, S; Zowall, H: **Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in the secondary prevention of cardiovascular disease: forecasting the incremental benefits of preventing coronary and cerebrovascular events**. In: Archives of Internal Medicine 159 (1999). Nr. 6, S. 593-600.
237. Grover, SA; Coupal, L; Zowall, H; Dorais, M: **Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes : who should be treated?** In: Circulation 102 (2000). Nr. 7, S. 722-727.
238. Jönsson, B; Johannesson, M; Kjekshust, J: **Cost-effectiveness of cholesterol lowering: results from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)**. In: European Heart Journal 17 (1996). S. 1001-1007.
239. Kauffman, JM; Tsuyuki, RT; Bungard, T: **Do hypolipidemic drugs lower medical expenses?** In: Pharmacotherapy 21 (2001). Nr. 12, S. 1583-1586.
240. LaForest, JE; Algozzine, TW: **Effective use of statins within a state correctional system**. In: American Society of Health-System Pharmacists Midyear Clinical Meeting 36 (2001). Nr. Dec, S. P-21E.
241. Liew, D; McNeil, JJ; Peeters, A; Lim, SS; Vos, T: **Epidemiological modelling (including economic modelling) and its role in preventive drug therapy**. In: Medical Journal of Australia 177 (2002). Nr. 7, S. 364-367.
242. Maitland-van der Zee, A; Klungel, OH; Stricker, BHC; Veenstra, DL; Kastelein, JJP; Hofman, A; Witteman, JCM; Leufkens, HGM; van, D; de, B: **Pharmacoeconomic evaluation of testing for angiotensin-converting enzyme genotype before starting beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in men**. In: Pharmacogenetics 14 (2004). Nr. N1, S. 53-60.
243. Marshall, T: **Coronary heart disease prevention: insights from modelling incremental cost effectiveness**. In: British Medical Journal nicht lieferbar 327 (2003). Nr. 7426, S. 1264
244. Miller, JD; Russell, MW; Huse, DM; Hartz, SC: **Cost-effectiveness of cerivastatin in primary and secondary prevention of coronary heart disease**. In: American Society of Health-System Pharmacists Annual Meeting 57 (2000)., S. P-68.
245. Moriguchi, H; Goto, Y: **Cost-effectiveness of statins. Review**. In: Nippon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine 59 Suppl 3 (2001). S. 513-517.
246. Palmer, AJ; Sendi, PP: **New aspects in health economic studies of prevention and treatment of osteoporosis**. In: Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 1 (2001). Nr. 2, S. 198-204.
247. Paucillo, P; Mancini, M: **Treatment challenges in hypercholesterolemia review**. In: Cardiovascular Drugs and Therapy 12 (1998). S. 325-337.
248. Pearson, SA; Ross-Degnan, D; Payson, A; Soumerai, SB: **Changing medication use in managed care: A critical review of the available evidence**. In: American Journal of Managed Care 9 (2003). Nr. 11, S. 715-731.
249. Petty, DR: **Real cost of LDL reduction [1]**. In: Pharmaceutical Journal 266, Nr. 7148, S. 678-
250. Pharoah, P; Hollingworth, W: **Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre-existing coronary heart disease: life table method applied to health authority population**. In: British Medical Journal 312 (1996). S. 1443-1448.
251. Pharoah, P; Freemantle, N; Mason, J; Daro, JJ: **Economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin**. In: British Medical Journal 316 (1998). S. 1241
252. Pickin, DM; McCabe, CJ; Ramsay, LE; Payne, N; Haq, IU; Yeo, WW; Jackson, PR: **Cost-effectiveness of statin therapy: abstract**. "Nicht lieferbar" In: Abstr Int Soc Technol Assess Health Care. S. 47 (*nicht lieferbar*).
253. Plans-Rubió, P: **Cost-effectiveness of cardiovascular prevention programs in Spain**. In: International Journal of Technology Assessment in Health Care 14 (1998). Nr. 2, S. 320-330.

254. Raithatha, N; Smith, RD: **Paying for statins.** In: British Medical Journal 328 (2004). Nr. 7436, S. 400-402 (*nicht lieferbar*).
255. Reckless, JP: **Cost-effectiveness of statins.** In: Current Opinion in Lipidology 11 (2000). Nr. 4, S. 351-356.
256. Sheldon, T; Sharp, F; Boutle, MT: **Cholesterol and coronary heart disease: screening and treatment.**
257. Sullivan, SD; Cziraky, MJ: **Economics of lipid lowering: Focus on statins.** In: Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 26 (2001). Nr. 4, S. 208-216.
258. Teutsch, SM: **Is an ounce of prevention always worth a pound of cure? Yes: Clinical preventive services can provide excellent value.** In: Western Journal of Medicine 174 (2001). Nr. 2, S. 84-85.
259. Thomas, HP; Kassner, U; Steinhagen-Thiessen, E: **Wo Ihnen Cholesterinsenker nicht zu teuer sein sollten. Statine lohnen vor allem in der Sekundärprävention.** In: Münchner Medizinische Wochenschrift, Fortschritte der Medizin 142 (2000). Nr. 30, S. 33-34.
260. Troche, CJ; Tacke, J; Hinzpeter, B; Danner, M; Lauterbach, KW: **Cost-effectiveness of primary and secondary prevention in cardiovascular diseases.** In: European Heart Journal 19 Suppl C (1998). S. C59-C65.
261. Troendle, AJ: **Clinical reviews of fluvastatin: short-term and long-term data.** In: Clinical Cardiology 17 (Suppl. IV) (1994). S. IV-11-IV-15.
262. van, der Weijden, T; Knottnerus, JA; Ament, AJHA; Stoffers, HEJH; Grol, RPTM: **Economic evaluation of cholesterol-related interventions in general practice. An appraisal of the evidence.** In: Journal of Epidemiology and Community Health 52 (1998). Nr. 9, S. 586-594.
263. Wierzbicki, AS; Reynolds, TM: **Cost effectiveness of statins.** In: Heart: 83 (2000). Nr. 6, S. 713-714.

### 7.3.2 Medizin

264. O. N.: **A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors.** In: Clinical Therapeutics 16 (1994), Nr. 3, S. 366-385.
265. O. N.: **Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia.** In: Annals of Pharmacotherapy 29 (1995), Nr. 7-9, S. 743-759.
266. O. N.: **Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in the treatment of patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of clinical trials.** In: Clinical Therapeutics 19 (1997), Nr. 4, S. 778-797.
267. O. N.: **Gender-based mortality follow-up from the program on the surgical control of the hyperlipidemias (POSCH) and meta-analysis of lipid intervention trials: women in POSCH and other lipid trials.** In: Annals of Surgery 224 (1996), Nr. 4, S. 486-498.
268. O. N.: **Lipid lowering drug treatments for primary prevention of cardiovascular disease.** In: The Cochrane Library 2 (2004).
269. O. N.: **Cholesterol-lowering drugs.** In: Prescrire International 8 (1999). Nr. 42, S. 116-120.
270. O. N.: **Frühe Statintherapie senkt Mortalität.** In: Deutsche Apotheker Zeitung 140, Nr. 50, S. 44.
271. O. N.: **Lipiden kombiniert zu Leibe.** In: Pharmazeutische Zeitung 148, Nr. 29, S. 31ff.
272. O. N.: **Pravastatin schützt vor Schlaganfall.** In: Deutsche Apotheker Zeitung 141, Nr. 17, S. 30.
273. O. N.: **Randomized trial of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamins in 20,536 people at increased risk of coronary heart disease death.** In: Heart 87 (2002). Suppl. 2, S. 40.
274. O. N.: **Risk assessment with statin therapy.** In: International Journal of Pharmaceutical Medicine 15 (2001). Nr. 5, S. 221-222.

275. O. N.: **Statin therapy - What now?** In: Drug and Therapeutics Bulletin 39 (2001). Nr. 3, S. 17-21.
276. O. N.: **Statins: A role without dyslipidaemia?** In: Medicine Today 4 (2001). Nr. 6, S. 12.
277. Chalmers, J: **All hats off to ALLHAT: A massive study with clear messages.** In: Journal of Hypertension 21 (2001). Nr. 2, S. 225-228.
278. O. N.: **Blood pressure: How best to invest in prevention.** In: Medicine Today 5 (2004). Nr. 1, S. 8-9.
279. O. N.: **Dyslipidemia Management in Adults with Diabetes.** In: Diabetes Care 27 (2004), S. S68-S71.
280. O. N.: **MRC / BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.** In: Lancet 360 (2002). Nr. 9326, S. 7-22.
281. O. N.: **Nach der ASCOT-Studie. Für jeden Hypertoniepatienten ein Statin?** In: Münchener Medizinische Wochenschrift, Fortschritte der Medizin 145 (2003). Nr. 16, S. 8.
282. O. N.: **Socratic dialogue: The future management of hyperlipidaemia.** In: British Journal of Cardiology 10 (2003), S. S1-S6.
283. O. N.: **Statin bald Standard-Ergänzung zur Blutdruck senkenden Therapie? Besserer KHK-Schutz für Hypertoniker.** In: Münchener Medizinische Wochenschrift, Fortschritte der Medizin 145 (2003). Nr. 29-30, S. 60.
284. O. N.: **Statin trial in type 2 diabetes stopped two years early.** In: British Journal of Diabetes and Vascular Disease 3 (2003). Nr. 5, S. 331ff.
285. O. N.: **The impact of increased statin prescribing.** In: Practical Diabetes International 20 (2003). Nr. 9, S. 312b.
286. Ahmed, SM; Clasen, ME; Donnelly, JF: **Management of dyslipidemia in adults.** In: American Family Physician 57 (2001). Nr. 9, S. 2192-2204.
287. Aikawa, M: **The role of collagenases in the pathogenesis of vulnerable atherosclerotic plaques.** In: Connective Tissue 34 (2002). Nr. 4, S. 337-341.
288. Alcocer, L: **Statins for everybody? New evidence on the efficacy and safety of the inhibitors of HMG Co-A reductase.** In: American Journal of Therapeutics 10 (2003). Nr. 6, S. 423-428.
289. Amarenco, P: **Blood pressure and lipid lowering in the prevention of stroke: A note to neurologists.** In: Cerebrovascular Diseases 16 (2003), S. 33-38.
290. Arnold, M; Nedeltchev, K; Lyrer, P; Baumgartner, RW: **Schlaganfallprävention.** In: Therapeutische Umschau.Revue therapeutique 60 (2003). Nr. 9, S. 521-526.
291. Athyros, VG; Papageorgiou, AA; Mercouris, BR; Athyrou, VV; Symeonidis, AN; Basayannis, EO; Demitriadis, DS; Kontopoulos, AG: **Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study.** In: Current Medical Research & Opinion 18 (2002). Nr. 4, S. 220-228.
292. Baker, DW: **Prevention of heart failure.** In: Journal of Cardiac Failure 8 (2002). Nr. 5, S. 333-346.
293. Ballantyne, CM; Hoogeveen, RC: **Role of lipid and lipoprotein profiles in risk assessment and therapy.** In: American Heart Journal 146 (2001). Nr. 2, S. 227-233.
294. Bang, LM; Goa, KL: **Pravastatin: A Review of its Use in Elderly Patients.** In: Drugs and Aging 20 (2003). Nr. 14, S. 1061-1082.
295. Barter, P; Kastelein, J; Nunn, A; Hobbs, R; Shepherd, J; Ballantyne, C; Brown, V; Bruckert, E; Carmena, R; Davidson, M; Davignon, J; Fruchart, JC; Gotto, A; Genest, J; Krone, W; Leiter, L; Olsson, A; Packard, C; Paoletti, R; Saito, Y; Tonkin, A: **High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions.** In: Atherosclerosis 168 (2001). Nr. 2, S. 195-211.

296. Bassand, JP; Martin, J; Rydén, L; Simoons, M: **The need for resources for clinical research: The European Society of Cardiology calls for European, international collaboration.** In: Lancet 360 (2003). Nr. 9348, S. 1866-1869.
297. Bedi, A; Flaker, GC: **How do HMG-CoA reductase inhibitors prevent stroke?** In: American Journal of Cardiovascular Drugs 2 (2002). Nr. 1, S. 7-14.
298. Bhatnagar, D: **Lipid-lowering drugs in the management of hyperlipidaemia.** In: Pharmacology and Therapeutics 79 (1998). Nr. 3, S. 205-230.
299. Bischoff, H; Angerbauer, R; Boberg, M; Petzinna, D; Schmidt, D; Steinke, W; Thomas, G: **Preclinical review of cerivastatin sodium-a step forward in HMG-CoA reductase inhibition.** In: Atherosclerosis 139 Suppl 1 (1998). S. S7-13.
300. Bismuth, J; Kofoed, SC; Sillesen, HH: **Cholesterol reduction in patients with lower limb atherosclerotic disease.** In: Danish Medical Bulletin 49 (2002). Nr. 1, S. 61-64.
301. Bittner, V: **Lipoprotein abnormalities related to women's health.** In: American Journal of Cardiology 90 (2002). Nr. 8, S. 77i-84i.
302. Black, DM: **The development of combination drugs for atherosclerosis.** In: Current Atherosclerosis Reports 5 (2003). Nr. 1, S. 29-32.
303. Blake, GJ; Ridker, PM; Kuntz, KM: **Projected life-expectancy gains with statin therapy for individuals with elevated C-reactive protein levels.** In: Journal of the American College of Cardiology 40 (2002). Nr. 1, S. 49-55.
304. Blumenthal, RS: **Statins: Effective antiatherosclerotic therapy.** In: American Heart Journal 139 (2000). Nr. 4, S. 577-583.
305. Bonetta, L: **Potential neurological value of statins increases.** In: Nature Medicine 8 (2002). Nr. 6, S. 541
306. Borghi, C; Dormi, A; Veronesi, M; Immordino, V; Ambrosioni, E: **Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension.** In: Journal of Clinical Hypertension 4 (2002). Nr. 4, S. 277-285.
307. Borgia, MC; Medici, F: **Perspectives in the treatment of dyslipidemias in the prevention of coronary heart disease.** In: Angiology 49 (1998). Nr. 5, S. 339-348.
308. Brainin, M: **Statins and stroke: A promising approach towards stroke prevention.** In: Journal of Clinical and Basic Cardiology 5 (2002). Nr. 2, S. 159-162.
309. Breuer, HW: **Hypertriglyceridemia: a review of clinical relevance and treatment options: focus on cerivastatin.** In: Current Medical Research and Opinion 17 (2001). Nr. 1, S. 60-73.
310. Bruckert, E: **Patient profile: primary prevention.** In: International Journal of Clinical Practice 2002). Nr. S130, S. 4-5.
311. Carlsson, CM; Stein, JH: **Screening and managing dyslipidemia in older adults.** In: Internal Medicine 21 (2000). Nr. 4, S. 11-17.
312. Case, CC; Jones, PH: **Comparing the pharmacologic and clinical properties of the HMG-CoA reductase inhibitors.** In: Cardiovascular Reviews and Reports 24 (2001). Nr. 2, S. 65-72.
313. Ceriello, A; Sechi, LA: **Management of cardiovascular risk in diabetic patients: Evolution or revolution?** In: Diabetes, Nutrition and Metabolism - Clinical and Experimental 15 (2002). Nr. 2, S. 121-127.
314. Cerrito, P: **Application of data mining for examining polypharmacy and adverse effects in cardiology patients.** In: Cardiovascular Toxicology 1 (2001). Nr. 3, S. 177-179.
315. Chalmers, J; Chapman, N: **Challenges for the prevention of primary and secondary stroke: the importance of lowering blood pressure and total cardiovascular risk.** In: Blood Pressure 10 (2001). Nr. 5-6, S. 344-351.
316. Chiong, JR; Miller, AB: **Agents that stabilise atherosclerotic plaque.** In: Expert Opinion on Investigational Drugs 12 (2003). Nr. 10, S. 1681-1692.

317. Chiong, JR; Miller, AB: **Renin-angiotensin system antagonism and lipid-lowering therapy in cardiovascular risk management.** In: Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 3 (2002). Nr. 2, S. 96-102.
318. Chong, PH; Yim, BT: **Rosuvastatin for the treatment of patients with hypercholesterolemia.** In: Annals of Pharmacotherapy 36 (2002). Nr. N1, S. 93-101.
319. Chua, TP: **Reducing cardiovascular risk in the diabetic patient: A challenge for secondary and primary care.** In: British Journal of Cardiology 6 (1999). Nr. 12, S. 697-701.
320. Chugh, A; Ray, A; Gupta, JB: **Squalene epoxidase as hypocholesterolemic drug target revisited.** In: Progress in Lipid Research 42 (2003). Nr. 1, S. 37-50.
321. Citron, M: **Alzheimer's disease: Treatments in discovery and development.** In: Nature Neuroscience 5 (2001). S. 1055-1057.
322. Coats, AJS: **What do Cochrane reviews tell us about anti-thrombotic therapy in heart failure with sinus rhythm?** In: Quarterly Journal of Medicine - Monthly Journal of the Association of Physicians 95 (2002). Nr. 7, S. 419-421.
323. Colhoun, HM; Thomason, MJ; Mackness, MI; Matont, SM; Betteridge, DJ; Durrington, PN; Hitman, GA; Neil, HAW; Fuller, JH; and the CARDS Investigators: **Design of the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with Type 2 diabetes.** In: Diabetic Medicine 19 (2001). S. 201-211.
324. Colhoun, HM; Thomason, MJ; Mackness, MI; Maton, SM; Betteridge, DJ; Durrington, PN; Hitman, GA; Neil, HA; Fuller, JH: **Design of the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes.** In: Diabetic Medicine : 19 (2002). Nr. 3, S. 201-211.
325. Collins, R; Armitage, J; Parish, S; Sleight, P; Peto, R: **MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial.** In: Lancet 360 (2002). Nr. 9326, S. 7-22.
326. Collins, R; Heart, P; Armitage, J; Parish, S; Peto, R; et, a: **MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial.** In: Lancet (USA) 361 (2003). Nr. 9374, S. 2005-2016.
327. Cooper, B: **Thinking preventively about dementia: A review.** In: International Journal of Geriatric Psychiatry 17 (2002). Nr. 10, S. 895-906.
328. Corsini, A: **Fluvastatin: effects beyond cholesterol lowering.** In: Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 5 (2000). Nr. 3, S. 161-175.
329. Corsini, A: **The Safety of HMG-CoA Reductase Inhibitors in Special Populations at High Cardiovascular Risk.** In: Cardiovascular Drugs and Therapy 17 (2003). Nr. 3, S. 265-285.
330. Corvol, JC; Bouzamondo, A; Sirol, M; Sanchez, P; Hulot, JS; Lechat, P: **Lipid lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials.** In: Fundamental & Clinical Pharmacology 16 (2002). Nr. 5, S. 384
331. Curran, MP; Goa, KL: **Lovastatin extended release: a review of its use in the management of hypercholesterolaemia.** In: Drugs 63 (2003). Nr. 7, S. 685-699.
332. Cziraky, M: **Clinical positioning of HMG-CoA reductase inhibitors in lipid management protocols.** In: PharmacoEconomics 14 (1998), S. 29-38.
333. Daly, C: **The Heart Protection Study - What are its implications for practice?** In: British Journal of Cardiology 9 (2002). Nr. 1, S. 16-21.
334. Darvesh, S; Martin, E; Walsh, R; Rockwood, K: **Differential effects of lipid-lowering agents on human cholinesterases.** In: Clinical Biochemistry 37 (2004). Nr. 1, S. 42-49.
335. Das, UN: **A perinatal strategy to prevent coronary heart disease.** In: Nutrition 19 (2003). Nr. 11-12, S. 1022-1027.
336. Davidson, MH; Kurlandsky, SB; Kleinpell, RM; Maki, KC: **Lipid management and the elderly.** In: Preventive Cardiology 6 (2003). Nr. 3, S. 128-135.

337. De, B; Verschuren, WMM; Kromhout, D; Kluijtmans, LAJ; Blom, HJ: **Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease**. In: Pharmacological Reviews 54 (2002). Nr. 4, S. 599-618.
338. De, S; König, G: **Alzheimer's disease: An inflammatory drug prospect**. In: Nature 414 (2002). Nr. 6860, S. 159-160.
339. Deanfield, JE: **Clinical trials: Evidence and unanswered questions--hyperlipidaemia**. In: Cerebrovascular Diseases 16 Suppl 3 (2003). S. 25-32.
340. Després, JP: **Increasing high-density lipoprotein cholesterol: an update on fenofibrate**. In: American Journal of Cardiology 88 (2001). Nr. 12A, S. 30N-36N.
341. Di, N; Taccardi, AA; Oliver, M; De, C: **Statins and stroke: Evidence for cholesterol-independent effects**. In: European Heart Journal 23 (2002). Nr. 24, S. 1908-1921.
342. Drachman, DA; Jick, H; Jick, SS; Seshadri, S: **Do statins lower the risk of dementia?** In: Cardiology Review 18 (2001). Nr. 12, S. 27-31.
343. Durrington, P: **Dyslipidaemia**. In: Lancet 362 (2003). Nr. N9385, S. 717-731.
344. Durrington, PN: **Can we afford to treat hyperlipidaemia as we should? Strategies for rational treatment**. In: Atherosclerosis 139 Suppl 1 (1998). S. S1-S5.
345. Eckert, GP; Kirsch, C; Müller, WE: **Brain-membrane cholesterol in Alzheimer's disease**. In: Journal of Nutrition, Health and Aging 7 (2003). Nr. 1, S. 18-23.
346. Elisaf, M: **Effects of fibrates on serum metabolic parameters**. In: Current Medical Research and Opinion 18 (2002). Nr. 5, S. 269-276.
347. Elisaf, M; Mikhailidis, DP: **Statins and renal function**. In: Angiology 53 (2002). Nr. 5, S. 493-502.
348. Erhardt, LR: **Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: The promise of blocking the renin-angiotensin system**. In: International Journal of Clinical Practice 57 (2003). Nr. 3, S. 211-218.
349. Evans, M; Roberts, A; Rees, A: **The future direction of cholesterol-lowering therapy**. In: Current Opinion in Lipidology 13 (2002). Nr. N6, S. 663-669.
350. Fassbender, K: **Pharmakotherapie der Demenzen**. In: Aktuelle Neurologie 30 (2003). Nr. 10, S. 512-518.
351. Fazio, S; Linton, MF: **The role of fibrates in managing hyperlipidemia: mechanisms of action and clinical efficacy**. In: Current Atherosclerosis Reports 6 (2004). Nr. 2, S. 148-157.
352. Fisher, M; Davalos, A: **Emerging Therapies for Cerebrovascular Disorders**. In: Stroke 35 (2004). Nr. 2, S. 367-369.
353. Fisher, M: **Prevention of macrovascular complications**. In: European Heart Journal, Supplement 5 (2003). Nr. B, S. B21-B26.
354. Fisher, NG; Marshall, AJ; Went, J: **Switching to statins: A challenge for primary care**. In: Journal of the Royal Society of Medicine 92 (1999). Nr. 10, S. 522-524.
355. Foxton, J; Wierzbicki, A; Reckless, J: **H.E.A.R.T UK: Hyperlipidaemia and the challenges ahead**. In: British Journal of Cardiology 10 (2003). Nr. 6, S. 416-417.
356. Fuberg, C: **4S-Studie: Ihr Einfluss auf die Praxis setzt sich fort!** In: Zeitschrift für Allgemeinmedizin 74, Nr. 10, S. 516.
357. Funatsu, T; Kakuta, H; Tanaka, H; Arai, Y; Suzuki, K; Miyata, K: **Atorvastatin (Lipitor): a review of its pharmacological and clinical profile**. In: Nippon Yakurigaku zasshi. Japanese Journal of Pharmacology 117 (2001). Nr. 1, S. 65-76.
358. Gaddi, A; Cicero, AF; Nascetti, S; Poli, A; Inzitari, D: **Cerebrovascular disease in Italy and Europe: it is necessary to prevent a 'pandemia'**. In: Gerontology 49 (2003). Nr. 2, S. 69-79.
359. Ganesh, SK; Nass, CM; Blumenthal, RS: **Anti-atherosclerotic effects of statins: Lessons from prevention trials**. In: Journal of Cardiovascular Risk 10 (2003). Nr. 3, S. 155-159.
360. Garber, AJ: **Attenuating CV risk factors in patients with diabetes: Clinical evidence to clinical practice**. In: Diabetes, Obesity and Metabolism 4 (2002), S. S5-S12

361. Garber, AJ: **Diabetes and vascular disease**. In: Diabetes, Obesity and Metabolism 2 (2000), S. S1-S5.
362. Gavin, J; Kagan, S: **Vascular disease prevention in patients with diabetes**. In: Diabetes, Obesity & Metabolism Suppl 2 (2000). S. S25-S36.
363. Geraci, TS; Geraci, SA: **What ALLHAT tells us about treating high-risk patients with hypertension and hyperlipidemia**. In: The Journal of Cardiovascular Nursing 18 (2003). Nr. 5, S. 389-395.
364. Ginsberg, HN: **Identification and treatment of hypertriglyceridemia as a risk factor for coronary heart disease**. In: Current Cardiology Reports 1 (1999). Nr. 3, S. 233-237.
365. Ginsberg, HN; Stalenhoef, AFH: **The metabolic syndrome: Targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk**. In: Journal of Cardiovascular Risk 10 (2003). Nr. 2, S. 121-128.
366. Gorelick, PB: **Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: Unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: An invited review**. In: Stroke 33 (2002). Nr. 3, S. 862-875.
367. Gotto, AM: **Antioxidants, statins, and atherosclerosis**. In: Journal of the American College of Cardiology 41 (2003). Nr. 7, S. 1205-1210.
368. Grundy, SM: **Statin therapy in older persons: pertinent issues**. In: Archives of Internal Medicine 162 (2002). Nr. 12, S. 1329-1331.
369. Gu, W; Pagel, PS; Warltier, DC; Kersten, JR: **Modifying cardiovascular risk in diabetes mellitus**. In: Anesthesiology 98 (2001). Nr. 3, S. 774-779.
370. Gumbiner, B; Ballantyne, C; Lee, M; Shah, A; Maccubbin, D; Mitchel, Y; Pyorala, K: **Reduction of coronary events by simvastatin in non-diabetic coronary heart disease patients with and without metabolic syndrome: Subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)**. In: Diabetologia 46 (2003). Supplement 2, S. A75
371. Gupta, EK; Ito, MK: **Lovastatin and extended-release niacin combination product: the first drug combination for the management of hyperlipidemia**. In: Heart Disease 4 (2002). Nr. 2, S. 124-137.
372. Gurm, HS; Hoogwerf, B: **The heart protection study: High-risk patients benefit from statins, regardless of LDL-C level**. In: Cleveland Clinic Journal of Medicine 70 (2003). Nr. 11, S. 991-997.
373. Hackam, DG: **Do hypertensive patients with average cholesterol levels benefit from atorvastatin therapy?** In: Canadian Medical Association Journal 168 (1924). Nr. 13, S. 1689
374. Haffner, SM: **Statin therapy for the treatment of diabetic dyslipidemia**. In: Diabetes/Metabolism Research and Reviews 19 (2003). Nr. 4, S. 280-287.
375. Hague, WE; GebSKI, VJ; Keech, AC: **Recruitment to randomised studies**. In: Medical Journal of Australia 178 (2002). Nr. 11, S. 579-581.
376. Hall, A: **The EUROPA trial: Definitive evidence at a definitive time a cardiologist's perspective**. In: British Journal of Cardiology 10 (2003). Nr. 5, S. 340-341.
377. Hanefeld, M: **Primäre Prävention des Typ-2-Diabetes**. In: Deutsche medizinische Wochenschrift 127 (2003). Nr. 18, S. 951-952.
378. Harris, R; Donahue, K; Rathore, SS; Frame, P; Woolf, SH; Lohr, KN: **Screening adults for type 2 diabetes: A review of the evidence for the US Preventive Services Task Force**. In: Annals of Internal Medicine 138 (2003). Nr. N3, S. 215-229.
379. Hennekens, CH; Sacks, FM; Tonkin, A; Jukema, JW; Byington, RP; Pitt, B; Berry, DA; Berry, SM; Ford, NF; Walker, AJ; Natarajan, K; Sheng-Lin, C; Fiedorek, FT; Belder, R: **Additive benefits of pravastatin and aspirin to decrease risks of cardiovascular disease: randomized and observational comparisons of secondary prevention trials and their meta-analyses**. In: Archives of Internal Medicine 164 (2004). Nr. 1, S. 40-44.
380. Hirschfield, GM; Pepys, MB: **C-reactive protein and cardiovascular disease: New insights from an old molecule**. In: Quarterly Journal of Medicine - Monthly Journal of the Association of Physicians 96 (2003). Nr. 11, S. 793-807.

381. Hopkins, PN: **Familial hypercholesterolemia - Improving treatment and meeting guidelines.** In: International Journal of Cardiology 89 (2003). Nr. 1, S. 13-23.
382. Ishii, K; Tokuda, T; Matsushima, T; Miya, F; Shoji, S; Ikeda, S; Tamaoka, A: **Pravastatin at 10 mg/day does not decrease plasma levels of either amyloid-beta (Abeta) 40 or Abeta 42 in humans.** In: Neuroscience Letters 350 (2003). Nr. 3, S. 161-164.
383. Ito, H; Ouchi, Y; Ohashi, Y; Saito, Y; Ishikawa, T; Nakamura, H; Orimo, H: **A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE).** In: Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 8 (2001). Nr. 2, S. 33-44.
384. Jackson, PR; Wallis, EJ; Ramsay, LE: **Prevention of stroke and transient ischaemic attack [6].** In: Lancet 358 (2001). Nr. 9283, S. 762-
385. Jain, AP: **Prevention of Diabetes Mellitus.** In: Journal of Internal Medicine of India 4 (2001). Nr. 4, S. 181-184.
386. Jialal, I; Devaraj, S: **Inflammation and atherosclerosis: the value of the high-sensitivity C-reactive protein assay as a risk marker.** In: American Journal of Clinical Pathology 116 Suppl (2001). Nr. S. S108-S115.
387. Jolobe, OMP: **Treatment bias and clinical judgement [4].** In: Age and Ageing 31 (2002). Nr. 5, S. 413-414.
388. Jone, PH: **Expanded populations for treatment of cholesterol disorders.** In: Cardiovascular Reviews and Reports 21 (2000). Nr. 2, S. 81-84.
389. Jones, PH: **Cholesterol: Precursor to many lipid disorders.** In: American Journal of Managed Care 7 (2001). Nr. 9, S. S289-S298.
390. Jones, PH: **Treating dyslipidemia in the elderly.** In: Cardiology Review 20 (2001). Nr. 10, S. 34-40.
391. Karnik, R: **The value of lipid lowering in patients with coronary heart disease.** In: Journal of Clinical and Basic Cardiology 4 (2001). Nr. 1, S. 31-34.
392. Kassianos, GC: **Ethical considerations in the treatment of hypercholesterolaemia.** In: Cardiology in General Practice 8 (2001). Nr. 11.
393. Kaste, M: **What is new in primary and secondary prevention of stroke?** In: European Journal of Neurology 10 (2003). Nr. Supplement 1, S. 1ff.
394. Keaney, J; Vita, JA: **Vascular oxidative stress and antioxidant protection in atherosclerosis: What do the clinical trials say?** In: Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation 22 (2002). Nr. 4, S. 225-233.
395. Keevil, JG; Stein, JH; McBride, PE: **Cardiovascular disease prevention.** In: Primary Care - Clinics in Office Practice 29 (2002). Nr. 3, S. 667-696.
396. Kjeldsen, SE; Hedner, T; Himmelman, A: **In light of ALLHAT and ASCOT: Are there benefits of statins as add-on treatment in hypertensives?** In: Blood Pressure 12 (2003). Nr. 3, S. 132-133.
397. Koeller, J; Talbert, RL: **Modification of high-density lipoprotein cholesterol in the management of cardiovascular risk.** In: Pharmacotherapy 22 (2002). Nr. 10, S. 1266-1277.
398. Koner, BC; Goswami, K; Kavitha, S; Moorthy, RS: **Normal lipid metabolism, familial hyperlipidaemia, lipid intervention and their benefits.** In: Journal of the Indian Medical Association 101 (2003). Nr. 2, S. 89-92.
399. Kostner, KM; Kostner, GM: **Cholesterinsenkung 1998. Cholesterinsynthese-Hemmer im Vergleich.** In: Wiener klinische Wochenschrift 110 (1998). Nr. 18, S. 625-630.
400. Kölsch, H; Lütjohann, D; von, B; Heun, R: **The role of 24S-hydroxycholesterol in Alzheimer's disease.** In: Journal of Nutrition, Health and Aging 7 (2003). Nr. 1, S. 37-41.
401. Kristianson, K; Fyhrquist, F; Devereux, RB; Kjeldsen, SE; Lindholm, LH; Lyle, PA; Nieminen, MS; Snapinn, SM: **An analysis of cholesterol control and statin use in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study.** In: Clinical Therapeutics 25 (2003). Nr. 4, S. 1186-1199.

402. Kromhout, D; Menotti, A; Kesteloot, H; Sans, S: **Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies.** In: Circulation 105 (2002). Nr. 7, S. 893-898.
403. Laakso, M: **Cardiovascular disease in type 2 diabetes: Challenge for treatment and prevention.** In: Journal of Internal Medicine 249 (2001). Nr. 3, S. 225-235.
404. Lane, NE; Kelman, A: **A review of anabolic therapies for osteoporosis.** In: Arthritis Research and Therapy 5 (2003). Nr. 5, S. 214-222.
405. LaRosa, JC: **Future cardiovascular end point studies: Where will the research take us?** In: American Journal of Cardiology 84 (1999). Nr. 4, S. 454-458.
406. LaRosa, JC: **Pleiotropic effects of statins and their clinical significance.** In: American Journal of Cardiology 88 (2001). Nr. 3, S. 291-293.
407. LaRosa, JC: **Use of statin drugs in women.** In: Journal of hypertension 20 Suppl 2 (2002). S. S70-S72.
408. Lengfelder, W: **Primäre Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch nichtpharmakologische Massnahmen.** In: Medizinische Klinik 97 (2002). Nr. 2, S. 77-87.
409. Leslie, RDG; Pozzilli, P: **An introduction to new advances in diabetes.** In: Diabetes/Metabolism Research and Reviews 18 (2002). Nr. SUPPL., S. S1-S6.
410. Leys, D; Kwiecinski, H; Bogousslavsky, J; Bath, P; Brainin, M; Diener, HC; Kaste, M; Sivenius, J; Hennerici, MG; Hacke, W: **Prevention.** In: Cerebrovascular Diseases 17 (2004), S. 15-29.
411. Liao, JK: **Statins and ischemic stroke.** In: Atherosclerosis.Supplements 3 (2002). Nr. 1, S. 21-25.
412. Liebson, PR: **ALLHAT and AFFIRM.** In: Preventive Cardiology 6 (2003). Nr. 1, S. 54-60.
413. Liepa, GU; Basu, H: **C-Reactive Proteins and Chronic Disease: What Role Does Nutrition Play?** In: Nutrition in Clinical Practice 18 (2003). Nr. 3, S. 227-233.
414. Lopez, LM: **Managing hyperlipidemia: current and future roles of HMG-CoA reductase inhibitors.** In: American Journal of Health-System Pharmacy,::official journal of the American Society of Health-System Pharmacists 59 (2002). Nr. 12, S. 1173-1179.
415. Löndahl, M; Katzman, P; Nilsson, A; Ljungdahl, L; Prütz, KG: **Cardiovascular prevention before admission reduces mortality following acute myocardial infarction in patients with diabetes.** In: Journal of Internal Medicine 251 (2002). Nr. 4, S. 325-330.
416. Lteif, AA; Mather, KJ; Clark, CM: **Diabetes and heart disease: An evidence-driven guide to risk factors management in diabetes.** In: Cardiology in Review 11 (2003). Nr. 5, S. 262-274.
417. Luft, FC: **Recent clinical trial highlights in hypertension.** In: Current Hypertension reports 3 (2001). Nr. 2, S. 133-138.
418. 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.** In: Current Medical Research and Opinion 20 (2004). Nr. N1, S. 13-18.
419. Makino, H; Harada-Shiba, M: **Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia.** In: Therapeutic Apheresis 7 (2003). Nr. 4, S. 397-401.
420. Marks, D; Thorogood, M; Neil, HA; Humphries, SE: **A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia.** In: Atherosclerosis 168 (2003). Nr. 1, S. 1-14.
421. Mason, JC: **Statins and their role in vascular protection.** In: Clinical Science 105 (2001). Nr. 3, S. 251-266.
422. März, W; Wieland, H: **HMG-CoA reductase inhibition: anti-inflammatory effects beyond lipid lowering?** In: Herz 25 (2000). Nr. 2, S. 117-125.
423. März, W; Köenig, W: **HMG-CoA reductase inhibition: Anti-inflammatory effects beyond lipid lowering.** In: Journal of Cardiovascular Risk 10 (2003). Nr. 3, S. 169-179.

424. McFarlane, SI; Muniyappa, R; Francisco, R; Sowers, JR: **Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: Lipid reduction and beyond.** In: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 87 (2002). Nr. 4, S. 1451-1458.
425. McKenney, JM: **New cholesterol guidelines, new treatment challenges.** In: Pharmacotherapy 22 (2002). Nr. 7, S. 853-863.
426. McKenney, JM: **Pharmacotherapy of dyslipidemia.** In: Cardiovascular Drugs and Therapy 15 (2001). Nr. 5, S. 413-422.
427. Mehr, DR; Tatum, III: **Primary prevention of diseases of old age.** In: Clinics in Geriatric Medicine 18 (2002). Nr. 3, S. 407-430.
428. Miller, M: **Current perspectives on the management of hypertriglyceridemia.** In: American Heart Journal 140 (2000). Nr. 2, S. 232-240.
429. Miller, M: **Raising an isolated low HDL-C level: Why, how, and when?** In: Cleveland Clinic Journal of Medicine 70 (2001). Nr. 6, S. 553-560.
430. Minhas, R: **Statins: Is OTC actually OTT?** In: International Journal of Clinical Practice 57 (2003). Nr. 9, S. 750-751.
431. Mishra, TK; Routray, S: **Current perspectives on statins.** In: Journal of the Indian Medical Association 101 (2001). Nr. 6, S. 381-383.
432. Mobasser, S; Liebson, PR; Klein, LW: **Review of Cardiovascular Disease in Women: Awareness, Prevention, and Psychosocial Characteristics.** In: HeartDrug 3 (2003). Nr. 4, S. 191-202.
433. Morishita, R; Tomita, N; Ogihara, T: **HMG-Co A reductase inhibitors in the treatment of cardiovascular diseases: Stabilization of coronary artery plaque.** In: Current Drug Targets 3 (2002). Nr. 5, S. 379-385.
434. Mosca, LJ: **Contemporary management of hyperlipidemia in women.** In: Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine 11 (2002). Nr. 5, S. 423-432.
435. Mosler, N: **Lipidsenker Atorvastatin reduziert Herzinfarkt und Schlaganfallarten: Ein Statin hat das Rennen in der ASCOT-Studie gemacht.** In: Medizinische Welt 54 (2001). Nr. 6, S. 59
436. Motz, W: **Indikation zur Lipidsenkung kritisch stellen. Der Cholesterinwert hat ausgedient--das Risiko zählt.** In: Münchener Medizinische Wochenschrift, Fortschritte der Medizin 145 (2003). Nr. 41, S. 48
437. Mourad, JJ; Safar, ME; O'Rourke, MF: **Who is fooling us? [2].** In: Lancet 360 (2002). Nr. 9326, S. 89-
438. Moyad, MA: **Complementary therapies for reducing the risk of osteoporosis in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone treatment/orchiectomy for prostate cancer: a review and assessment of the need for more research.** In: Urology 59 (2002). Nr. 4 Suppl 1, S. 34-40.
439. Muldoon, MF; Manuck, SB; Mendelsohn, AB; Kaplan, JR; Belle, SH: **Cholesterol reduction and nonillness mortality: meta analysis of randomized clinical trials.** In: British Medical Journal (England) 322 (2001). Nr. 6, S. 11-15.
440. Muntwyler, J; Gutzwiller, F: **Statins and mortality.** In: European Heart Journal 23 (2002). Nr. 3, S. 183-184.
441. Mykkanen, L: **Prevention of coronary heart disease in type 2 diabetes.** In: International Journal of Clinical Practice (2000). S. 40-45.
442. Nair, DR; Wierzbicki, AS; Mikhailidis, DP: **Time to look beyond just lowering the serum concentration of low density lipoprotein - High density lipoprotein levels are also important.** In: Journal of The Royal Society for the Promotion of Health 121 (2001). Nr. 2, S. 98-101.
443. Nakashima, Y: **Treatment of hyperlipidemia.** In: Internal Medicine 39 (2000). Nr. 10, S. 765-772.

444. Nash, DT: **Dyslipidemia: Closing the treatment gap.** In: Consultant 43 (2001). Nr. 4, S. 451-458.
445. Neil, A: **Diabetes and cardiovascular disease.** In: Diabetes, Obesity and Metabolism 5 (2003). S. S11-S18.
446. Newman, CB; Palmer, G; Silbershatz, H; Szarek, M: **Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients.** In: American Journal of Cardiology 92 (2003). Nr. N6, S. 670-676.
447. Nguyen, VH; McLaughlin, MA: **Coronary artery disease in women: A review of emerging cardiovascular risk factors.** In: Mount Sinai Journal of Medicine 69 (2002). Nr. 5, S. 338-349.
448. Odawara, M: **Evidence based treatment of dyslipidemia associated with diabetes mellitus.** In: Nippon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine 60 (2002). Nr. 5, S. 1010-1016.
449. Paoletti, R; Bellosta, S: **Best practice - ongoing polemics.** In: Atherosclerosis 143 (1999). Suppl. 1, S. S3-S6.
450. Parks, SM; Hsieh, C: **Preventive health care for older patients.** In: Primary Care - Clinics in Office Practice 29 (2002). Nr. 3, S. 599-614.
451. Patel, B; Perez, HE: **A means to an end: An overview of a hyperlipidemia outcomes management program.** In: American Journal of Medicine 110 (2001). Nr. 6, S. 12S-16S.
452. Paulweber, B: **Statine in der Primärprävention der koronaren Herzkrankheit.** In: Wiener medizinische Wochenschrift 149 (1999). Nr. 5-6, S. 129-138.
453. Pearson, TA: **Primary and secondary prevention of coronary artery disease: Trials of lipid lowering with statins.** In: American Journal of Cardiology 82 (1998). Nr. 10A, S. 285-305.
454. Perry, CG; Kernohan, AFB; Petrie, JR: **Hypertension in diabetes: What's new what's true, what's next?** In: Practical Diabetes International 20 (2003). Nr. 7, S. 247-254.
455. Pfeffer, MA; Keech, A; Sacks, FM; Cobbe, SM; Tonkin, A; Byington, RP; Davis, BR; Friedman, CP; Braunwald, E: **Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project.** In: Circulation 105 (2002). Nr. 20, S. 2341-2346.
456. Phillips, P; Braddon, J: **The type 2 tablet. Evidence based medication for type 2 diabetes.** In: Australian family physician 32 (2003). Nr. 6, S. 431-436.
457. Pignone, MP; Phillips, CJ; Atkins, D; Teutsch, SM; Mulrow, CD; Lohr, KN: **Screening and treating adults for lipid disorders.** In: American Journal of Preventive Medicine 20 (2001). Nr. N3,S, S. 77-89.
458. Piskur, JR; Stone, NJ: **Statins as cardioprotective agents.** In: American Journal of Managed Care 8 (2002). Nr. 9, S. 25-29.
459. Pressel, SL; Davis, BR; Wright, JT; Geraci, TS; Kingry, C; Ford, CE; Piller, LB; Bettencourt, J; Kimmel, B; Lusk, C; Parks, H; Simpson, LM; Nwachuku, C; Furberg, CD: **Operational aspects of terminating the doxazosin arm of The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).** In: Controlled Clinical Trials 22 (2001). Nr. 1, S. 29-41.
460. Rackley, C: **Cardiovascular disease: Taking primary prevention to heart.** In: Consultant 40 (2000). Nr. 2, S. 384-390.
461. Rackley, CE: **CME paper: Elderly patients at risk for coronary heart disease or stroke: Selecting an ideal product for lipid lowering.** In: American Journal of Geriatric Cardiology 10 (2001). Nr. 2, S. 77-82.
462. Rahimtoola, SH: **The expanding role of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in the prevention and treatment of ischemic heart disease: Foreword.** In: Current Problems in Cardiology 26 (2001). Nr. 12, S. 732-764.
463. Rajamannan, NM; Gersh, B; Bonow, RO: **Calcific aortic stenosis: From bench to the bedside - Emerging clinical and cellular concepts.** In: Heart 89 (2001). Nr. 7, S. 801-805.

464. Rallidis, LS; Apostolou, TS: **How Safe is the Hypolipidaemic Drug Treatment?** In: Hellenic Journal of Cardiology 43 (2002). Nr. 6, S. 219-225.
465. Rauscha, F: **Neue Aspekte der Statin-Therapie.** In: Journal für Kardiologie 10 (2003). Nr. 11, S. 515
466. Rice, WL; Labadie, CW; Wray, MK; Chou, CW; Ball, AT: **NCEP goal attainment after a statin formulary conversion: improving care with a pharmacist run lipid clinic.** In: American Society of Health-System Pharmacists, Annual Meeting 58 (2001). S. P-56E.
467. Richard, AA; Harrison, TM: **Efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in treating osteoporosis.** In: American Journal of Health-System Pharmacy (USA) 59 (2002). Nr. 15, S. 372-377.
468. Ridker, PM: **Cardiology Patient Page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke.** In: Circulation 108 (2003). Nr. 12, S. e81-e85.
469. Riedi, M; Clodi, M: **Lipide und Diabetes.** In: Journal für Kardiologie 9 (2002). Nr. 7-8, S. 317-320.
470. Riesen, WF: **The current view on hypercholesterolemia after the 'Heart Protection Study': Do we need new strategies?** In: HeartDrug 2 (2002). Nr. 4, S. 201-203.
471. Roberts, WC: **Getting more people on statins.** In: American Journal of Cardiology 90 (2002). 6, S. 683-685.
472. Rosen, CJ; Bilezikian, JP: **Clinical review 123: Hot topic - Anabolic therapy for osteoporosis.** In: Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 86 (2001). Nr. 3, S. 957-964.
473. Rosendorff, C: **Statins for prevention of stroke.** In: Lancet (England) 351 (1998). Nr. 4, S. 1002-1003.
474. Rosenson, RS: **Statins in atherosclerosis: Lipid-lowering agents with antioxidant capabilities.** In: Atherosclerosis 173 (2004). Nr. 1, S. 1-12.
475. Rubenfire, M; Coletti, AT; Mosca, L: **Treatment strategies for management of serum lipids: lessons learned from lipid metabolism, recent clinical trials, and experience with the HMG CoA reductase inhibitors.** In: Progress in Cardiovascular Diseases 41 (1998). Nr. 2, S. 95-116.
476. Rucker, D: **Schlaganfallprävention mit Statinen im Test.** In: Pharmazeutische Zeitung 144, Nr. 8, S. 37-38.
477. Sacco, RL: **Reducing the risk of stroke in diabetes: What have we learned that is new?** In: Diabetes, Obesity and Metabolism 4 (2002), S. S27-S34.
478. Sacks, FM: **The Heart Protection Study results: Implications for clinical practice.** In: Cardiology Review 20 (2001). Nr. 4, S. 29-34.
479. Sanmuganathan, P: **Cholesterol reduction: How low should cholesterol go?** In: British Journal of Cardiology 8 (2001). Nr. 4, S. 219-220+222.
480. Sarti, C; Kaarisalo, M; Tuomilehto, J: **The relationship between cholesterol and stroke: implications for antihyperlipidaemic therapy in older patients.** In: Drugs & Aging 17 (2000). Nr. 1, S. 33-51.
481. Sattar, N; Gaw, A; Scherbakova, O; Ford, I; O'Reilly, DS; Haffner, SM; Isles, C; Macfarlane, PW; Packard, CJ; Cobbe, SM; Shepherd, J: **Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study.** In: Circulation 108 (2003). Nr. 4, S. 414-419.
482. Sattar, N; Perry, CG; Petrie, JR: **Type 2 diabetes as an inflammatory disorder.** In: British Journal of Diabetes and Vascular Disease 3 (2003). Nr. 1, S. 36-41.
483. Saunders, E; Ferdinand, K; Yellen, LG; Tonkon, MJ; Krug-Gourley, S; Poland, M: **Efficacy and safety of cerivastatin and pravastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia.** In: Journal of the National Medical Association 92 (2000). Nr. N7, S. 319-326.

484. Scalia, R; Stalker, TJ: **Microcirculation as a target for the anti-inflammatory properties of statins**. In: Microcirculation (New York) 9 (2002). Nr. 6, S. 431-442.
485. Schaper, F; Hanefeld, M: **Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Diabetes - ein effektiver und integraler Beitrag zur Prävention der Makroangiopathie**. In: Diabetes und Stoffwechsel 9, Nr. 1, S 15-22.
486. Schmitz, G; Drobnik, W: **Pharmacogenomics and pharmacogenetics of cholesterol-lowering therapy**. In: Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 41 (2003). Nr. 4, S. 581-589.
487. Schoenhagen, P; Nissen, SE: **Coronary atherosclerotic disease burden: An emerging endpoint in progression/regression studies using intravascular ultrasound**. In: Current Drug Targets - Cardiovascular and Haematological Disorders 3 (2003). Nr. 3, S 218-226.
488. Scott, R: **Answering the unanswered questions: ongoing trials of statins and antihypertensives in type 2 diabetes**. In: Acta Diabetologica 39 Suppl 2 (2002). S. S46-S51.
489. Seed, M: **The choice of hormone replacement therapy or statin therapy in the treatment of hyperlipidemic postmenopausal women**. In: Atherosclerosis Supplements 3 (2002). Nr. 1, S. 53-63.
490. Seed, M; Mandeno, R; Le, R: **The treatment of hyperlipidaemia in postmenopausal women**. In: Journal of the British Menopause Society 7 (2001). Nr. 1, S. 28-32.
491. Seidel, D: Stellenwert der LDL-Apherese in der Behandlung der koronaren Herzerkrankung. Rationale für eine gezielte adjuvante Therapie. In: Zeitschrift für Kardiologie 92 (2003), S. 6-27.
492. Singh, BK; Mehta, JL: **Management of dyslipidemia in the primary prevention of coronary heart disease**. In: Current Opinion in Cardiology 17 (2002). Nr. 5, S. 503-511.
493. Sirol, M; Corvol, JC; Bouzamondo, A; Sanchez, P; Lechat, P: **A meta-analysis of statin therapy and incidence of stroke**. In: Pharmacology & Toxicology 89 (2001). Nr. 1, S. 136
494. Sites, CK: **Hormones women, and cardiovascular disease: Primary vs. secondary prevention after menopause**. In: Endocrinologist 10 (2000). Nr. 2, S. 113-117.
495. Sniderman, AD: **How, when, and why to use apolipoprotein B in clinical practice**. In: American Journal of Cardiology 90 (2002). Nr. 8, S. 48i-54i.
496. Sprecher, DL: **Raising high-density lipoprotein cholesterol with niacin and fibrates: a comparative review**. In: American Journal of Cardiology 86 (2000). Nr. 12A, S. 46L-50L.
497. Stein, EA: **Introduction: rosuvastatin--an efficacy assessment based on pooled trial data**. In: The American Journal of Cardiology 91 (2003). Nr. 5A, S. 1C-2C.
498. Stein, EA: **Lipid modulation and atherosclerotic events: extending the clinical spectrum with fibrates and statins**. In: Current Atherosclerosis Reports 2 (2000). Nr. 1, S. 11-13.
499. Stein, EA: **Managing dyslipidemia in the high-risk patient**. In: American Journal of Cardiology 89 (2002). Nr. 5A, S. 50C-57C.
500. Steiner, G: **DAIS: How it relates to other lipid intervention studies in diabetes**. In: British Journal of Diabetes and Vascular Disease 3 (2003). Nr. 3, S. 212-215.
501. Steiner, G: **The use of fibrates and of statins in preventing atherosclerosis in diabetes**. In: Current Opinion in Lipidology 12 (2001). Nr. 6, S. 611-617.
502. Strauss, WE; Alexis, G; Tapley, RD: **Use of a tiered review for evaluation of appropriate use of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase-inhibitor therapy**. In: Clinical Therapeutics 21 (1999). Nr. 2, S. 422-429.
503. Sudhir, K: **Recent advances in the prevention of coronary artery disease: Focus on primary prevention**. In: Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 3 (1998). Nr. 1, S. 77-83.
504. Sudhop, T; von Bergmann, K: **Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia**. In: Drugs 62 (2002). Nr. 16, S. 2333-2347.

505. Sudhop, T; von Bergmann, K: **KHK-Prävention: Wichtig ist doch nur die Entzündungshemmung. Wozu dann noch Lipide senken?** In: Münchener Medizinische Wochenschrift, Fortschritte der Medizin 145 (2003). Nr. 21, S. 19
506. Taher, TH; Dzavik, V; Reteff, EM; Pearson, GJ; Woloschuk, BL; Francis, GA: **Tolerability of statin-fibrate and statin-niacin combination therapy in dyslipidemic patients at high risk for cardiovascular events.** In: American Journal of Cardiology 89 (2002). Nr. N4, S. 390-394.
507. Tasaki, H: **Low-density lipoprotein apheresis in the prevention of recurrent coronary heart disease: A review.** In: Therapeutic Apheresis and Dialysis 7 (2003). Nr. N4, S. 408-412.
508. Teo, KK; Burton, JR: **Who should receive HMG CoA reductase inhibitors?** In: Drugs 62 (2002). Nr. 12, S. 1707-1715.
509. Thiery, J; Seidel, D: **Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at high risk.** In: Current Opinion in Lipidology 9 (1998). Nr. 6, S. 521-526.
510. Tobert, JA: **Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors.** In: Nature Reviews Drug Discovery 2 (2003). Nr. 7, S. 517-526.
511. Torp-Pedersen, C; Rask-Madsen, C; Gustafsson, I; Gustafsson, F; Kober, L: **Diabetes mellitus and cardiovascular risk: just another risk factor?** In: European Heart Journal Supplements 5 (2003). Nr. F, S. F26-F32.
512. Valuck, RJ; Williams, SA; MacArthur, M; Saseen, JJ; Nair, KV; McCollum, M; Ensor, JE: **A retrospective cohort study of correlates of response to pharmacologic therapy for hyperlipidemia in members of a managed care organization.** In: Clinical Therapeutics 25 (2003). Nr. N11, S. 2936-2957.
513. Veillard, NR; Mach, F: **Statins: The new aspirin?** In: Cellular and Molecular Life Sciences 59 (2001). Nr. 11, S. 1771-1786.
514. Viukari, M: **Stroke prevention [8].** In: Lancet 353 (1999). Nr. 9167, S. 1886
515. Vogt, A; Nieczaj, R; Thomas, HP; Borchelt, M; Steinhagen-Thiessen, E: **Primary and secondary prevention in dyslipidaemia in the elderly.** In: Therapeutische Umschau 59 (2002). Nr. 7, S. 341-344.
516. Von, S: **Cardiovascular prevention and rehabilitation.** In: Internist 45 (2004). Nr. N2, S. 182-188.
517. Wald, NJ; Law, MR: **A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%.** In: British Medical Journal 326 (2003). Nr. 7404, S. 1419
518. Wallace, A; Chinn, D; Rubin, G: **Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: Randomised controlled trial.** In: British Medical Journal 327 (2004). Nr. 7418, S. 788
519. Walldius, G; Jungner, I: **Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: Risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy.** In: Journal of Internal Medicine 255 (2004). Nr. 2, S. 188-205.
520. Wallis, EJ; Ramsay, LE; Ul-Haq, I; Ghahramani, P; Jackson, PR; Rowland-Yeo, K; Yeo, WW: **Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population.** In: British Medical Journal 320 (2000). Nr. 7236, S. 671-676.
521. Wang, JG; Staessen, JA: **Benefits of antihypertensive pharmacologic therapy and blood pressure reduction in outcome trials.** In: Journal of Clinical Hypertension 5 (2003). Nr. 1, S. 66-75.
522. Wassmann, S; Nickenig, G: **Improvement of endothelial function by HMG-CoA reductase inhibitors.** In: Drug News and Perspectives 15 (2002). Nr. 2, S. 85-92.
523. Weber, MA: **Should all hypertensive patients get a statin?** In: Cardiovascular Reviews and Reports 24 (2001). Nr. 8, S. 437-439.
524. Weintraub, WS: **Is atherosclerotic vascular disease related to a high-fat diet?** In: Journal of Clinical Epidemiology 55 (2001). Nr. 11, S. 1064-1072.

525. Wierzbicki, AS; Mikhailidis, DP; Wray, R; Schacter, M; Cramb, R; Simpson, WG; Byrne, CB: **Statin-fibrate combination: therapy for hyperlipidemia: a review.** In: Current Medical Research and Opinion 19 (2003). Nr. 3, S. 155-168.
526. Wilde, MI; Spencer, CM: **Management of dyslipidaemias. The potential role of atorvastatin.** In: Disease Management and Health Outcomes 3 (1998). Nr. 6, S. 293-311.
527. Williamson, DR; Pharand, C: **Statins in the prevention of coronary heart disease.** In: Pharmacotherapy (USA) 18 (1998). Nr. 2, S. 242-254.
528. Woodward, MC: **Prevention of Alzheimer's disease and other dementias.** In: Journal of Pharmacy Practice and Research 33 (2003). Nr. 2, S. 138-143.
529. Yokoyama, M; Nakayama, T; Namikawa, S; Nameki, M; Koizumi, T; Komiyama, N: **Coronary plaque regression by atorvastatin is accompanied by vessel shrinkage without luminal encroachment: From a randomized prospective study using intravascular ultrasound.** In: Circulation 108 (2003). Nr. 17 t, S. IV-461.
530. Yusuf, S: **Two decades of progress in preventing vascular disease.** In: Lancet 360 (2002). Nr. 9326, S. 2-3.



Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.