

LDL-Cholesterin, Statine und kardiovaskuläre Ereignisse: Eine Metaanalyse

Bernd Genser

BGStats – Statistical
Consulting & Data
Analysis
Hochstr. 7
A-8071 Wagensbach/Graz

Winfried März

Klinisches Institut für
Medizinische
und Chemische
Labordiagnostik
Medizinische
Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
A-8036 Graz

Prospektive Interventionsstudien zeigen, dass HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) langfristig kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität absenken. Dies gilt in gleichem Maße für Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (Sekundärprävention) und Personen mit erhöhtem Risiko (Primärprävention) [1–3]. In den letzten Jahren wurde der Zusammenhang zwischen der durch Statine erzielten Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) und der Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse untersucht.

Aufgrund einer systematischen Analyse 58 randomisierter Studien mit insgesamt 148.321 Teilnehmern, in denen unterschiedliche Methoden zur Absenkung des Cholesterins eingesetzt wurden, postulieren Law und Kollegen, die Verminderung des LDL-C um rund 70 mg/dl senke das Risiko koronarer Ereignisse um annähernd zwei Drittel (!) [3]. Außerdem kommen sie zu dem Schluss, die Reduktion des kardiovaskulären Risikos falle umso größer aus, je stärker das LDL-C abgesenkt wird. Eine erst vor wenigen Wochen veröffentlichte Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration beschränkte sich auf 14 prospektive Interventionsstudien mit Statinen, an denen insgesamt 90.056 Personen teilnahmen [4]. Sie kommt zu dem Ergebnis, die Absenkung des LDL-C um 1,0 mmol/l (etwa 39 mg/dl) führe zu einer Absenkung der Gesamtmortalität um 12% (Risikoratio [RR] 0,88; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,84–0,91; $p < 0,0001$), einer Absenkung der koronaren Mortalität um 19% (RR 0,81; 95% KI 0,76–0,85; $p < 0,0001$) und einer Absenkung nicht letaler Herzinfarkte oder koronarer Todesfälle um 23% (RR 0,77; 95% KI 0,74–0,80; $p < 0,0001$). Darüber hin-

aus werde durch die Senkung des LDL-C um 1,0 mmol/l (39 mg/dl) das Risiko eines Schlaganfalls um 17% (RR 0,83; 95% KI 0,78–0,88; $p < 0,0001$) gesenkt. Die CTT folgern, neben dem globalen Risiko des Patienten hänge der klinische Nutzen der Statine hauptsächlich von der absoluten Senkung des LDL-C ab, und dies unabhängig vom LDL-C vor Behandlung [4].

Zu eklatant unterschiedlichen Ergebnissen kommt eine kürzlich vom deutschen „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“ (IQWiG) elektronisch publizierte Analyse des Zusammenhangs zwischen der Absenkung des LDL-C durch Statine und deren klinischem Nutzen [5]. Unter anderem erklärt das Institut darin: „Aus den vorliegenden Langzeitinterventionsstudien mit verschiedenen Statinwirkstoffen lässt sich nicht ableiten, dass das Ausmaß der LDL-Cholesterin-Senkung geeignet ist, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte generell zu belegen oder zu quantifizieren.“ Die damit offenbar im deutschsprachigen Raum genauso große wie überflüssige Verwirrung hinsichtlich der Bedeutung der LDL-Senkung für den klinischen Nutzen von Statinen hat uns veranlasst, diese an und für sich längst beantwortete Frage nochmals aufzugreifen. Zunächst werden einige prinzipielle Überlegungen zum Zusammenhang zwischen LDL-C und koronaren Ereignissen angestellt. Danach wird die Beziehung zwischen der absoluten Verminderung des LDL-C in placebokontrollierten Interventionsstudien mit Statinen und dem relativen Risiko für klinische Endpunkte (Gesamtmortalität, koronar bedingte Mortalität, nicht letaler Myokardinfarkt, Kombination aus nicht

letalem Myokardinfarkt oder koronar bedingtem Tod, Schlaganfall, Revaskularisierung und jedwedem vaskulären Ereignis, also die Kombination aus koronarer Sterblichkeit, nicht tödlichem Herzinfarkt, Schlaganfall und Revaskularisierung) mittels Meta-Regressionsanalyse untersucht.

Welcher Zusammenhang besteht zwischen LDL-C und kardiovaskulären Ereignissen?

In fast allen prospektiven Kohortenstudien wird der Zusammenhang zwischen Cholesterin oder LDL-C und Koronarereignissen gut

durch Exponentialfunktionen beschrieben [3, 6–8]. Dies ist auch für das LDL-C in placebokontrollierten Studien mit Statinen der Fall [3, 8]. In Abbildung 1 wird für die Sekundärprävention bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit beispielhaft folgende Beziehung zwischen LDL-C und Ereignissen über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren angenommen: $\text{Inzidenzrate (\%)} = 4,0 \cdot \exp(0,0075 \cdot \text{LDL-C [mg/dl]})$. Tabelle 1 enthält die hypothetischen Ergebnisse von sieben Studien, in denen das LDL-C – gegenüber Konzentrationen in den Placebogruppen zwischen 75 und 225 mg/dl – um jeweils absolut 25 mg/dl abgesenkt wird. Dies entspricht relativen Absenkungen des LDL-C zwischen

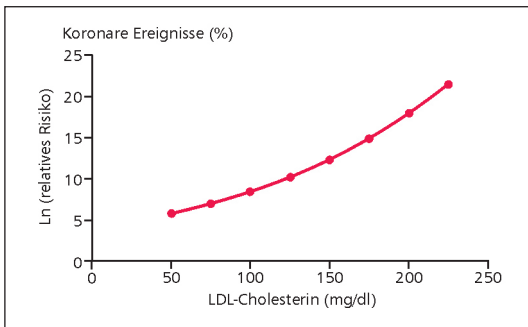
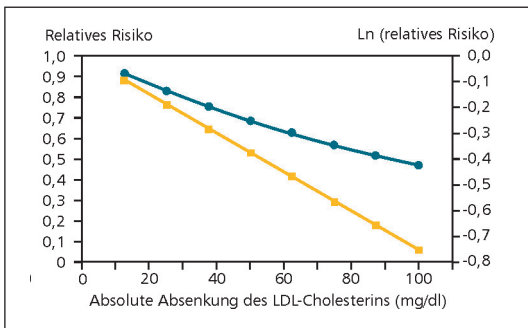


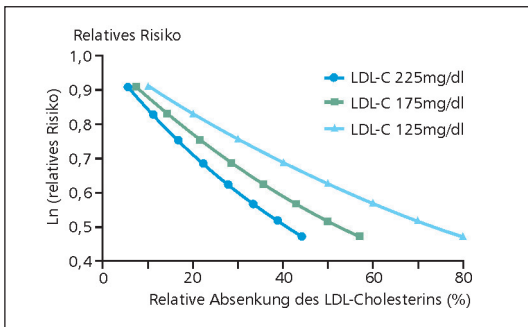
Abbildung 1

LDL-C und kardiovaskuläre Ereignisse

a) Der Zusammenhang zwischen LDL-C und kardiovaskulären Ereignissen ist log-linear. Für die Sekundärprävention gilt ungefähr folgende, hier abgebildete Beziehung: $\text{Inzidenzrate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse in fünf Jahren (\%)} = 4,0 \cdot \exp(0,0075 \cdot \text{LDL-C [mg/dl]})$.



b) Unter der Annahme des exponentiellen Zusammenhangs zwischen LDL-C und Ereignisrate ist der Zusammenhang zwischen absoluter Senkung des LDL-C und der Risikorate ebenfalls log-linear. Die Relation lässt sich durch logarithmische Transformation der Ordinate linearisieren und ist unabhängig vom LDL-C vor Behandlung.



c) Der Zusammenhang zwischen der Risikorate und der relativen Absenkung des LDL-C ist ebenfalls log-linear, wird jedoch durch das LDL-C vor Behandlung beeinflusst.

**Ergebnisse von sieben hypothetischen Studien A bis G
mit unterschiedlichem LDL-C in den Placebogruppen und Absenkungen
des LDL-C um jeweils 25 mg/dl (0,65 mmol/l)**

Studie	LDL-C Placebo (mg/dl)	LDL-C Verum (mg/dl)	Δ LDL-C absolut (mg/dl)	Δ LDL-C relativ (%)	Ereignisse Placebo (%)	Ereignisse Verum (%)	RR
A	75	50	25	33	7,0	5,8	0,83
B	100	75	25	25	8,5	7,0	0,83
C	125	100	25	20	10,2	8,5	0,83
D	150	125	25	17	12,3	10,2	0,83
E	175	150	25	14	14,9	12,3	0,83
F	200	175	25	13	17,9	14,9	0,83
G	225	200	25	11	21,6	17,9	0,83

Tabelle 1

11 und 33%. Berechnet man die zu erwartende Ereignisrate aus dem LDL-C nach oben angeführter exponentieller Relation, führt jede absolute Differenz des LDL-C zwischen den Behandlungsgruppen von 25 mg/dl zu einer relativen Reduktion des Risikos um 17%. Wie Abbildung 1 und Tabelle 1 zeigen, ist diese Risikoverminderung unabhängig vom LDL-C in der Placebogruppe.

Welcher Zusammenhang besteht zwischen der absoluten Absenkung des LDL-C und der relativen Risikoreduktion?

Um den Zusammenhang zwischen absoluter Senkung des LDL-C und der Risikoratio darzustellen, analysieren wir zunächst acht hypothetische Studien der Sekundärprävention, in denen das LDL-C in den Placebogruppen gleich ist, während in den Verumgruppen absolute Absenkungen des LDL-C zwischen 12,5 mg/dl (0,32 mmol/l) und 100 mg/dl (2,59 mmol/l) in Schritten von jeweils 12,5 mg/dl (0,32 mmol/l) erfolgen. Tabelle 2 (Studien A₁ bis H₁) und Abbildung 1 zeigen, dass die Beziehung zwischen der absoluten Senkung des LDL-C und der Risikoratio nicht linear ist. Durch Logarithmierung der Ordinate lässt sich die Beziehung linearisieren. Verändert man das LDL-C in den Placebo-

gruppen, bleiben die relativen Risikoverminderungen völlig unbeeinflusst (Studien A₂ bis H₂ und A₃ bis H₃ in Tabelle 2). Der Zusammenhang zwischen der absoluten Senkung des LDL-C und der Risikoratio ist damit log-linear und vom LDL-C in der Placebogruppe (oder dem LDL-C vor Behandlung, sofern man unterstellt, dass sich das LDL-C in der Placebogruppe nicht ändert) unabhängig. Dies zeigt auch die folgende Überlegung:

Im log-linearen Modell wird der Zusammenhang zwischen LDL-C und Ereignissen beschrieben durch

$$\text{Inzidenzrate} = a \cdot \exp(b \cdot \text{LDL-C})$$

Zur Vereinfachung seien $a = 1$ und $b = 1$, es gilt also

$$\text{Inzidenzrate} = \exp(\text{LDL-C})$$

und somit

$$\ln(\text{Inzidenzrate}) = \text{LDL-C}.$$

In einer Studie seien LDL-C₁ das mittlere LDL-C in der Placebogruppe, LDL-C₂ das mittlere LDL-C in der Verumgruppe und Δ LDL-C = LDL-C₁ - LDL-C₂. Die Ereignisraten in den beiden Gruppen seien Inzidenzrate₁ und Inzidenzrate₂, die Risikoratio sei $\text{RR} = \text{Inzidenzrate}_1 / \text{Inzidenzrate}_2$. Damit gilt $\text{RR} = \text{Inzidenzrate}_1 / \text{Inzidenzrate}_2 = \exp(\text{LDL-C}_1) / \exp(\text{LDL-C}_2)$,

Ergebnisse von 24 hypothetischen Studien A₁ bis H₁, A₂ bis H₂, und A₃ bis H₃ in der Sekundärprävention mit unterschiedlichem LDL-C in den Placebogruppen (225 mg/dl [5,83 mmol/l]; 175 mg/dl [4,53 mmol/l]; 125 mg/dl [3,24 mmol/l]) und unterschiedlichen Absenkungen des LDL-C in Schritten von jeweils 12,5 mg/dl (0,32 mmol/l)

Studie	LDL-C Placebo (mg/dl)	LDL-C Verum (mg/dl)	ΔLDL-C absolut (mg/dl)	ΔLDL-C relativ (%)	Ereignisse Placebo (%)	Ereignisse Verum (%)	RR
A ₁	225	125,0	100,0	44,4	21,6	10,2	0,47
B ₁	225	137,5	87,5	38,9	21,6	11,2	0,52
C ₁	225	150,0	75,0	33,3	21,6	12,3	0,57
D ₁	225	162,5	62,5	27,8	21,6	13,5	0,63
E ₁	225	175,0	50,0	22,2	21,6	14,9	0,69
F ₁	225	187,5	37,5	16,7	21,6	16,3	0,76
G ₁	225	200,0	25,0	11,1	21,6	17,9	0,83
H ₁	225	212,5	12,5	5,6	21,6	19,7	0,91
A ₂	175	75,0	100,0	57,1	14,9	7,0	0,47
B ₂	175	87,5	87,5	50,0	14,9	7,7	0,52
C ₂	175	100,0	75,0	42,9	14,9	8,5	0,57
D ₂	175	112,5	62,5	35,7	14,9	9,3	0,63
E ₂	175	125,0	50,0	28,6	14,9	10,2	0,69
F ₂	175	137,5	37,5	21,4	14,9	11,2	0,76
G ₂	175	150,0	25,0	14,3	14,9	12,3	0,83
H ₂	175	162,5	12,5	7,1	14,9	13,5	0,91
A ₃	125	25,0	100,0	80,0	10,2	4,8	0,47
B ₃	125	37,5	87,5	70,0	10,2	5,3	0,52
C ₃	125	50,0	75,0	60,0	10,2	5,8	0,57
D ₃	125	62,5	62,5	50,0	10,2	6,4	0,63
E ₃	125	75,0	50,0	40,0	10,2	7,0	0,69
F ₃	125	87,5	37,5	30,0	10,2	7,7	0,76
G ₃	125	100,0	25,0	20,0	10,2	8,5	0,83
H ₃	125	112,5	12,5	10,0	10,2	9,3	0,91

Tabelle 2

$$\ln(RR) = \ln[\exp(LDL-C_1) / \exp(LDL-C_2)],$$

$$\ln(RR) = \ln[\exp(LDL-C_1)] - \ln[\exp(LDL-C_2)] = LDL-C_1 - LDL-C_2, \text{ somit}$$

$$\ln(RR) = DLDL.$$

Diese einfache Herleitung zeigt, dass die Beziehung zwischen der absoluten Verminderung des LDL-C und der relativen Risikoreduktion durch einen log-linearen Zusammenhang beschrieben wird, wenn die Inzidenzrate in Behandlungs- und Kontrollgruppe in einem exponentiellen Zusammenhang zum LDL-C steht.

Welcher Zusammenhang besteht zwischen der relativen Absenkung des LDL-C und der relativen Risikoreduktion?

Tabelle 2 enthält neben den absoluten auch die relativen Absenkungen des LDL-C in 24 hypothetischen Studien mit unterschiedlichem LDL-C in Placebo- oder Kontrollgruppen (225 mg/dl [5,83 mmol/l]; 175 mg/dl [4,53 mmol/l]; 125 mg/dl [3,24 mmol/l]) und unterschiedlichen Absenkungen des LDL-C in Schritten von jeweils 12,5 mg/dl (0,32 mmol/l). In Abbildung 1 sind relative Risiken und relative Senkungen des LDL-C gegeneinander aufgetragen: Die Abbildung zeigt, dass der Zusammenhang zwischen relativer Absenkung des LDL-C und dem relativen Risiko ebenfalls nicht linear ist. Ferner resultieren in Abhängigkeit vom LDL-C in der Placebo- oder Kontrollgruppe bei gleicher relativer Senkung des LDL-C unterschiedliche Risikoratos. Ohne Berücksichtigung des LDL-C in der Placebogruppe (bzw. des LDL-C vor Therapie) kann daher die relative Absenkung des LDL-C als Maß für die Wirkung eines Statins nicht in Regressionsanalysen eingesetzt werden. Da es bei Verwendung der absoluten Senkung des LDL-C in der Placebogruppe unberücksichtigt bleiben kann, haben wir in der folgenden Metaanalyse die absolute Absenkung des LDL-C als Prädiktor benutzt.

Metaanalyse:

LDL-C und koronare Ereignisse in prospektiven Interventionsstudien mit Statinen

Methodik

In die Metaanalyse wurden nur in deutscher oder englischer Sprache veröffentlichte, randomisierte und kontrollierte Studien mit verblindeter Evaluation von Endpunkten eingeschlossen, deren primäres Ziel es war, den Effekt eines Statins im Vergleich zu Placebo, einem anderen Statin oder dem gleichen Statin in unterschiedlicher Dosis auf Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Endpunkte (Tod durch koronare Herzkrankheit, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisierungen oder kombinierte Endpunkte, die wenigstens einen dieser Endpunkte enthielten) zu untersuchen. Die Studienlaufzeit wurde nicht eingeschränkt. Die Literatursuche in der Datenbank „MEDLINE“ umfasste den Zeitraum von 1990 bis Ende September 2005.

Um den Zusammenhang zwischen der durch Statine induzierten Senkung des LDL-C und dem Risiko für das Eintreffen klinischer Endpunkte zu beschreiben, wurden die folgenden Informationen aus den Publikationen der Studienergebnisse extrahiert: Als Maß für die durchschnittliche Senkung des LDL-C während des Beobachtungszeitraums wurde versucht, die durchschnittliche Differenz der absoluten Senkung des LDL-C (mg/dl) zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe so gut wie möglich zu approximieren. Für sechs Studien war die durchschnittliche Differenz der absoluten Senkung des LDL-C über den Beobachtungszeitraum direkt aus den Publikationen zu entnehmen (durchschnittliche Differenz, DD). Für acht Studien, in denen das LDL-C zu mehreren Zeitpunkten angegeben war, wurde der gewichtete Mittelwert der Differenz der Senkung des LDL-C zwischen den Behandlungsgruppen über den Beobachtungszeitraum berechnet (gewichteter Mittelwert, GM). Als Gewichtungsfaktor wurde die Anzahl der Patienten unter Risiko zu dem jeweiligen Messzeitpunkt verwendet. Für die restlichen drei Studien, bei denen Angaben zur Senkung des LDL-C nur für

einen oder zwei Zeitpunkte angeben waren, wurde die Differenz der Senkungen des LDL-C an diesem Zeitpunkt bzw. der Mittelwert über die beiden Messungen herangezogen (Zeitpunkt, ZP).

Als Maß für den Effekt auf das Risiko wurden die publizierten Schätzungen der Risikoratios (Hazard Ratio oder Rate Ratio der Kontrollgruppe vs. Behandlungsgruppe) herangezogen. Bei Fehlen einer expliziten Angabe des relativen Risikos hinsichtlich eines oder mehrerer Endpunkte, jedoch Angabe der Anzahl der eingetroffenen Ereignisse wurden aus der Anzahl der Patienten, dem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum und der Anzahl der Ereignisse Ereignisraten in der Behandlungs- und Kontrollgruppe ermittelt. Danach wurden als Schätzer für das relative Risiko Verhältnisse der Ereignisraten (Rate Ratios) und 95%-Konfidenzintervalle gebildet.

Als statistischer Ansatz zur Quantifizierung des vermuteten Zusammenhangs zwischen der Differenz der Senkung des LDL-C und dem relativen Risiko (Behandlungsgruppe vs. Kontrollgruppe) wurden gewichtete Korrelations- und Regressionsanalysen durchgeführt. Als Gewichtungsfaktor für die Einzelstudien wurde die Varianz der studienspezifischen Schätzung des relativen Risikos (Hazard Ratio oder Rate Ratio) bezüglich des jeweiligen Endpunkts gewählt. Diese Gewichtung hat den Vorteil, dass sowohl die Fallzahl der Studie, die Beobachtungszeit und der verwendete statistische Ansatz zur Quantifizierung des relativen Risikos (z. B. multivariates Cox-Modell oder univariat ermitteltes relatives Risiko) als auch die Varianz der Studienpopulation in die Berechnungen einfließen. Bei Fehlen expliziter Varianzangaben in den jeweiligen Publikationen wurde die Varianz des relativen Risikos aus den angeführten 95% KI mit Hilfe der einfachen Approximationsformel

$$\text{var}(\text{RR}) = [D / (2 \cdot 1,96)]^2$$

berechnet, wobei D der Differenz der oberen und unteren Grenze des 95% KI entspricht.

Zur Visualisierung des Zusammenhangs wurden Streudiagramme mit zum Studien-

gewicht proportionalen Datenpunkten erstellt. Auf der Abszisse wurde die Differenz der absoluten Senkung des LDL-C zwischen den Behandlungsgruppen, auf der Ordinate die Schätzung des relativen Risikos (Risikoratio) aufgetragen. Bei der Anpassung der Regressionsmodelle diente die absolute Differenz des LDL-C zwischen den Behandlungsgruppen als unabhängige Variable, die Risikoratio als abhängige Variable. Es wurden Anpassungen an verschieden gewichtete Regressionsmodelle vorgenommen. Zunächst wurde ein lineares Regressionsmodell der Form $E(\text{RR}) = \text{cons} + \beta \cdot \Delta\text{LDL} + \text{zufälliger Fehler } \epsilon$ angepasst, danach ein Modell der Form $\ln[E(\text{RR})] = \text{cons} + \beta \cdot \Delta\text{LDL} + \text{zufälliger Fehler } \epsilon$, unter der Annahme, dass ΔLDL und RR in einem log-linearen Zusammenhang stehen. Zuletzt wurde auch noch ein log-lineares Modell ohne Konstante angepasst, d. h. es wurde davon ausgegangen, dass bei Fehlen einer Senkung des LDL-C das relative Risiko 1,0 betrage: $\ln[E(\text{RR})] = \beta \cdot \Delta\text{LDL} + \text{zufälliger Fehler } \epsilon$.

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Software-Pakets STATA (Ver. 8.2, STATA Corporation, College Station, TX, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Die Metaanalyse beruht auf 17 Studien, an denen insgesamt 88.973 Personen teilnahmen. Die Charakteristika dieser Studien enthält Tabelle 3. Für alle Endpunkte zeigte das log-lineare Modell eine bessere Anpassung als das lineare Modell, des weiteren verbesserte sich die Modellgüte erheblich, wenn die Konstante weggelassen wurde, was insofern plausibel ist, als bei Ausbleiben einer Senkung des LDL-C ein klinischer Effekt nicht zu erwarten ist. Im folgenden Abschnitt präsentieren wir die Ergebnisse hinsichtlich der einzelnen Endpunkte; die Ergebnisse der Regressionsmodelle beziehen sich alle auf das log-lineare Modell ohne Konstante.

Gesamtmortalität. Angaben zu Gesamtmortalität fanden sich für 15 der untersuchten Studien. Die gewichtete, log-lineare

Tabelle 3

Übersicht über die in die Meta-Regression eingeschlossenen Studien												
Studie	Intervention	Kontrolle	Kontroll- gruppe N =	Interven- tions- gruppe N =	Gesamt N =	Beobach- tungs- dauer (Jahre)	Personen- jahre	LDL-C Kontrolle (mg/dl)	LDL-C Interven- tion (mg/dl)	Methode ¹	Differenz LDL-C absolut (mg/dl)	Differenz LDL-C relativ (mg/dl)
4D	Atorvastatin 20 mg	Placebo	636	619	1255	3,9	4907	127	125	GM	42,3	33,2
4S	Simvastatin 20–40 mg	Placebo	2223	2221	4444	5,4	23.998	188	188	DD	65,8	35,0
AFCAPS/ TexCAPS	Lovastatin 20–40 mg	Placebo	3301	3304	6605	5,2	34.346	156	115	ZP (1 Jahr)	35,9	26,5
ALERT	Fluvastatin 40–80 mg	Placebo	1052	1050	2102	5,5	11.561	159	159	DD	38,7	24,4
ALLHAT-LLT	Pravastatin 40 mg	Placebo	5185	5170	10355	4,8	49.704	146	146	GM	23,2	15,9
ASCOT-LLA	Atorvastatin 10 mg	Placebo	5137	5178	10315	5,0	51.575	133	133	GM	44,1	33,2
A to Z	Simvastatin 20–80 mg	Sim (10)	2232	2265	4497	2,0	8900	111	112	GM	41,1	36,7
CARDS	Atorvastatin 10 mg	Placebo	1410	1428	2838	4,0	11.352	117	118	GM	45,5	38,6
CARE	Pravastatin 40 mg	Placebo	2078	2081	4159	5,0	20.795	139	139	DD	38,9	28,0
HPS	Simvastatin 40 mg	Placebo	1027	1027	2054	5,0	10.270	131	131	DD	38,7	30
LIPID	Pravastatin 40 mg	Placebo	4502	4512	9014	5,0	45.070	150	150	DD	37,5	25,0
LIPS	Fluvastatin 80 mg	Placebo	833	844	1677	5,0	8385	132	131	GM	40,3	21,0
MIRACL	Atorvastatin 80 mg	Placebo	1548	1548	3096	0,3	953	124	124	ZP (Ende)	64,5	52,0
PROSPER	Pravastatin 40 mg	Placebo	2913	2891	5804	3,0	17.412	147	147	ZP (3 Monate, 2 Jahre)	44,8	30,5
PROVE-IT	Atorvastatin 40–80 mg	Pravastatin 40 mg	2063	2099	4162	2,0	8324	106	106	GM	33,8	31,9
TNT	Atorvastatin 80 mg	Atorvastatin 10 mg	5006	4995	10001	4,9	48.900	98	97	DD	23,0	24,0
WOSCOPS	Pravastatin 40 mg	Placebo	3293	3302	6595	5,0	32.975	192	192	GM	35,4	25,7

Studie	Gesamtmortalität		Koronare Mortalität		Nicht letale Myokardinfarkte		Koronare Mortalität oder nicht letale Myokardinfarkte		Schlaganfälle		Revaskularisierungen		Alle vaskulären Ereignisse	
	HR	95% KI	HR	95% KI	HR	95% KI	HR	95% KI	HR	95% KI	HR	95% KI	HR	95% KI
4D	0,93	0,79-1,08	0,81	0,64-1,03	0,88	0,64-1,21	0,81 ²	0,67-0,99	1,33	0,90-1,97	0,75	0,52-0,85	0,86 ²	0,73-1,01
4S	0,70	0,58-0,85	0,58	0,46-0,73	0,60 ²	0,50-0,74	0,60 ²	0,51-0,70	0,63 ²	0,43-0,93				
AFCAPS/ TexCAPS			0,73 ²	0,30-1,70							0,67	0,52-0,85	0,75	0,62-0,91
ALERT	1,02	0,81-1,30	0,62	0,40-0,96	0,68	0,40-1,00	0,65	0,48-0,88			0,88 ²	0,6-1,30		
ALLHAT-LLT	0,99	0,89-1,11	0,99	0,80-1,24			0,91	0,75-1,04	0,91	0,75-1,09				
ASCOT-LLA	0,87	0,71-1,06	0,90	0,66-1,23					0,73	0,56-0,96			0,79	0,69-0,90
A to Z	0,79	0,61-1,03							0,79	0,48-1,30	0,93	0,73-1,20		
CARDS	0,73	0,52-1,01							0,52	0,31-0,89	0,69	0,41-1,16	0,68	0,55-0,85
CARE			0,80	0,61-1,05	0,77	0,64-0,94	0,76	0,64-0,91	0,69	0,48-0,97	0,73	0,63-0,85	0,76 ²	0,68-0,85
HPS	0,83	0,75-0,91	0,82	0,72-0,91	0,62	0,54-0,70	0,73	0,67-0,79	0,75	0,66-0,85	0,76	0,70-0,83	0,76	0,72-0,81
LIPID	0,78	0,69-0,87	0,76	0,65-0,82	0,78 ²	0,67-0,93	0,76	0,68-0,85	0,81	0,66-1,00	0,80	0,72-0,90	0,80 ²	0,75-0,86
LIPS	0,69	0,45-1,07	0,53	0,27-1,05	0,79 ²	0,47-1,33	0,69	0,46-1,02						
MIRACL	0,94	0,67-1,31			0,90	0,69-1,16			0,50	0,26-0,99	1,02	0,42-1,64		
PROSPER	0,97	0,83-1,14	0,76	0,58-0,99	0,86	0,72-1,03	0,85	0,74-0,97	1,03	0,81-1,31			0,85	0,75-0,97
PROVE-IT	0,72	0,45-1,02	0,70	0,40-1,13					1,09	0,42-1,64	0,86	0,73-0,99		
TNT	1,01	0,85-1,19	0,80	0,61-1,03	0,78	0,66-0,93	0,79 ²	0,69-0,92	0,75	0,59-0,96			0,81	0,75-0,87
WOSCOPS	0,78	0,6-1,0	0,68	0,47-0,97	0,73	0,60-0,88	0,68	0,56-0,83	0,89	0,60-1,33	0,63	0,44-0,89		

1 Methode zur Ermittlung des durchschnittlichen Unterschieds im LDL-C zwischen den Behandlungsgruppen während des Beobachtungszeitraums. DD: in der Studie angegebene durchschnittliche Differenz über die Beobachtungsdauer; GM: gewichteter Mittelwert der Differenzen; ZP: Differenz an einem oder zwei Zeitpunkten.

2 Keine explizite Angabe des relativen Risikos; Schätzung des relativen Risikos (Rate Ratio) wurde berechnet aus Anzahl der Ereignisse und mittlerer Beobachtungsdauer.

4D: Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie [26]; **4S:** Scandinavian Simvastatin Survival Study [27]; **AFCAPS/TexCAPS:** AirForce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study [18]; **ALERT:** Assessment of Lescol in Renal Transplantation [20]; **ALLHAT-LLT:** Antihypertensive and Lipid-

Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – Lipid Lowering Trial [19]; **ASCOT-LLA:** Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm [15]; **A to Z:** Aggrastat to Zocor [11]; **CARDS:** Collaborative Atorvastatin Diabetes Study [16]; **CARE:** Cholesterol And Recurrent Events Study [28]; **HPS:** Heart Protection Study [25]; **LIPID:** Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease [29]; **LIPS:** Lescol Intervention Prevention Study [30]; **MIRACL:** Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering [12]; **PROSPER:** PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk [21]; **PROVE-IT:** Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy [13]; **TNT:** Treating to New Targets [14]; **WOSCOPS:** West of Scotland Coronary Prevention Study [17].

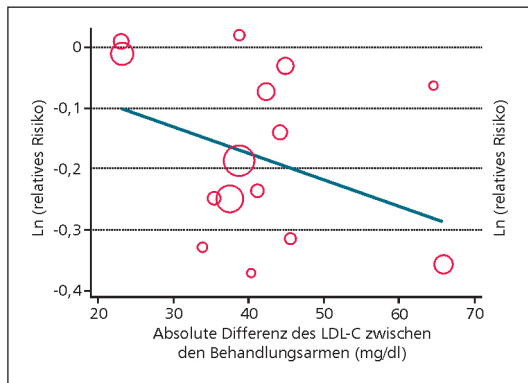


Abbildung 2a: Gesamtmortalität

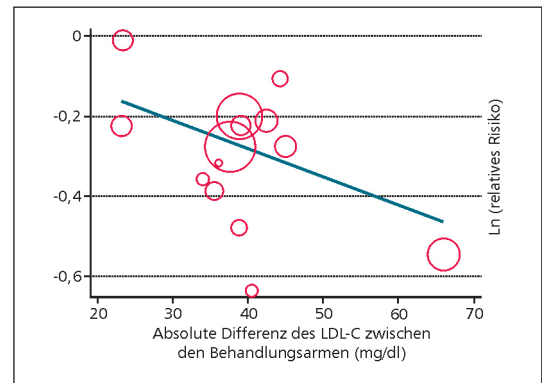


Abbildung 2b: Koronare Mortalität

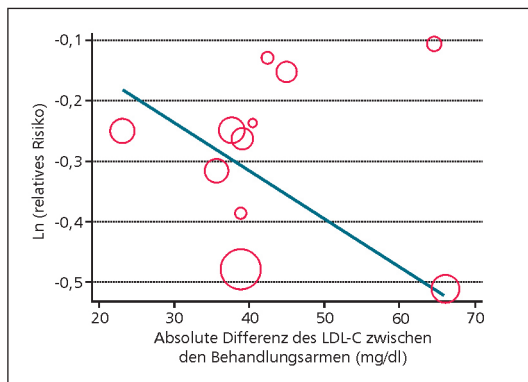


Abbildung 2c: Nicht letaler Myokardinfarkt

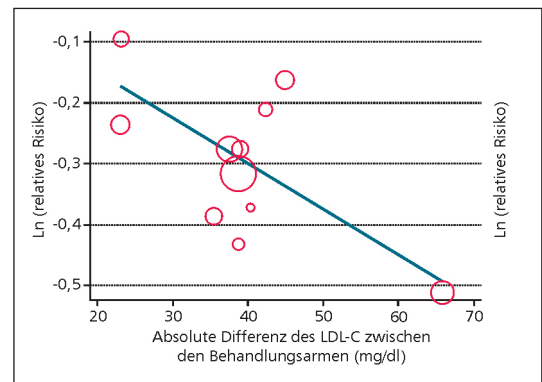


Abbildung 2d: Koronare Mortalität oder nicht letaler Myokardinfarkt

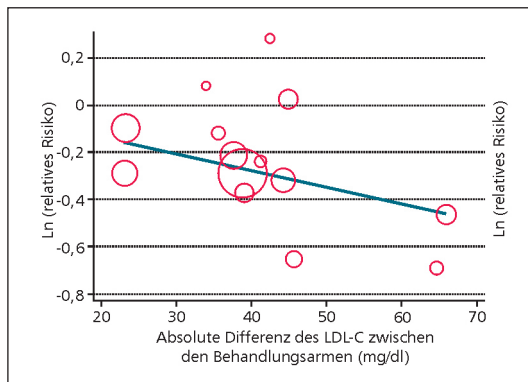


Abbildung 2e: Schlaganfall

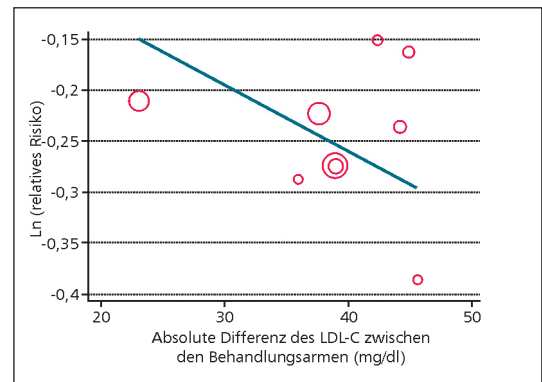


Abbildung 2f: Alle vaskulären Ereignisse

Abbildung 2

Modellanpassung des gewichteten log-linearen Regressionsmodells ohne Konstante. Als unabhängige Variable wurde die absolute Differenz der Senkung des LDL-C zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe, als abhängige Variable der natürliche Logarithmus des relativen Risikos für die einzelnen Endpunkte gewählt. Die beste Anpassung zeigte sich für ein log-lineares Modell ohne Konstante $\ln(\text{RR}) = b \cdot \Delta\text{LDL} + \text{zufälliger Fehler } \epsilon$, das von der Annahme ausgeht, dass die gesamte Risikoreduktion durch die Senkung des LDL-C bewirkt wird (d. h. $\Delta\text{LDL} = 0$ geht einher mit einem relativen Risiko von 1,00). Die Linie stellt die geschätzte Regressionsgerade dar. Die Einzelstudien wurden indirekt proportional zur Varianz der Schätzung des relativen Risikos gewichtet, die Durchmesser der Kreise sind proportional der Gewichtung der Studien.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Meta-Regressionsanalyse								
Endpunkt	P-Wert	R ²	β	P-Wert (β)	Risikoverminderung			
					Δ LDL-C 10 mg/dl	95% KI	Δ LDL-C 1 mmol/l	95% KI
Gesamt- mortalität	0,026	76,9%	-0,004	< 0,001	4,3%	2,9-5,6	15,6%	11,0-20,0
Koronare Mortalität	0,003	90,9%	-0,007	0,001	6,8%	3,7-10,3	24,0%	13,8-34,7
Nicht letaler Herzinfarkt	0,409	85,5%	-0,008	< 0,001	7,6%	5,8-9,5	26,6%	20,9-32,3
Koronare Mortalität oder nicht letaler Herzinfarkt	0,012	94,8%	-0,007	< 0,001	7,2%	6,1-8,4	25,3%	21,6-28,8
Schlaganfall	0,072	80,0%	-0,007	< 0,001	6,8%	4,8-8,7	23,9%	17,4-29,8
Alle vaskulären Ereignisse	0,473	94,8%	-0,007	< 0,001	6,3%	5,2-7,4	22,4%	18,8-25,9

Tabelle 4

r: Korrelationskoeffizient nach Pearson (log [RR], Δ -LDL-C); P-Wert: Signifikanzniveau des Korrelationskoeffizienten; R²: Bestimmtheitsmaß der gewichteten log-linearen Regression ohne Achsenabschnitt; β : Regressionskoeffizient; P-Wert (β): Signifikanzniveau Wald-Test

Regression der Mortalitätsrate auf die absolute Senkung des LDL-C ergab einen Regressionskoeffizienten von $\beta = -0,004$ ($p < 0,001$) und ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,769$ (Abbildung 2a, Tabelle 4). Damit besteht eine statistisch signifikante Beziehung zwischen der Gesamtmortalität und der absoluten Senkung des LDL-C. Annähernd 77% der Varianz der Absenkung der Gesamtmortalität sind durch Veränderungen im LDL-C zu erklären. Bei einer Absenkung des LDL-C um 10 mg/dl (0,26 mmol/l) ist deshalb mit einer Verminderung der Gesamtsterblichkeit um im Mittel 4,3% (95% KI 2,9–5,6%), bei einer Absenkung des LDL-C um 1 mmol/l (39 mg/dl) mit einer Verminderung der Gesamtsterblichkeit um 15,6% (95% KI 11,0–20,0%) zu rechnen.

Koronar bedingte Mortalität. Angaben zur koronar bedingten Mortalität fanden sich für 13 der 17 ausgewerteten Studien, für eine Studie konnte eine Schätzung des relativen Risikos aus der Anzahl der Ereignisse berechnet werden. Die gewichtete, log-lineare

Regression ergab einen Regressionskoeffizienten von $\beta = -0,007$ und ein Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,909$ ($p < 0,001$) (Abbildung 2b, Tabelle 4). Der Zusammenhang zwischen koronarer Mortalität und absoluter Senkung des LDL-C war somit etwas stärker als dessen Beziehung zur Gesamtmortalität. Eine Absenkung des LDL-C um 10 mg/dl (0,26 mmol/l) vermindert damit die koronar bedingte Mortalität um im Mittel 6,8% (95% KI 3,7–10,3%), eine Absenkung des LDL-C um 1 mmol/l (39 mg/dl) um 24,0% (95% KI 13,8–34,7%).

Nicht letale Myokardinfarkte. Für acht der 17 ausgewerteten Studien standen Angaben zum relativen Risiko nicht letaler Myokardinfarkte zur Verfügung, für drei weitere Studien konnte eine Schätzung des relativen Risikos aus den publizierten Daten ermittelt werden. Die log-lineare Regression ohne Konstante auf die absolute Senkung des LDL-C ergab einen signifikanten Regressionskoeffizienten ($\beta = -0,008$, $p < 0,001$) und ein Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,855$ (Abbildung 2c,

Tabelle 4). Eine Absenkung des LDL-C um 10 mg/dl (0,26 mmol/l) geht also mit einer Verminderung der Zahl nicht letaler Herzinfarkte um im Mittel 7,6% (95% KI 5,8–9,5%), eine Absenkung des LDL-C um 1 mmol/l (39 mg/dl) mit einer Verminderung um 26,6% (95% KI 20,9–32,3%) einher.

Koronar bedingte Mortalität oder nicht letale Myokardinfarkte. Für acht der 17 ausgewerteten Studien standen Angaben des relativen Risikos zur Verfügung, für drei Studien konnten Schätzungen aus den publizierten Ereignissen berechnet werden. Die gewichtete, log-lineare Regression des kombinierten Endpunktes aus koronar bedingter Mortalität oder nicht letalem Myokardinfarkt auf die absolute Senkung des LDL-C ergab einen Koeffizienten $\beta = -0,009$ ($p < 0,001$) und ein Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,948$ (Abbildung 2d, Tabelle 4). Eine Absenkung des LDL-C um 10 mg/dl (0,26 mmol/l) vermindert die Inzidenzrate dieses kombinierten Endpunktes um im Mittel 7,2% (95% KI 6,1–8,4%), eine Absenkung um 1 mmol/l (39 mg/dl) um 25,3% (95% KI 21,6–28,8%).

Schlaganfall. Für zwölf der 17 ausgewerteten Studien wurde die Inzidenzrate tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfälle mitgeteilt, für eine Studie konnte eine Schätzung des relativen Risikos aus den publizierten Daten berechnet werden. Die gewichtete, log-lineare Regression des kombinierten Endpunktes aus koronar bedingter Mortalität oder nicht letalem Myokardinfarkt auf die absolute Senkung des LDL-C ergab einen Regressionskoeffizienten $\beta = -0,007$ ($p < 0,001$) und ein Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,800$ (Abbildung 2e, Tabelle 4). Eine Senkung des LDL-C um 10 mg/dl (0,26 mmol/l) vermindert die Inzidenzrate von Schlaganfällen um im Mittel 6,8% (95% KI 4,8–8,7%), eine Absenkung um 1 mmol/l (39 mg/dl) um 23,9% (95% KI 17,4–29,8%).

Revaskularisierungen. Für neun der 17 ausgewerteten Studien standen Informationen zum relativen Risiko zur Verfügung, für eine Studie konnte eine Schätzung des relativen Risikos aus den Daten berechnet werden.

Im Gegensatz zu den anderen Endpunkten zeigten die Streudiagramme (ohne Abbildung) und auch die Korrelationsanalyse weder einen linearen noch einen log-linearen Zusammenhang.

Alle vaskulären Ereignisse (koronar bedingte Mortalität, nicht letale Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Revaskularisierungen). Für sechs der 17 ausgewerteten Studien waren die Angaben zur Inzidenzrate dieses kombinierten Endpunktes verfügbar, für drei weitere Studien konnten durch Aufsummierung der Ereignisse Schätzungen des relativen Risikos berechnet werden.

Die gewichtete, log-lineare Regression auf die absolute Senkung des LDL-C ergab einen statistisch signifikanten Koeffizienten $\beta = -0,007$ ($p < 0,001$) und ein relatives Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,948$ (Abbildung 2f, Tabelle 4). Eine Senkung des LDL-C um 10 mg/dl (0,26 mmol/l) vermindert die Inzidenzrate aller vaskulären Ereignisse um im Mittel 6,3% (95% KI 5,2–7,4%), eine Absenkung um 1 mmol/l (39 mg/dl) um 22,4% (95% KI 18,8–25,9%).

Diskussion

Diese Metaanalyse zeigt, dass in prospektiven Studien mit Statinen eine log-lineare Beziehung zwischen der absoluten Absenkung des LDL-C und der Verminderung der Gesamtmortalität, der koronar bedingten Mortalität, der Inzidenzrate von nicht tödlichen Herzinfarkten und Schlaganfällen besteht. Die Ergebnisse unserer Studie decken sich im Wesentlichen mit der erst kürzlich vorgestellten Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration [4]. Die Metaanalyse der CTT ergab, dass die Absenkung des LDL-C um 1,0 mmol/l (39 mg/dl) zu Absenkungen der Risiken für Tod jedweder Ursache um 12%, Tod aufgrund der koronaren Herzkrankheit um 19%, nicht letale Herzinfarkte oder Tod aufgrund der koronaren Herzkrankheit um 23% und für Schlaganfall um 17% führen würde. In der hier durchgeführten Analyse werden die Effekte einer Senkung

des LDL-C um 1,0 mmol/l (39 mg/dl) geringfügig höher veranschlagt als in der Analyse der CTT. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass wir aufgrund der vor der Durchführung festgelegten Einschlusskriterien zu einer unterschiedlichen Auswahl von Studien gelangt sind. Im Gegensatz zur Analyse der CTT fanden die Studien post-CABG [9] (primäre Zielgröße war die Progression der Atherosklerose in der Angiographie) und GISSI Prevention [10] (offene Studie) keine Berücksichtigung, während die Studien A to Z [11], MIRACL [12], PROVE-IT [13], TNT [14] und 4D [26] zusätzlich einbezogen wurden. Zudem wurde die Differenz im LDL-C zwischen den Behandlungsgruppen genauer berechnet, indem versucht wurde, die durchschnittliche Differenz zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe zu approximieren. In der Metaanalyse der CTT wurde die Differenz im LDL-C zwischen den Behandlungsgruppen dagegen lediglich aus den Mittelwerten ein Jahr nach Randomisierung errechnet. Schließlich geht die Metaanalyse der CTT von einer linearen Beziehung zwischen der absoluten Absenkung des LDL-C und der Risikorate aus, eine Annahme, die aufgrund des log-linearen Zusammenhangs zwischen LDL-C und koronarbedingten Ereignissen nicht zutrifft. In der Tat zeigte ein Vergleich der beiden Ansätze auf der Grundlage der hier eingeschlossenen Studien, dass die Annahme eines log-linearen Modells die Güte der Anpassung gegenüber dem linearen Modell deutlich verbessern konnte.

Sowohl die Ergebnisse der Metaanalyse der CTT als auch unserer Analyse stehen in verblüffendem Gegensatz zu der eingangs genannten Metaanalyse des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [5]. Die Analyse des IQWiG kommt zu dem Ergebnis, das Ausmaß der Senkung des LDL-C sei nicht geeignet, den Nutzen von Statinen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte generell zu belegen oder zu quantifizieren. Die Metaanalyse des IQWiG ist jedoch in mehrfacher Hinsicht problematisch. Aus der Beschreibung der Methodik geht nicht hervor, ob ein linearer oder log-linearer Zusammenhang zwischen der Risikorate

und der Reduktion des LDL-C angenommen wurde. Zudem wird anders als [26] [in der Analyse der CTT und in dieser Analyse die „Differenz der relativen Absenkungen des LDL-C zwischen Placebogruppe und Verumgruppe“, also annähernd die relative Differenz zwischen den Behandlungsgruppen, als unabhängige Variable herangezogen. Ein solches Vorgehen ist ohne Berücksichtigung des LDL-C in der Placebogruppe unzulässig (vgl. Abbildung 1c). Zudem bleiben Einzelheiten des Verfahrens zur Bestimmung der „Differenz der relativen Absenkungen des LDL-C“ zwischen den Behandlungsgruppen offen. Für drei von zwölf Studien (ASCOT [15], CARDS [16] und MIRACL [12]) konnten wir die „Differenz der relativen Absenkungen des LDL-C“ anhand der Originalpublikationen nicht nachvollziehen. Aufgrund einer nicht weiter begründeten und daher arbiträr erscheinenden Beschränkung auf Studien mit Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit, akutem Koronarsyndrom oder Studien, in denen Diabetiker eine vorher definierte Untergruppe darstellten, wurden die Studien WOSCOPS [17], AFCAPS/TexCAPS [18], ALLHAT-LLT [19] und ALERT [20] durch das IQWiG nicht berücksichtigt. Hinsichtlich des Einschlusses der Studie PROSPER [21] ist die Analyse des IQWiG inkonsistent, denn diese Studie fehlt in der Metaanalyse, obgleich in ihr Diabetiker eine vorher definierte Untergruppe darstellen.

Die Abbildungen 2a–2f zeigen, dass in den meisten Studien die absoluten Senkungen des LDL-C in einer Größenordnung zwischen 30 und 50 mg/dl (0,78 und 1,30 mmol/l) und damit sehr eng beieinander lagen. In nur wenigen Studien waren deutlich größere oder geringere Senkungen des LDL-C beobachtet worden. Diese Studien beeinflussen die Regressionsmodelle daher stärker als die Studien mit „mittleren“ Senkungen des LDL-C. Andererseits existieren für die Studien mit „mittleren“ Senkungen des LDL-C Veröffentlichungen, in denen dem Zusammenhang zwischen LDL-C und Ereignissen in Untergruppen mit unterschiedlichem LDL-C während der Beobachtungsphase nachgegangen wird [22–25]. Eine Metaanalyse, in

der diese Stratifizierung der Studienpopulationen berücksichtigt wird, führen wir derzeit durch.

Aufgrund der Metaanalyse der CTT [4] und der hier erhobenen Befunde, die nur geringfügig voneinander abweichen, besteht kein Zweifel daran, dass zwischen der Wirkung von Statinen auf klinisch relevante Endpunkte und der absoluten Absenkung des LDL-C eine enge und statistisch signifikante Beziehung besteht. Die vom IQWiG vorgelegte Metaanalyse zu dieser Frage kommt – vermutlich vor allem aufgrund der fälschlichen Verwendung der „Differenz der relativen Senkungen des LDL-C zwischen den Behandlungsgruppen“ als unabhängige Variable – zu einem abweichenden und offenbar unzutreffenden Ergebnis.

Zusammenfassung

Eine Metaanalyse der CTT Collaboration kommt zu dem eindeutigen Ergebnis, dass die Absenkung des LDL-C mit Statinen um 1 mmol/l (39 mg/dl) unabhängig vom

LDL-C vor Behandlung zu Verminderungen der Gesamtmortalität um 12%, der koronaren Mortalität um 19% und der Inzidenzrate des Schlaganfalls um 17% führt. In einer von uns durchgeführten Meta-Regressionsanalyse erklärt die Senkung des LDL-C 80% und mehr der Varianz der Risiken für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Endpunkte. Aufgrund unserer Schätzung bewirkt eine Absenkung des LDL-C um 1 mmol/l (39 mg/dl) Verminderungen der Gesamtmortalität um 16% (95% KI 11–29%), der koronaren Mortalität um 24% (95% KI 14–35%), der Inzidenzrate nicht tödlicher Herzinfarkte um 27% (95% KI 21–32%), der Kombination aus koronarer Mortalität und nicht tödlichen Herzinfarkten um 25% (95% KI 22–29%), des Schlaganfalls um 24% (95% KI 17–30%) und jedweder vaskulärer Ereignisse um 22% (95% KI 19–26%).

Literatur

1. Gould LA, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946–952.
2. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340–2346.
3. 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. *BMJ* 2003; 326: 1423.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
5. Institute for Quality Assurance and Cost-Effectiveness in Healthcare. Benefit evaluation of statins with special consideration of atorvastatin. Version 1.0 as released by August 15, 2005. <http://www.iqwig.de>
6. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease. *BMJ* 1994; 308: 367–373.
7. Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000; 284: 311–318.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
9. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anti-coagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153–162.
10. GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? *Ital Heart J* 2000; 1: 810–820.
11. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin

- strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307–1316.
12. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–1718.
 13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
 14. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
 15. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
 16. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
 17. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440–1445.
 18. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
 19. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
 20. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
 21. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
 22. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453–1460.
 23. Sacks F, Moye LA, Davis BR, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998; 97: 1446–1452.
 24. Simes R, Marschner IC, Hunt D, et al.; LIPID Study Investigators. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002; 105: 1162–1169.
 25. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
 26. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.
 27. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
 28. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
 29. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
 30. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215–3222.