

**Health Technology Assessment
im Auftrag der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg**

**Klinische und gesundheitsökonomische
Relevanz von Statinen in der medikamentösen
Therapie der Hypercholesterinämie**

Neumann A, Neumann T, Schnell-Inderst P, Hessel F, Klauss V, Wasem J



Inhaltsverzeichnis

1	Abstract	1
2	Executive Summary.....	3
3	Policy Question.....	6
4	Medizinische Evaluation	7
4.1	<i>Hintergrund.....</i>	7
4.1.1	Beschreibung der Zielerkrankung.....	7
4.1.1.1	Hypercholesterinämie als kardiovaskulärer Risikofaktor	12
4.1.1.2	Diagnostik der Hypercholesterinämie	15
4.1.1.3	Therapie der Hypercholesterinämie.....	20
4.1.1.4	Weitere kardiale Risikofaktoren	23
4.1.2	Beschreibung der Technologie	24
4.1.3	Pleiotrope Effekte von Statinen.....	25
4.1.4	Pharmakokinetik und Nebenwirkungsprofil von Statinen	29
4.2	<i>Forschungsfragen zur medizinischen Wirksamkeit.....</i>	34
4.3	<i>Methodik.....</i>	35
4.3.1	Zielpopulation und Ergebnisparameter	35
4.3.1.1	Studienpopulation	35
4.3.1.2	Untersuchte Technologien.....	35
4.3.1.3	Ergebnisparameter	35
4.3.1.4	Studientypen	37
4.3.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	37
4.3.3	Datenquellen, Selektion, Extraktion und Bewertung der Information	38
4.3.3.1	Datenquellen.....	38
4.3.3.2	Selektion der Information	39
4.3.3.3	Datenextraktion.....	40
4.3.3.4	Bewertung und Synthese der Information	41
4.4	<i>Ergebnisse.....</i>	42
4.4.1	Ergebnisse der Literaturrecherche.....	42
4.4.2	Selektion der Information	51
4.4.3	Beschreibung der Leitlinien und HTA Berichte	53
4.4.4	Beschreibung und Informationssynthese der RCT	85
4.4.4.1	Studienqualität	85
4.4.4.1.1	Auswahl der Studienteilnehmer	85
4.4.4.1.2	Zuordnung und Studienteilnahme.....	86
4.4.4.1.3	Intervention und Studienadministration	86

4.4.4.1.4	Outcome-Messung	87
4.4.4.1.5	Drop Outs.....	87
4.4.4.1.6	Statistische Analyse.....	87
4.4.4.1.7	Diskussion.....	87
4.4.4.2	Studiencharakteristika	88
4.4.4.3	Quantitative Informationssynthese der RCTs in Metaanalysen	92
4.4.4.4	MACE.....	92
4.4.4.5	Gesamtmortalität.....	94
4.4.4.6	Tod a. U.	95
4.4.4.7	Schlaganfall	96
4.4.4.8	Nebenwirkungsspektrum	97
4.4.4.9	Cholesterinkonzentration	99
4.4.4.10	Lanzzeitergebnisse zur Statintherapie.....	107
4.5	<i>Diskussion</i>	111
4.5.1	Diskussion der Methodik.....	111
4.5.1.1	Mögliche Verzerrungen durch die Literaturrecherche	111
4.5.1.2	Faktoren, die unter Umständen das Ergebnis beeinflussen, aber nicht oder nur zum Teil berücksichtigt wurden	111
4.5.1.3	Zuordnung von Studien in Primär- und Sekundärprävention	113
4.5.2	Diskussion der Ergebnisse	114
4.5.2.1	Sicherheit.....	114
4.5.2.2	Wirksamkeit	115
4.5.3	Forschungsbedarf	118
4.5.4	Schlussfolgerungen	119
5	Ökonomische Evaluation	120
5.1	<i>Forschungsfragen zur ökonomischen Effektivität und gesundheitsökonomischer Evaluationsrahmen</i>	120
5.1.1	Gesundheitsökonomischer Evaluationstyp.....	120
5.1.2	Perspektive und Zeithorizont	121
5.1.3	Ergebnisparameter	121
5.2	<i>Methodik</i>	123
5.2.1	Datenquellen und Recherchen	123
5.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien und Informationsselektion	123
5.2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	123
5.2.2.2	Informationsselektion	123
5.2.3	Informationsaufbereitung und –bewertung	124
5.2.3.1	Standardisierte Berichte	124
5.2.3.2	Bewertung der Studienqualität.....	127
5.2.3.3	Extraktion ökonomischer Parameter.....	132

5.2.4	Informationssynthese	133
5.2.4.1	Währungskonversion und Inflationsbereinigung.....	133
5.2.4.2	Tabellarische Zusammenfassung.....	133
5.2.5	Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen	134
5.3	<i>Ergebnisse des Literaturreviews zur ökonomischen Evaluation</i>	136
5.3.1	Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche.....	136
5.3.1.1	Eingeschlossene Publikationen	137
5.3.1.2	Ausgeschlossene Publikationen	138
5.3.2	Informationsaufbereitung und Bewertung der eingeschlossenen Publikationen	139
5.3.2.1	HTA-Bericht	140
5.3.2.2	Studien mit Bezug zur Primär- und Sekundärprävention	142
5.3.2.3	Standardisierte Berichte	146
5.3.2.3.1	Primärprävention.....	146
5.3.2.3.2	Sekundärprävention.....	150
5.3.2.3.3	Studien zur Sekundärprävention mit Bezug der Daten auf den deutschen Kontext	158
5.3.2.4	Bewertung der Studienqualität.....	162
5.3.2.4.1	Einsatz von Statinen zur Primärprävention	162
5.3.2.4.2	Einsatz von Statinen zur Sekundärprävention.....	166
5.3.3	Qualitative Informationssynthese.....	170
5.3.3.1	Berücksichtigte Kostenkomponenten	170
5.3.3.2	Kosten des Einsatzes von Statinen in der Primärprävention.....	173
5.3.3.3	Kosten des Einsatzes von Statinen in der Sekundärprävention.....	178
5.3.4	Inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelationen bei Studien zur Therapie der Hypercholesterinämie mit Statinen	192
5.4	<i>Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext</i>	203
5.4.1	Kosten der Therapie mit Statinen	204
5.4.2	Kosten für kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse im stationären Bereich.....	207
5.5	<i>Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfragen</i>	209
5.5.1	Das Kosten-Effektivitätsverhältnis des Einsatzes von Statinen in der Primärprävention.....	209
5.5.2	Das Kosten-Effektivitätsverhältnis des Einsatzes von Statinen in der Sekundärprävention	209
5.5.3	Übertragbarkeit der Ergebnisse internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem	211
5.5.4	Zusammenfassende Aussagen zu einzelnen Statinen.....	212
5.6	<i>Diskussion</i>	214
5.6.1	Limitationen.....	214
5.6.2	Literaturrecherche.....	214
5.6.3	Studiendesign der eingeschlossenen Studien.....	214

5.6.3.1	Zeithorizont	214
5.6.3.2	Einbezogene Kostenarten	215
5.6.3.3	Einbezogene Kostenkomponenten.....	215
5.6.3.4	Diskontierung	216
5.6.4	Generalisierbarkeit der Ergebnisse aus den randomisierten Studien	217
5.6.5	Forschungsbedarf	218
6	Anhang.....	219
6.1	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>219</i>
6.2	<i>Tabellenverzeichnis.....</i>	<i>221</i>
6.3	<i>Abbildungsverzeichnis.....</i>	<i>224</i>
6.4	<i>Tabellen Ergebnisteil.....</i>	<i>225</i>
7	Literaturverzeichnis.....	280
7.1	<i>Im Inhalt verwendete Textstellen.....</i>	<i>280</i>
7.2	<i>Bewertete Literatur</i>	<i>284</i>
7.3	<i>Ausgeschlossenen Literatur</i>	<i>284</i>
7.4	<i>Datenquellen</i>	<i>284</i>
7.5	<i>Datenbank-Suchstrategien.....</i>	<i>289</i>
7.6	<i>Bewertung der Evidenz</i>	<i>295</i>
7.7	<i>Systematische Übersicht zu ein- und ausgeschlossenen Studien und Parameterextraktion</i>	<i>355</i>

1 Abstract

A. Neumann, T. Neumann, F. Hessel, V. Klauss, P. Schnell-Inderst, J. Wasem

Fragestellung: Die Hypercholesterinämie wird neben dem Nikotinabusus und Veränderungen im Glukosestoffwechsel als einer der Hauptrisikofaktoren für die Ausbildung der Arteriosklerose und damit einhergehender kardiovaskulärer Ereignisse angesehen. Insbesondere die Erhöhung des Gesamtcholesterins als auch des LDL-Cholesterins geht mit einer vermehrten Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse einher.

Neue Medikamentenklassen ermöglichen die Senkung von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin. Eine dieser Medikamentenklassen stellen die Statine dar. Durch die Hemmung der HMG-CoA Reduktase kommt es unter Einsatz von Statinen zu einer verminderten Biosynthese des körpereigenen Cholesterins. Das vorliegende Health Technology Assessment untersucht die Wertigkeit des Einsatzes von Statinen in der Behandlung der Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung medizinischer und ökonomischer Aspekte.

Methodik: Ein systematischer Review/HTA wurde erstellt unter Berücksichtigung von Datenbanken, ergänzt um eine manuelle Sichtung relevanter Fachzeitschriften, Internetseiten einschlägiger Fachgesellschaften sowie Abstracts von Fachkongressen. Der Fokus der Recherche lag auf dem Einfluss auf die kardiovaskuläre Ereignisrate. Die Literaturselektion erfolgte anhand a priori definierter Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig von zwei Gutachtern. Eine qualitative Beurteilung der identifizierten Publikationsstellen erfolgte mittels standardisierter Checklisten.

Zur Abschätzung der Auswirkungen der Statin-Therapie auf die kardiovaskuläre Ereignisrate wurde eine quantitative Informationssynthese vorgenommen. Metaanalysen wurden für die Ereignisse MACE, Gesamt mortalität, Tod nicht kardialer Ursache und Schlaganfälle durchgeführt. Eine Differenzierung erfolgte hinsichtlich Primär- und Sekundärprävention.

Die angewendete Methodik zur Literaturrecherche für das systematische Review/HTA zur ökonomischen Evaluation entsprach der der medizinischen Evaluation. Die identifizierten Literaturstellen wurden ebenfalls mittels standardisierter Checklisten bewertet. Aus den eingeschlossenen Publikationen wurden die relevanten qualitativen Merkmale extrahiert und standardisiert wiedergegeben. Für alle zur Beantwortung der ökonomischen Forschungsfragen wesentlichen Parameter wurden, falls notwendig, eine Währungskonversionen und Inflationsbereinigung vorgenommen.

Ergebnisse: Nach systematischer Sichtung und Beurteilung der mittels Literaturrecherche erfassten Publikationen konnten für die medizinische Evaluation neun prospektive, kontrollierte, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, elf

Metaanalysen, sieben systematische Übersichtsarbeiten und für die ökonomische Evaluation weitere acht Literaturstellen und ein Health Technology Assessment in die Informationssynthese eingeschlossen werden. Eingeschlossen in die quantitative Informationssynthese wurden Angaben aus den klinischen Studien ASCOT, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, CARE, HPS, LIPID, LIPS, PROSPER und 4S mit insgesamt 69.139 Personen. In der durchgeführten quantitativen Informationssynthese fand sich beim Vergleich der Statin-Therapie zu Placebo im Rahmen der Primärprävention eine signifikante Reduktion der Ereignisrate lediglich für den kombinierten Endpunkt MACE. Bezüglich der Sekundärprävention zeigte sich eine Überlegenheit der Statine im Vergleich zu Placebo in Bezug auf Gesamtmortalität, Schlaganfall und den kombinierten Endpunkt MACE.

Die in der ökonomischen Evaluation eingeschlossenen Studien zeigten im Rahmen der Primärprävention anhand der Daten von WOSCOPS eine Kosten-Effektivitäts-Relation von 37.013 € pro gewonnenem Lebensjahr. Die Kosten-Effektivitäts-Analysen zur Sekundärprävention ergaben Kosten-Effektivitäts-Relationen von 4.490 € im Rahmen der Modellierung zu LIPS bis zu 10.313 € pro gewonnenem Lebensjahr mit Bezug auf die Daten von ASCOT-LLA. Die Kosten-Nutzwert-Analysen zeigten Werte zwischen 4.671 € pro gewonnenem QALY in der Analyse zu LIPS und 36.238 € pro gewonnenem QALY im Rahmen einer verwendeten Modellvariation zu den Daten von CARE.

Schlussfolgerungen: Mehrere randomisierte Studien konnten die Überlegenheit der Statin-Therapie gegenüber der Placebogabe hinsichtlich Gesamtmortalität sowie kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten im Rahmen der Sekundärprävention belegen. Hinsichtlich der Primärprävention konnte ein signifikanter Effekt nur für kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte abgeleitet werden.

Die Kosten-Effektivitäts-Relationen liegen im Rahmen der Studien zur Primärprävention anhand der Daten von WOSCOPS und AFCAPS deutlich über denen der Sekundärprävention. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann auf eine Kosteneffektivität der Statin-Therapie in der Sekundärprävention geschlossen werden. In Bezug auf die Primärprävention muss dies eingeschränkt betrachtet und abhängig vom Risiko für ein kardiales oder kardiovaskuläres Ereignis beurteilt werden.

2 Executive Summary

A. Neumann, T. Neumann, F. Hessel, V. Klauss, P. Schnell-Inderst, J. Wasem

Fragestellung: Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen in den westlichen Industrienationen mit Abstand die häufigste Todesursache dar. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich hierbei um die Folgen arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, die zur eingeschränkten Durchblutung und damit zum Herzinfarkt, Schlaganfall oder plötzlichen Herztod führen können. Durch epidemiologische Studien ist es in den vergangenen Jahren gelungen, relevante Risikofaktoren für die Ausbildung und das Fortschreiten der Arteriosklerose zu identifizieren. Die Hypercholesterinämie wird dabei neben dem Nikotinabusus und Veränderungen im Glukosestoffwechsel als einer der Hauptrisikofaktoren für die Ausbildung einer Arteriosklerose angesehen. Sowohl die Erhöhung des Gesamtcholesterins als auch des LDL-Cholesterins geht mit einer vermehrten Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse einher.

Durch neue Medikamentenklassen und Kombinationen einzelner Substanzen wurden nachhaltige Fortschritte hinsichtlich der Senkung von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin erzielt. Eine dieser Medikamentenklassen stellen die Statine dar, bei denen es durch eine Hemmung der HMG-CoA Reduktase zu einer verminderten Biosynthese des körpereigenen Cholesterins kommt. Dieses Health Technology Assessment untersucht die Wertigkeit des Einsatzes von Statinen in der Behandlung der Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung medizinischer und ökonomischer Aspekte.

Methodik: Ein systematischer Review/HTA wurde erstellt unter Verwendung der Datenbanken Embase, MEDLINE, Cochrane Library, AHCPR, DARE, NHS EED, HTA Database. Eine zusätzliche manuelle Sichtung relevanter Fachzeitschriften wurde für die Monate November 2004 bis April 2005 durchgeführt. Die Internetseiten der einschlägigen Fachgesellschaften wurden einbezogen, ebenso die Abstracts von Fachkongressen. Nach grauer Literatur wurde durch persönliche Kontaktaufnahme mit akademischen Institutionen und Industrieunternehmen geforscht. Der Fokus der Recherche lag auf dem Einfluss auf die kardiovaskuläre Ereignisrate. Die Literaturselektion erfolgte anhand a priori definierter Ein- und Ausschlusskriterien unabhängig von zwei Gutachtern. Eine qualitative Beurteilung der identifizierten Publikationsstellen erfolgte mittels standardisierter Checklisten.

Zur Abschätzung der Auswirkungen der Statin-Therapie auf die kardiovaskuläre Ereignisrate wurde eine quantitative Informationssynthese durchgeführt. Die quantitative Informationssynthese basiert auf Metaanalysen. Verwendung fand dabei sowohl das „random effects model“ als auch das „fixed effects model“. Eine Abschätzung der Heterogenität wurde mittels Chi²-Test vorgenommen. Zur Erkennung und Bewertung eines möglichen Publikations-Bias in der quantitativen

Informationssynthese wurden Funnel-Plots von allen Metaanalysen erstellt. Metaanalysen wurden für die Ereignisse MACE, Gesamtmortalität, Tod nicht kardialer Ursache sowie Schlaganfälle durchgeführt unter Differenzierung zwischen Primär- und Sekundärprävention. MACE stellt als Kombinationsparameter die Summation aus den Ereignissen Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache und Auftreten nicht letaler Myokardinfarkte dar. In einer Nebenanalyse wurden zusätzlich die Auswirkungen der Statin-Therapie auf die Komplikationsrate quantitativ abgeschätzt.

Die angewendete Methodik zur Literaturrecherche für das systematische Review/HTA zur ökonomischen Evaluation entsprach der der medizinischen Evaluation. Die identifizierten Literaturstellen wurden ebenfalls mittels standardisierter Checklisten bewertet. Aus den eingeschlossenen Publikationen wurden die relevanten qualitativen Merkmale extrahiert und standardisiert wiedergegeben. Für alle zur Beantwortung der ökonomischen Forschungsfragen wesentlichen Parameter wurden, falls diese nicht in Euro angegeben waren, Währungskonversionen über Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten durchgeführt. Bei Erstreckung der Kostenangaben der einbezogenen Studien über einen Zeitraum von mehreren Jahren wurde eine Inflationsbereinigung entsprechend des Gesamt-Verbraucherpreisindex vorgenommen. Die Ergebnisse wurden tabellarisch zusammengefasst.

Ergebnisse: Nach systematischer Sichtung und Beurteilung der mittels Literaturrecherche erfassten Publikationen konnten für die medizinische Evaluation neun prospektive, kontrollierte, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien sowie elf Metaanalysen und sieben systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden. Darüber hinaus ließen sich für die ökonomische Evaluation acht Literaturstellen identifizieren. Zusätzlich wurde ein Health Technology Assessment mit in die Informationssynthese aufgenommen. Die Analyse der Primärliteratur belegte das häufigere Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen der Hypercholesterinämie und die damit einhergehende Bedeutung von Lipidstoffwechselstörungen als kardiovaskulärer Risikofaktor. Insgesamt zwei randomisierte klinische Studien zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sowie sieben weitere randomisierte klinische Studien zur Sekundärprävention weisen auf eine Überlegenheit einer Statin-Therapie im Vergleich zur Placebogabe hin. Bei der Indikationsstellung, der Compliance und hinsichtlich Medikamentenwechselwirkungen sind noch Defizite der Technologie erkennbar. Langzeitstudien zur Effektivität der Statin-Therapie auf die Ausbildung und den Verlauf der Arteriosklerose von über 10 Jahren fehlen bisher.

Eingeschlossen in die quantitative Informationssynthese wurden Angaben aus den klinischen Studien ASCOT, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, CARE, HPS, LIPID, LIPS, PROSPER und 4S. Hierdurch flossen Daten von insgesamt 13 200 Personen zur Primärprävention und 55 939 Personen zur Sekundärprävention in die Metaanalyse mit ein. Insgesamt Berücksichtigung fanden damit 69 139 Personen, davon 34 592 in der Statin-Gruppe und 34 547 in der Placebo-Gruppe. In der durchgeführten quantitativen Informationssynthese bestätigte sich eine Überlegenheit der Statin-Therapie im

Vergleich zu Placebo bezogen auf den kombinierten Endpunkt MACE sowohl im Rahmen der Primärprävention als auch der Sekundärprävention (Primärprävention: RR 0,67; 95% CI: 0,58-0,78, Sekundärprävention: RR 0,74; 95% CI: 0,71-0,78). Für die Endpunkte Gesamtmortalität und Schlaganfallrate lag eine statistisch signifikant geringere Ereignisrate unter Statin-Therapie nur im Rahmen der Sekundärprävention vor (Gesamtmortalität: RR 0,84; 95% CI: 0,78-0,9, Schlaganfall: RR 0,80; 95% CI: 0,72-0,89). Ein statistisch signifikanter Unterschied für die beiden Endpunkte lag im Rahmen der Primärprävention nicht vor (Gesamtmortalität: RR 0,89; 95% CI: 0,67-1,17, Schlaganfall: RR 0,88; 95% CI: 0,62-1,24). Es bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Statin-Gruppe und der Placebo-Gruppe hinsichtlich der Inzidenz von Todesfällen nicht kardiovaskulärer Ursache (Primärprävention: RR 1,04; 95% CI: 0,78-1,39, Sekundärprävention: RR 0,95; 95% CI: 0,87-1,02).

Die in der ökonomischen Evaluation eingeschlossenen Studien zeigten im Rahmen der Primärprävention untersucht anhand der Daten von WOSCOPS eine Kosten-Effektivitäts-Relation von 37.013 € pro gewonnenem Lebensjahr. Die Kosten-Effektivitäts-Analysen zur Sekundärprävention ergaben Kosten-Effektivitäts-Relationen von 4.490 € im Rahmen der Modellierung zu LIPS bis zu 10.313 € pro gewonnenem Lebensjahr mit Bezug auf die Daten von ASCOT-LLA. Die Kosten-Nutzwert-Analysen zeigten Werte zwischen 4.671 € pro gewonnenem QALY in der Analyse zu LIPS und 36.238 € pro gewonnenem QALY im Rahmen einer verwendeten Modellvariation zu den Daten von CARE.

Schlussfolgerungen: Trotz Limitationen in der Compliance und potentieller Wechselwirkungen mit anderen Substanzen haben mehrere randomisierte Studien die Überlegenheit der Statin-Therapie gegenüber der Placebogabe für die überwiegende Anzahl von Patienten im Rahmen der Sekundärprävention belegen können. Hinsichtlich der Primärprävention konnte ein signifikanter Effekt nur für kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte abgeleitet werden. Das Fehlen signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Gesamtmortalität im Rahmen der Primärprävention kann auf die geringere Ereignisrate sowie die geringe Anzahl an Studien und eingeschlossenen Patienten zurückgeführt werden.

Die Kosten-Effektivitäts-Relationen liegen im Rahmen der Studien zur Primärprävention, die anhand der Daten von WOSCOPS und AFCAPS erstellt wurden, deutlich über denen der Sekundärprävention. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kann auf eine Kosteneffektivität der Statin-Therapie in der Sekundärprävention geschlossen werden. In Bezug auf die Primärprävention muss dies eingeschränkt betrachtet und abhängig vom Risiko für ein kardiales oder kardiovaskuläres Ereignis beurteilt werden. Zur abschließenden Beurteilung der Kosten-Effektivität wären weitere Untersuchungen mit Übertragung der Datenlage auf den deutschen Kontext, insbesondere auch im Bereich der Primärprävention, wünschenswert.

3 Policy Question

Bei den HMG-CoA-Reduktasehemmern handelt es sich zurzeit um die potentesten LDL-cholesterinsenkenden Therapeutika mit möglichem Einsatz in der Primär- und Sekundärprävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse.

Zur Gruppe der Statine gehört eine Reihe von Substanzen mit Wirkung auf das Zielmolekül. Auf dem deutschen Markt finden sich die Substanzen Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin.

Mögliche Unterschiede innerhalb der Gruppe der Statine können bei den verschiedenen Substanzen hinsichtlich der therapeutischen Potenz, des Nebenwirkungsspektrums, des Verstoffwechselungsweges und der Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten möglich sein.

Hinsichtlich ihres klinischen Einsatzes ist eine systematische Aufarbeitung der klinischen Effektivität der Statine mit Augenmerk auf ihre therapeutische Wirksamkeit im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sowie ihre Nebenwirkungen von großer Bedeutung. Ebenfalls von zentralem Interesse ist eine Analyse ihrer ökonomischen Relevanz.

Zu diesem Zwecke erscheint eine systematische Literaturübersicht angezeigt, die Aufschluss über Effektivität und Kosteneffektivität der Statine in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie gibt.

4 Medizinische Evaluation

T. Neumann, A. Neumann, F. Hessel, V. Klauss, P. Schnell-Inderst, J. Wasem

4.1 Hintergrund

4.1.1 Beschreibung der Zielerkrankung

Cholesterin (griech.: cholé = Galle und sterós = fest, hart)

Cholesterin ist ein Steroid. Als Lipid bzw. lipidähnliche Substanz ist Cholesterin im Wesentlichen in Lebensmitteln tierischer Herkunft, aber auch in einigen Pflanzenölen vorhanden. Dabei kann Cholesterin sowohl vom Körper selbst gebildet, als auch mit der Nahrung aufgenommen werden. Die Aufnahme von Cholesterin über die Nahrung ist begrenzt und kann bis zu 1000 mg pro Tag betragen. Um die täglich benötigte Cholesterinmenge zu erreichen, besitzt der menschliche Organismus die Fähigkeit Cholesterin eigenständig zu synthetisieren. Diese körpereigene Cholesterinsynthese ist überwiegend in der Leber lokalisiert und passt sich zu einem individuell unterschiedlichen Grad der Zufuhr durch die Nahrung an.

Cholesterin wird vom menschlichen Körper in mehreren Synthese- und Stoffwechselwegen eingesetzt. Das Steroid dient unter anderem als Grundbaustoff für Vitamin D und ist Ausgangsstoff für die Biosynthese von Hormonen. Mit Ausnahme der Mitochondrien befindet sich Cholesterin darüber hinaus als essentieller Bestandteil in allen zellulären Membranen. Zusätzlich wird Cholesterin vom Organismus im Rahmen der enteralen Resorption von Fetten eingesetzt und bildet hier das Ausgangsprodukt für die Synthese der Gallensäuren.

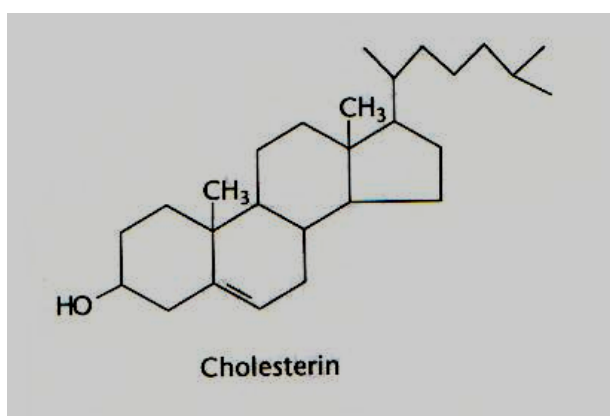


Abbildung 1: Molekulare Struktur

Eine unerwünschte Rolle spielt Cholesterin nur bei Menschen mit zu hoher Cholesterinkonzentration im Blut (Hypercholesterinämie). Bei erhöhten Konzentrationen im Serum besteht die Gefahr einer gesteigerten Aufnahme des Cholesterins in die Makrophagen. Dieser alternative Weg der Cholesterinelimination aus dem Blut wird als „Scavenger Pathway“ bezeichnet. Die mit Cholesterinestern überladenen Makrophagen werden als Schaumzellen bezeichnet. Sind diese Schaumzellen in der Wand von Blutgefäßen lokalisiert, stellt dies einen bedeutenden Schritt in der Entwicklung der Arteriosklerose dar.

Synthese und Abbau

Cholesterin ist ein Nahrungsbestandteil.¹ In der Regel reicht die bei einer ausgeglichenen Ernährung täglich zugeführte Menge an Cholesterin jedoch nicht für den täglichen Bedarf beim erwachsenen Menschen aus.

Dementsprechend wird eine de novo-Synthese des Cholesterins erforderlich, um den täglichen Bedarf zu decken. Die Synthese des scheibenförmigen Cholesterinmoleküls erfolgt im Organismus über drei aktivierte Essigsäurereste (Acetylcoenzym A).² Die ersten Schritte der Cholesterinbiosynthese sind mit den Reaktionen der Acetacetatbiosynthese identisch, mit der Ausnahme, dass die Cholesterinbiosynthese im Zytosol lokalisiert ist.³ Durch die Kondensation von Acetacetyl-CoA mit Acetyl-CoA entsteht β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-CoA, ein Molekül, das auch mit dem Akronym HMG-CoA bezeichnet wird. Die Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonsäure erfolgt durch Abspaltung des Coenzym A sowie durch zweimalige Reduktion der dabei frei werdenden Carboxylgruppe.⁴ Das hierfür verantwortliche Enzym ist die HMG-CoA Reduktase. Die HMG-CoA Reduktase stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins aus Acetyl-CoA dar und kann spezifisch und effektiv durch Statine gehemmt werden.

¹ Zu den cholesterinhaltigen Lebensmitteln zählen u.a. Eier, Butter, Austern, Rinderleber, Schweineleber und Hühnerleber aber auch energiereiche Lebensmittel und Lebensmittel mit einem hohen Anteil an gesättigten Fettsäuren, die den Stoffwechsel zur Cholesterinbildung anregen.

² Ott DB, Lachance PA. Biochemical controls of liver cholesterol biosynthesis. Am J Clin Nutr. 1981;34: 2295-2306

³ Im Gegensatz dazu findet die Acetacetatbiosynthese im mitochondrialen Raum statt.

⁴ Die weitere Umwandlung von Mevalonsäure zu Cholesterin beinhaltet die Bildung eines Phosphatrestes am C-Atom 5. Durch weitere ATP-abhängige Phosphorylierung der Hydroxylgruppe am C-Atom 3 entsteht ein Zwischenprodukt, das sich spontan in Isopentenylpyrophosphat umlagert und im Anschluss in Dimethylallylpyrophosphat umgewandelt wird. Durch Umlagerung der Doppelbindungen entsteht schließlich Cholesterin mit seinen 27 C-Atomen.

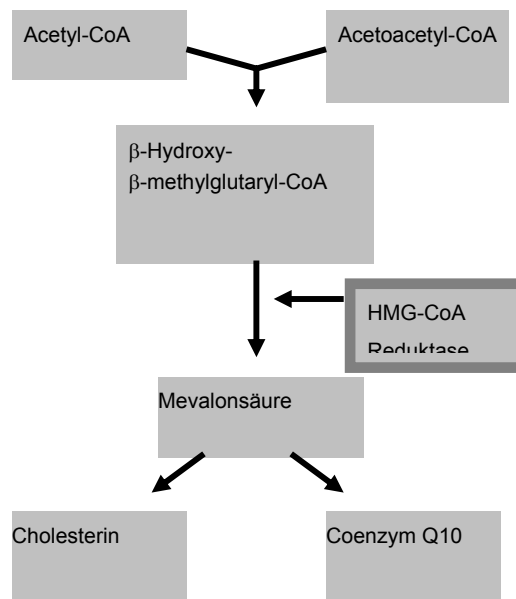


Abbildung 2: Cholesterinsynthese

Die Bildung der HMG-CoA-Reduktase wird u.a. durch Insulin aktiviert. Cholesterin kann die Funktion der HMG-CoA-Reduktase inhibieren und der Körper regelt auf diese Weise die Konzentration an Cholesterin im Körper. So kann durch vermehrte Zuckeraufnahme ein Anstieg des Insulinspiegels resultieren, der seinerseits wiederum die Möglichkeit, Cholesterin zu synthetisieren erhöht, wenn der Cholesterinspiegel zu niedrig ist. Ist der Cholesterinspiegel zu hoch, wird die weitere Cholesterinsynthese gehemmt und die HMG-CoA-Reduktase nach einigen Stunden wieder abgebaut.

Lokalisiert ist die Cholesterinbiosynthese primär in der Leber. Cholesterin kann aber auch von nicht hepatischen Zellen synthetisiert werden. Im Gehirn muss Cholesterin im Gegensatz zu anderen Organsystemen nahezu vollständig synthetisiert werden, da aufgrund der Blut-Hirn-Schranke der Cholesterintransport vermindert ist.

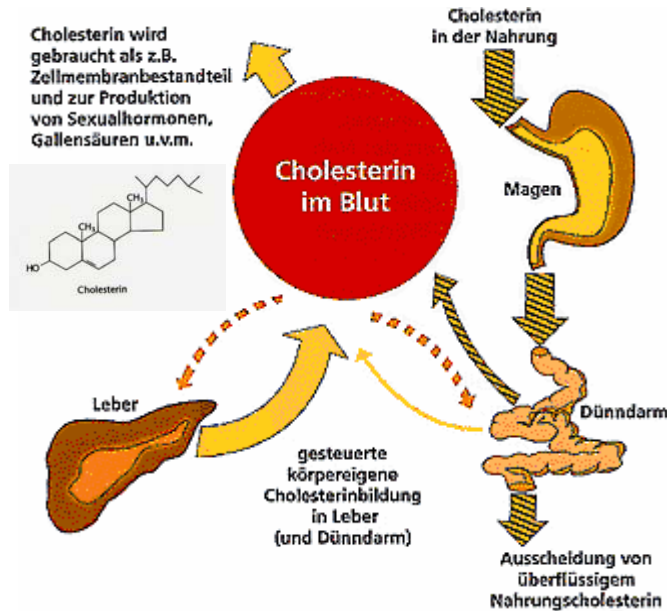


Abbildung 3: Cholesterinstoffwechsel

Ebenso wie die de novo-Synthese des Cholesterins ist die Leber auch beim Abbau des Cholesterins aus dem Körper maßgeblich beteiligt. Dabei verfügt der menschliche Organismus nicht über die enzymatische Ausstattung zum vollständigen Abbau des Cholesterinskeletts. Aus diesem Grund wird ein Teil des täglich ausgeschiedenen Cholesterins in Form von freiem Cholesterin über die Galle abgegeben. Dabei überschreitet die Konzentration des Cholesterins die Löslichkeitsschwelle und würde ausfallen. Folge wäre die Bildung von cholesterinreichen oder cholesterinreinen Konkrementen in den abführenden Gallenwegen bzw. der Gallenblase. Um das Ausfallen des freien Cholesterins in der Galle zu verhindern, werden vom Körper Gallensäuren sezerniert. Diese Gallensäuren bilden mit den Cholesterinmolekülen micelläre Strukturen und verringern damit den Gehalt frei löslicher Cholesterinmoleküle.

Die Synthese von Gallensäuren basiert ebenfalls auf dem Cholesterinmolekül. Alle Gallensäuren zeichnen sich dadurch aus, dass das Sterangerüst des Cholesterins wesentlich hydrophilere Eigenschaften besitzt als das Ausgangsmolekül. Gallensäuren werden in beträchtlichem Umfang durch die Leber über die Gallenflüssigkeit in den Darm abgegeben. Insgesamt stellt die Bildung von Gallensäuren den Hauptverstoffwechslungs- und Ausscheidungsweg des Cholesterins im menschlichen Organismus dar.

Die sezernierten Gallensäuren bilden Micellen und dienen somit nicht nur in der Gallenflüssigkeit, sondern auch im Darm als Lösungsvermittler. Im Darm ermöglichen die Gallensäuren die Resorption der mit der Nahrung aufgenommenen Fette. Demzufolge wird ein beträchtlicher Teil der von der Galle abgegebenen Gallensäuren in den unteren Abschnitten des Dünndarms resorbiert, gelangt wieder zur Leber und wird erneut über die Galle ausgeschieden. Dieser Kreislauf der Gallensäuren wird auch

als enterohepatischer Kreislauf bezeichnet. Die in die tieferen Darmabschnitte gelangten Gallensäuren werden dort bakteriell zersetzt und mit dem Stuhl ausgeschieden.

Treten Störungen bei der Synthese, dem Abbau oder der Verteilung von Cholesterin im menschlichen Organismus auf, so können diese Abweichungen zu einem Anstieg oder Abfall der Cholesterinkonzentration im Organismus und insbesondere im Serum führen. Dabei ist insbesondere die Erhöhung der Cholesterinkonzentration im Serum von Interesse, da diese einen relevanten Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Gefäßverschlüsse darstellt. Eine Erhöhung der Serumkonzentration des Cholesterins wird allgemein als Hypercholesterinämie bezeichnet.

4.1.1.1 Hypercholesterinämie als kardiovaskulärer Risikofaktor

Die Erkenntnis der Hypercholesterinämie als relevanter kardiovaskulärer Risikofaktor basiert auf einer Reihe epidemiologischer Studien.

Zu den bedeutendsten Studien, die den Einfluss der Hypercholesterinämie auf das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse untersuchten, gehört der Multiple Risk Factor Intervention Trial.⁵ In dieser Studie wurden über 360.000 Männer eingeschlossen. Die Probanden wurden über einen Zeitraum von im Mittel 6 Jahren nach verfolgt und die Sterblichkeit an der koronaren Herzkrankheit erfasst. Der Multiple Risk Factor Intervention Trial konnte nachweisen, dass das Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu sterben, mit dem Ausmaß einer Hypercholesterinämie anstieg. Die Auswertung der Daten ergab, dass bei einer Cholesterinkonzentration von 240 mg/dl (6,2 mmol/l) das Risiko, an der koronaren Herzkrankheit zu sterben, etwa doppelt so hoch war wie bei Cholesterinkonzentrationen von unter 200 mg/dl (5,2 mmol/l). Bei einer Cholesterinkonzentration von über 280 mg/dl (7,2 mmol/l) bestand ein dreifach erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis.

Insgesamt muss angenommen werden, dass eine Hypercholesterinämie die Arteriosklerose in allen Bereichen der Arterien verstärkt. Dennoch ist der Zusammenhang zwischen der Cholesterinkonzentration im Blut und kardialen arteriosklerotischen Komplikationen am ausgeprägtesten. So ereigneten sich im Rahmen des Multiple Risk Factor Intervention Trials insgesamt 124 Todesfälle pro 10.000 Probanden aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses bei einer Cholesterinkonzentration von 280 bis 299 mg/dl (7,2-7,7 mmol/l). Die Rate an

⁵ Martin MJ et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361 662 men. *Lancet* 1986;43:933-936

Schlaganfällen war mit 8,8 pro 10.000 Probanden deutlich geringer. Bei Konzentrationen zwischen 180 und 199 mg/dl (4,65-5,15 mmol/l) waren es 36,7 Todesfälle aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses und 4,2 aufgrund eines Schlaganfalles pro 10.000 Probanden.

Differenziert man hinsichtlich der einzelnen Lipidkonzentrationen, so ist die Korrelation zwischen Gesamt-Cholesterin und der koronaren Herzkrankheit nahezu ausschließlich auf die LDL-Konzentration im Plasma zurückzuführen. Die Korrelation zwischen der LDL-Konzentration und der koronaren Herzkrankheit zeigte sich in der BUPA-Studie.⁶ Die Studie ist eine Beobachtungsstudie, die an 21.515 Personen im Alter von 35 – 64 Jahren durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden ausschließlich Männer, die sich im Zeitraum von 1975 bis 1982 in einem medizinischen Zentrum der British United Provident Association (BUPA) in London vorstellten. Im Abstand von ca. 3 Jahren wurden Cholesterinkonzentrationen ermittelt. Bei einem Viertel der Studienteilnehmer (n= 5696) wurden darüber hinaus auch Konzentrationen von LDL-Cholesterin erfasst. In einer mittleren Beobachtungszeit von 13 Jahren zeigte sich eine Korrelation zwischen der LDL-Konzentration und dem relativen Risiko für Tod durch ischämische Herzkrankheit. Die Beziehung zwischen der LDL-Konzentration und dem Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen wurde in einer Reihe retrospektiver und prospektiver Studien bestätigt.

⁶ Law et al. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. Brit Med J 1994;308:363-366

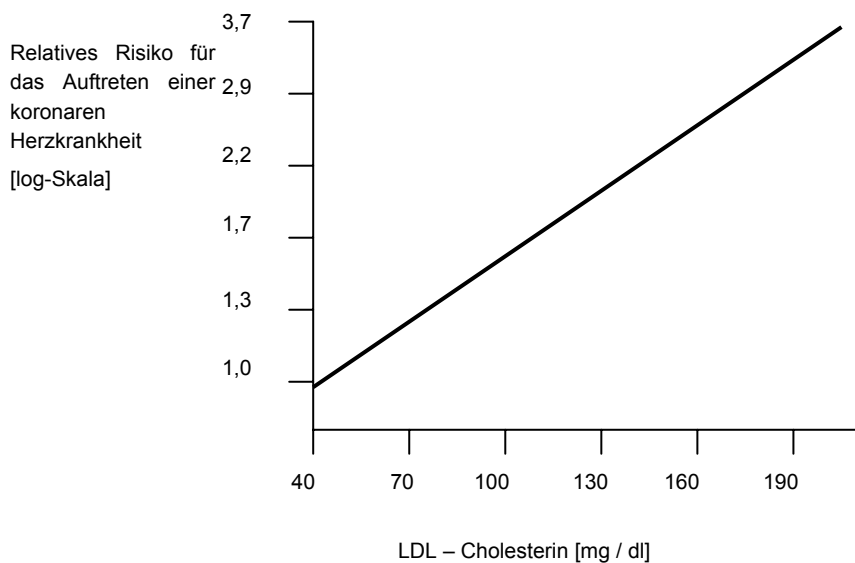


Abbildung 4: Korrelation zwischen LDL-Cholesterin und dem relativen Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankung entsprechend den Angaben des Coordinating Committee des National Cholesterol Education Programs⁷

Aus epidemiologischen Studien zur Hypercholesterinämie sowie aus klinischen Untersuchungen zur Cholesterinsenkung lässt sich eine logarithmisch-lineare Beziehung zwischen der Konzentration von LDL-Cholesterin und dem relativen Risiko für das Auftreten erster Symptome einer koronaren Herzkrankung ableiten (s. Abbildung 4).

Demnach führt eine Senkung der Konzentration des LDL-Cholesterins um 30 mg/dl zu einer Abnahme des relativen Risikos für das Auftreten einer koronaren Herzkrankung um ca. 30%.

Im Gegensatz zum LDL-Cholesterin besteht beim HDL-Cholesterin eine inverse Korrelation zwischen der Konzentration im Serum und dem Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit.^{8,9} Es konnte sogar gezeigt werden, dass der Atherosklerose-fördernde Effekt des LDL-Cholesterins durch hohe Konzentrationen an HDL-Cholesterin abgeschwächt und gegebenenfalls sogar ausgeglichen werden kann. Der protektive Effekt von HDL-Cholesterin wurde nicht zuletzt durch eine Reihe von Interventionsstudien bestätigt. Bei diesen Interventionsstudien führte der Anstieg der

⁷ In Anlehnung an Grundy et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239

⁸ Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Prospective Cardiovascular Münster Study*. *Am J Cardiol* 1992;70:733-737

⁹ Wilson PW et al. Coronary risk prediction in adults (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987;59:91G-94G

Konzentration des HDL-Cholesterins zu einer Verminderung der kardiovaskulären Ereignisrate.^{10,11}

Im Unterschied zu LDL- und HDL-Cholesterin, bei denen die Höhe der Konzentration entweder positiv oder negativ mit der Häufigkeit des Auftretens einer koronaren Herzkrankheit korreliert ist, lässt sich eine entsprechende enge Beziehung für die Triglyceride nicht nachweisen. Dabei wird die Bewertung der Konzentration von Triglyceriden im Serum durch verschiedene Faktoren erschwert. Zum Ersten besteht eine hohe intraindividuelle Variabilität von Tag zu Tag bei den Serum-Triglycerid-Konzentrationen. Zum Zweiten steigt die Serumkonzentration der Triglyceride 3-4 h nach Nahrungsaufnahme an. Zum Dritten besteht eine Korrelation zwischen der Triglyceridkonzentration und der HDL-Cholesterinkonzentration im Serum. Durch den Verbrauch von HDL-Cholesterin bei der Bildung von Triglycerid-transportierendem VLDL-Cholesterin sinkt die Konzentration von HDL-Cholesterin mit steigender Triglyceridkonzentration ab.

4.1.1.2 Diagnostik der Hypercholesterinämie

Der Nachweis von Fettstoffwechselstörungen basiert im Wesentlichen auf der Labordiagnostik des peripheren Blutes. Zusätzlich zu den Laborparametern kann die Diagnose von Fettstoffwechselstörungen durch anamnestische Angaben ergänzt werden. Als klinische Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Hypercholesterinämie können insbesondere Xanthome¹² sowohl im Bereich der Hand (planare Xanthome), der Extremitäten (tuberöse Xanthome) sowie der Augenlider (Xanthelasmen) dienen.

Die Labordiagnostik von Fettstoffwechselstörungen sollte grundsätzlich nüchtern, d.h. 12 Stunden seit der letzten Nahrungsaufnahme durchgeführt werden.¹³ Im Abstand von 2-6 Wochen ohne Intervention sollte die Labordiagnostik wiederholt werden. Größere Abweichungen der Untersuchungsergebnisse erfordern eine weitere Analyse.

¹⁰ Pedersen TR 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

¹¹ Rubins HB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-418

¹² Xanthom: Knoten der Haut der durch lokale Lipideinlagerungen bedingt ist und ein spezifisches Symptom der Hyperlipidämie darstellt.

¹³ Entsprechend den Angaben der Lipid-Liga (www.lipid-liga.de)

Die quantitative Bestimmung des Cholesterins im Serum erfolgt heutzutage in der Regel unter Anwendung enzymatischer Prozesse.¹⁴ Dabei schließt sich an die Verseifung der Cholesterinester die eigentliche Mess- und Indikatorreaktionen an.¹⁵

Ist die Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit negativ und bestehen keine weiteren Risikofaktoren für Herz-Kreislauferkrankungen, so ist eine Erstbestimmung des Gesamtcholesterins ab dem 10. Lebensjahr zu empfehlen (z.B. im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen, bei Gesundheitsaktionen oder Berufseintritt).¹⁶

Ab einem Gesamtcholesterin von > 200 mg/dl empfiehlt die deutsche Lipid-Liga die weitere Bestimmung von HDL- und LDL-Cholesterin sowie der Triglyceride. Bei einem Gesamtcholesterin < 200 mg/dl sind diese Bestimmungen dann notwendig, wenn bereits eine koronare Herzkrankheit besteht oder weitere Risikofaktoren vorliegen einschließlich einer positiven Familienanamnese für eine frühzeitig (bei Männern vor dem 60. Lebensjahr, bei Frauen vor dem 70. Lebensjahr) auftretende Arteriosklerose.¹⁷

Eine Kontrolluntersuchung des Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterins sowie der Triglyceride ist alle 2 Jahre zu empfehlen. Frühere Kontrollen sind erforderlich, falls sich die Lebensumstände (z. B. Gewichtszunahme oder Eintritt in die Menopause) ändern.¹⁸

Falls keine positive Familienanamnese für eine koronare Herzkrankheit besteht, können die Ergebnisse der Labordiagnostik hinsichtlich der Cholesterinkonzentration als normwertig eingestuft werden bei 1) einem Gesamtcholesterin von unter 200 mg/dl, 2) einem HDL-Cholesterin von größer gleich 40 mg/dl sowie 3) einem Verhältnis LDL¹⁹- zu HDL-Cholesterin von unter 3 (beim Fehlen weiterer Risikofaktoren von unter 4).²⁰

Bei positiver Familienanamnese für eine frühzeitige Manifestation der koronaren Herzkrankheit sollte hingegen das Vorliegen einer familiären kombinierten Hyperlipidämie ausgeschlossen werden.

¹⁴ Entsprechend den Angaben „Klinische Chemie und Hämatologie“, Klaus Dörner (Hrsg.), überarbeitete und ergänzte Auflage 2001.

¹⁵ Verwendung finden verschiedene Chromogene. Sehr verbreitet sind Trinder-Reaktionen (Peroxidase-Methode), die Kageyama-Reaktion (Katalase-Methode) sowie die Jodid-Molybdat-Methode. Nicht-enzymatische Verfahren entsprechend Liebermann und Burchard sind allenfalls heute noch in den USA verbreitet.

¹⁶ Entsprechend den Angaben der "Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen (Lipid-Liga) e.V." Die Lipid-Liga ist zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (DGPR), der Deutschen Herzstiftung e.V., der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V. (Hochdruckliga), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK), der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft, sowie der Deutschen Gesellschaft für Arteriosklerose-Forschung e.V. eines der neun offiziellen Mitglieder der nationalen Herz-Kreislauf-Konferenz (NHKK). Von 2002 bis 2004 hatte die Lipid-Liga als die geschäftsführende Gesellschaft den Vorsitz der nationalen Herz-Kreislauf-Konferenz inne.

¹⁷ Entsprechend den Angaben der deutschen Lipid-Liga (www.lipid-liga.de)

¹⁸ Entsprechend den Angaben der deutschen Lipid-Liga (www.lipid-liga.de)

¹⁹ Direkte Bestimmung oder Berechnung nach Friedewald: LDL-Cholesterin (mg/dl) = Gesamtchol. (mg/dl) – HDL-Chol. (mg/dl) – [Triglyceride (mg/dl)] / 5

²⁰ Entsprechend den Angaben der deutschen Lipid-Liga (www.lipid-liga.de)

Bei einem erhöhten Gesamtcholesterin von über 200 mg/dl und normwertiger Triglyceridkonzentrationen von unter 200 mg/dl kann von einer isolierten LDL-Hypercholesterinämie ausgegangen werden. Hinsichtlich des vaskulären Risikos²¹ wird die isolierte LDL-Hypercholesterinämie gegliedert, basierend auf der Gesamtcholesterinkonzentration, dem Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterin sowie zusätzlicher Risikofaktoren:

- **leicht erhöhtes Risiko,**
wenn Gesamtcholesterin 200 – 300 mg/dl (Ausnahme: Verhältnis LDL- zu HDL-Cholesterin < 3), keine weiteren Risikofaktoren vorliegen.
- **mäßig erhöhtes Risiko,**
wenn Gesamtcholesterin 200 – 300 mg/dl (Ausnahme: Verhältnis LDL- zu HDL-Cholesterin < 3) und ein zusätzlicher Risikofaktor vorhanden ist oder gleichzeitig das Verhältnis LDL- zu HDL-Cholesterin > 3 ist.
- **hohes Risiko,**
wenn Gesamtcholesterin > 300 mg/dl (Ausnahme: Verhältnis LDL- zu HDL-Cholesterin < 3) oder ein Gesamtcholesterin zwischen 200 – 300 mg/dl und zwei oder mehr Risikofaktoren vorliegen.

Dabei stellt die Hypercholesterinämie nur ein Symptom dar. Hinsichtlich ätiologischer Gesichtspunkte können drei Gruppen unterschieden werden:

Ursache der **reaktiv-physiologischen** Hypercholesterinämie ist eine moderate, meist durch ungünstige Ernährung und ungünstigen Lebensstil induzierte Stoffwechselstörung. Insbesondere die Aufnahme von fett- und cholesterinreicher Ernährung kann zur Ausbildung einer reaktiven-physiologischen Hypercholesterinämie beitragen.

Neben der reaktiv-physiologischen Hypercholesterinämie sind primäre und sekundäre Fettstoffwechselstörungen weitere Formen:

Bei den **sekundär symptomatischen Formen** der Hypercholesterinämie kommt es durch Erkrankungen oder durch die Einnahme von Medikamenten zu einer induzierten Stoffwechselstörung. Typisch für die sekundäre Hypercholesterinämie ist, dass eine koronare Herzkrankheit in der Regel nicht familiär gehäuft auftritt. Für die Hypercholesterinämie kommen als Ursache sowohl die Hypothyreose, eine Cholestase, der Diabetes mellitus, Schwangerschaft als auch das nephrotische Syndrom sowie die Einnahme kortisonhaltiger Medikamente in Frage.

²¹ Unter dem vaskulären Risiko werden alle Krankheitsereignisse zusammengefasst, die auf arteriosklerotische Veränderungen von Gefäßen zurückführbar sind. Hierzu zählen in aller Regel der Myokardinfarkt, der Schlaganfall sowie Komplikationen im Rahmen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (Minor- und Majoramputationen).

Bei **primären Hypercholesterinämien** handelt es sich um hereditäre Erkrankungen, die in der Regel mehrere Familienmitglieder betreffen. Bei dieser Form wird die Erhöhung des Cholesterinspiegels durch die Erbanlagen gesteuert. Hierbei kann in polygene und monogene Erkrankungen unterschieden werden:

Durch das Zusammenwirken von endogenen Faktoren, d.h. Erbanlagen, mit exogenen Faktoren, insbesondere der Ernährung, dem Übergewicht oder Lebensstil, kommt es zu der wohl häufigsten Form der Fettstoffwechselstörung. Diese polygene Hypercholesterinämie zeichnet sich durch Cholesterinwerte zwischen 250-400 mg/dl sowie durch ein mehrfach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankung aus. Die Molekulargenetik der polygenen Hypercholesterinämie ist jedoch in weiten Abschnitten noch ungeklärt.

Im Gegensatz zur familiären polygenen Hypercholesterinämie sind die molekulargenetischen Veränderungen bei monogenen Hypercholesterinämien in der Regel bekannt. Zu den monogenen Hypercholesterinämien werden die familiäre Hypercholesterinämie (FH), familiär defektes Apolipoprotein B-100 (FDB) sowie Apolipoprotein E-Polymorphismen subsumiert:

Familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Typisch für das Krankheitsbild der familiären Hypercholesterinämie (FH) ist, dass nicht nur ein ähnlich hoher LDL-Cholesterinwert in der Familie zu finden ist, sondern auch ein gehäuftes Vorkommen einer koronaren Herzkrankheit. Der vererbten Form liegt ein autosomal-dominanter Erbgang zugrunde. Die Ursache dafür ist eine Mutation des Gens, das für die Ausbildung der LDL-Rezeptoren auf der Oberflächenmembran der Körperzellen verantwortlich ist. Die Mutation dieses Gens bewirkt, dass zu wenige Rezeptoren ausgebildet werden oder ein Teil der LDL-Bindungsstellen defekt sind. Die Körperzellen können folglich LDL nur vermindert aufnehmen. Der Rest des LDL verbleibt im Blut und erhöht somit den Cholesterinspiegel.

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) kann entweder in ihrer seltenen homozygoten Form (Häufigkeit 1:1.000.000) oder in der wesentlich häufigeren heterozygoten Ausprägung (Häufigkeit 1:500) vorliegen. Bei der homozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie findet sich praktisch keine nachweisbare Bindung des LDL an die Zellen, während die Bindung und Internalisierung von LDL bei der heterozygoten Form im Vergleich zum gesunden Normalkollektiv bei etwa 40% liegt. Folge ist bei homozygoten Patienten eine Konzentration des LDL-Cholesterins im Serum von 600 – 1000 mg/dl, bei heterozygoten von 220 – 650 mg/dl.

Es konnte im Rahmen von Studien gezeigt werden, dass 70% der Männer und 45% der Frauen mit der heterozygoten Form im 60igsten Lebensjahr an einer KHK leiden. Bleibt diese Variante unbehandelt, ist der erste Herzinfarkt zwischen dem 40igsten und 60igsten Lebensjahr zu erwarten. Bei der homozygoten Form ist unbehandelt mit einem Herzinfarkt noch vor dem 15. Lebensjahr zu rechnen.

Familiär defektes Apolipoprotein B-100 (FDB)

Bei der hereditären Lipidstoffwechselstörung „familiär defektes Apolipoprotein B-100 (FDB)“ führen Mutationen in der Aminosäuresequenz von Apolipoprotein B-100 zum Verlust oder zur Verminderung der Bindungsfähigkeit der LDL-Moleküle an ihren Rezeptor. Die Häufigkeit dieses autosomal dominant vererbten Gendefektes wird mit 1:600 bis 1:750 angegeben. Bisher sind hauptsächlich heterozygote Formen bekannt.

Apolipoprotein E-Polymorphismen

Bei der dritten Form der monogenen Hypercholesterinämie dem „Apolipoprotein E-Polymorphismen“ werden mäßige Erhöhungen des LDL-Cholesterins beobachtet. Ursächlich ist das Vorliegen des Phänotyps E3/4 oder E4/4.

Besteht zusätzlich zu einer erhöhten Cholesterinkonzentration auch Anhalt für eine erhöhte Konzentration der Triglyceride, so deutet dieses auf eine kombinierte (gemischte) Hyperlipidämie hin. Die Laborwertveränderungen können dabei Ausdruck der Kombination von LDL-Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie sein. Als primäre Fettstoffwechselstörung sind die familiäre kombinierte Hyperlipidämie und die familiäre Dysbetalipoproteinämie zu differenzieren:

Familiäre kombinierte Hyperlipidämie:

Die familiäre kombinierte Hyperlipidämie ist mit einer Prävalenz von ca. 1:100 eine der häufigsten genetisch vererbten Lipidstoffwechselerkrankungen. Der Vererbungsmodus der Erkrankung ist autosomal-dominant. Typisch ist das Vorhandensein verschiedener Phänotypen einer Hyperlipidämie (isolierte Hypercholesterinämie, isolierte Hypertriglyceridämie oder eine gleichzeitige Erhöhung der LDL-Cholesterin- und Triglyceridkonzentration) innerhalb der Familie bei gleichzeitig positiver Familienanamnese für eine frühzeitige koronare Herzkrankheit. Beim Patienten können die phänotypischen Ausprägungen wechseln (Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, kombinierte Hyperlipidämie). Oft finden sich Cholesterinwerte bis 350 mg/dl und Triglyceridkonzentrationen zwischen 200 und 400 mg/dl. Das Risiko für eine koronare Herzkrankheit steigt mit der Höhe des LDL-Cholesterinwertes.

Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Remnant-Erkrankung):

Hinweisend ist (bei Angaben in mg/dl) eine in gleichem Ausmaß erhöhte Cholesterin- und Triglyceridkonzentration (Quotient Cholesterin/Triglyceride von 0,7 bis 1,3), verursacht durch eine Anreicherung von Chylomikronen- und VLDL-Remnants im Plasma. Weiterführend in der Diagnosestellung ist die Lipoproteinelektrophorese (breite beta-Bande) oder die Bestimmung des Apolipoprotein-E-Phänotyps. Obwohl die genetische Variante (Apolipoprotein Phänotyp E 2/2) mit 1:100 relativ häufig ist, manifestiert sich die familiäre Dysbetalipoproteinämie nur bei 1:5000 bis 1:10000. Bei hohen Lipidwerten sind Handlinienxanthome charakteristisch.

4.1.1.3 Therapie der Hypercholesterinämie

Die Therapie der Hypercholesterinämie basiert primär auf der Verbesserung der Ernährungsgewohnheiten und des Lebensstils. Dabei ist die fettmodifizierte Ernährung mit weniger tierischen Fetten und weniger Cholesterin zentraler Bestandteil der Therapie der Hypercholesterinämie.²²

Die Art der Fette, die mit den Nahrungsmitteln aufgenommen werden, wirkt sich entscheidend auf den Cholesterinspiegel aus. Gesättigte tierische Fette sollten gemieden werden. Als ideal gilt, wenn das Nahrungsfett nur zu 1/4 aus gesättigten Fettsäuren besteht. Darüber hinaus sollten täglich höchstens 200 mg Cholesterin in der Nahrung enthalten sein und der Ballaststoffverzehr über 30 g/Tag liegen.²³ Unabhängig von der Art der Hypercholesterinämie empfiehlt sich ein regelmäßiger Konsum von Seefischen 1-2 mal pro Woche mit hohem Gehalt an Omega 3-Fettsäuren (u.a. Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure).²⁴ In die Umstellung der Ernährung sollte auch das Körpergewicht mit einbezogen werden. Durch die Reduktion des Übergewichtes kann die Konzentrationen des HDL-Cholesterins im Blut erhöht werden.

Eine konsequente Diät senkt den LDL-Cholesterinwert in den meisten Fällen um 20-60 mg/dl und auch die Ansprechrate von Lipid-senkenden Medikamenten verbessert sich unter der Therapie. Zusätzlich zu diätetischen Maßnahmen führt ein regelmäßiges Ausdauertraining von ca. 2.000 kcal/Woche zu einer zusätzlichen LDL-Cholesterinsenkung sowie HDL-Cholesterinerhöhung. Die Absenkung der Rate von vaskulären Ereignissen kann durch die Beseitigung zusätzlicher Risikofaktoren unterstützt werden. Hierzu zählen gegebenenfalls die Einstellung der Hypertonie und Nikotinkarenz.

Bei sekundären Formen der Hypercholesterinämie sollte ferner zur Verbesserung der Ernährungsgewohnheiten und des Lebensstils eine Beseitigung der auslösenden Ursachen im Mittelpunkt der Therapie stehen. Hierzu können unter anderem die optimale Einstellung des Diabetes mellitus und die Behandlung einer Hypothyreose subsumiert werden.

Beim Vorliegen einer angeborenen Störung des Fettstoffwechsels, oder wenn die Cholesterinkonzentration trotz einer konsequenten Ernährungsumstellung auch nach einigen Monaten nicht ausreichend sinkt, können Cholesterin-senkende Medikamente Verwendung finden. Dabei darf die Einnahme von Medikamenten keinen Ersatz für die Umstellung der Ernährung darstellen. Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer LDL-Hypercholesterinämie sind Statine, die auch als Cholesterinsyntheseenzym-

²² Entsprechend den Angaben der deutschen Lipid-Liga (www.lipid-liga.de)

²³ Entsprechend den Angaben der deutschen Lipid-Liga (www.lipid-liga.de)

²⁴ Harrisons Innere Medizin, ABW Wissenschaftsverlag Berlin

Hemmer, CSE-Hemmer oder HMG-CoA Reduktasehemmer bezeichnet werden (zur Wirkweise der Statine siehe Kapitel 4.1.2).

Falls Statine nicht vom Patienten vertragen werden oder die Wirkung einer Monotherapie mit Statinen nicht ausreichend ist, kommen als Ersatzmedikamente Gallensäureaustauscherharze, Ezetimib, β -Sitosterine oder Nikotinsäurederivate in Frage:

Gallensäureaustauscherharze (Colestyramin, Colestipol)

Gallensäureaustauscherharze binden irreversibel Gallensäuren und unterbrechen damit den enterohepatischen Kreislauf. Die Leber wird daraufhin vermehrt Cholesterin für die Synthese von Gallensäure zur Verfügung stellen. Dieser erhöhte Cholesterinbedarf der Leberzellen wird durch eine vermehrte Aufnahme von LDL aus dem Blut gedeckt. Das Ausmaß der Absenkung von LDL im Blut ist abhängig von der täglichen Medikamentendosis und liegt in der Regel bei 12-25%. Bei der Maximaldosis kann eine Reduktion des LDL-Cholesterins um ca. 30% erreicht werden.

Im Gegensatz zu den Statinen weisen die Gallensäureaustauscherharze eine Reihe von Kontraindikationen auf. Hierzu zählen u.a. schwere Obstipationen, floride Ulcera ventriculi (Magengeschwüre) und duodeni (Zwölffingerdarm), entzündliche Dün- und Dickdarmerkrankungen sowie eine Nephrolithiasis mit Oxalatsteinen. Darüber hinaus sind Gallensäureaustauscherharze bei kombinierten Hyperlipidämien mit Triglyceridkonzentrationen von über 300 mg/dl nicht indiziert, da es unter Therapie zu einem weiteren Anstieg der Triglyceride auf Werte von über 1000 mg/dl kommen kann.

Bei den Nebenwirkungen von Gallensäureaustauscherharzen stehen insbesondere die häufigen Obstipationen und Oberbauchbeschwerden im Mittelpunkt. Auch wenn diese Beschwerden durch einen einschleichenden Beginn der Therapie vermindert werden können, so führen die Darreichungsformen sowie die subjektiven Nebenwirkungen oft zu einer geringen Compliance der Patienten. Dabei ist bei Gallensäureaustauscherharzen nicht mit systemischen Nebenwirkungen zu rechnen, da diese Substanzen ausschließlich im Darmlumen wirksam sind. Ein weiteres Problem bei der Anwendung von Gallensäureaustauscherharzen stellen die Interaktionen mit anderen Medikamenten dar.²⁵

²⁵ Insbesondere bei der Einnahme von weiteren Herz-Kreislaufmedikamenten sollten exakte Zeitpunkte für die Einnahme der Medikamente festgelegt werden. Insbesondere saure Pharmaka – hierzu zählen Acetylsalicylsäure, Betablocker, Phenprocoumon, Thyroxin, Digoxin und Digitoxin – können noch vor der Aufnahme durch Gallensäureaustauscherharze gebunden werden. Diese Pharmaka sollten daher eine Stunde vor oder vier Stunden nach Aufnahme von Gallensäureaustauscherharzen eingenommen werden. Mit einer verminderten Resorption muss auch bei der Kombination mit Statinen und Fibraten gerechnet werden. Darüber hinaus kann es zum Verlust der Wirkung von oralen Kontrazeptiva kommen. Für Herz-Kreislaufmedikamente, die dem enterohepatischen Kreislauf unterliegen, wie Phenprocoumon und Digitoxin, ist eine Dosisanpassung erforderlich.

Ezetimib

Ezetimib reduziert die Aufnahme von Cholesterin in den Darm um ca. 55%. Dabei wird Ezetimib aus dem Darm resorbiert und unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf. Die Verminderung der Resorption geschieht bei Ezetimib offensichtlich im Bürstensaum des Dünndarms. Als Folge einer verminderten Cholesterinaufnahme resultieren eine vermehrte de novo-Synthese sowie eine vermehrte Aufnahme von LDL in die Zellen. Das LDL-Cholesterin lässt sich durch Ezetimib um ca. 20% senken. Eine weitere Steigerung des Effektes von Ezetimib ist durch die Kombination mit einem Statin zu erreichen. Nebenwirkungen, wie sie bei Gallensäureaustauscherharzen auftreten, wurden bisher für Ezetimib nicht beschrieben.

β-Sitosterine

β-Sitosterine hemmen kompetitiv die Cholesterinresorption aus dem Darmlumen. Dadurch kann beim Erwachsenen das LDL-Cholesterin um 10-12% gesenkt werden. β-Sitosterine sind heutzutage auch in Nahrungsmitteln zur Fettreduktion vorhanden.²⁶

Nikotinsäurederivate

Nikotinsäure und Nikotinsäurederivate hemmen die Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Damit wird der Zustrom von freien Fettsäuren zur Leber vermindert mit der Folge einer verringerten VLDL-Sekretion. Mit dem Absinken der Konzentration von VLDL nimmt auch das daraus gebildete LDL im Blut ab. Nikotinsäure kann zu einer Absenkung der Konzentration von LDL-Cholesterin von bis zu 30% führen. Besondere Beachtung verdient der günstige Effekt von Nikotinsäurederivaten auf das HDL-Cholesterin. Die Konzentration von HDL-Cholesterin kann durch die Einnahme von Nikotinsäurederivaten um bis zu 50% gesteigert werden. Als Nebenwirkungen der Nikotinsäurederivate sind insbesondere Flashsymptome beschrieben worden, die bei der Mehrzahl der Patienten auftreten und die durch die vorhergehende Einnahme von Acetylsalicylsäure vermindert werden können.

Fibrate

Fibrate²⁷ können ebenfalls zur Senkung des LDL-Cholesterins eingesetzt werden. LDL-Cholesterin wird durch die Fibrate um 15-20% gesenkt. HDL-Cholesterin wird hingegen nur mäßig erhöht. Bei einer Kombination von Statinen mit Fibraten und auch der Kombination von Statinen mit Nikotinsäurederivaten muss jedoch mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen ausgegangen werden. Eine derartige Therapie sollte daher nur nach entsprechender Aufklärung des Patienten erfolgen. In diesen Fällen ist eine Kombination mit den Statinen Pravastatin und Fluvastatin zu

²⁶ u.a. Phytosterole in Margarine (becel proactiv®)

²⁷ hierzu zählen Clofibrat, Etophyllinclofibrat, Etofibrat, Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil

favorisieren, auf Gemfibrozil in Kombinationen sollte verzichtet werden. Aufgrund der Nebenwirkungen in Kombination mit Fibraten und Nikotinsäurederivaten wird von einer Reihe der Hersteller eine parallele Gabe mit Statinen zur Therapie der Hypercholesterinämie abgelehnt.

Bei ausgeprägter koronarer Herzkrankheit und gleichzeitig ausgeprägter LDL-Hypercholesterinämie, bei der durch fettmodifizierte Ernährung und medikamentöse Kombinationstherapie das Therapieziel nicht erreicht wird, kann gegebenenfalls eine LDL-Apherese in Erwägung gezogen werden. Mit diesem extrakorporalen LDL-Eliminationsverfahren können auch in sehr schweren Fällen mittlere LDL-Cholesterinkonzentrationen um 100 mg/dl erreicht werden. Die Behandlungen müssen dabei in der Regel einmal wöchentlich stattfinden, wobei die Behandlungsintervalle durch den Einsatz von Statinen verlängert werden können.

Operative Verfahren, wie der Ileumbypass oder die Lebertransplantation, werden heute nicht mehr angewandt. Gentherapieverfahren führten beim Patienten bisher noch nicht zu den gewünschten Erfolgen.

4.1.1.4 Weitere kardiale Risikofaktoren

Neben der Hypercholesterinämie konnten in epidemiologischen Studien weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit und des plötzlichen Herztodes identifiziert werden. Hierzu zählen sowohl nicht beeinflussbare Faktoren wie das Alter und das männliche Geschlecht sowie die genetische Disposition aber auch beeinflussbare Risikofaktoren wie das Zigarettenrauchen, das Übergewicht, der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie. Als mögliche Risikofaktoren gelten physische Inaktivität, emotionaler Stress und der Persönlichkeitstypus. Dabei stellen Hypercholesterinämie und Nikotinabusus die beiden wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entwicklung einer koronaren Arteriosklerose in den westlichen Industriegesellschaften dar.

Insgesamt muss vom jetzigen Kenntnisstand aus bei der Entstehung der Arteriosklerose von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden. Für die prognostische Bedeutung der Faktoren ist wichtig, dass sich das Risiko bei Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren in der Regel nicht nur addiert, sondern sogar überadditiv zunimmt.²⁸

²⁸ Meyer et al. Koronare Herzkrankheit und Infarkt: In: Erdmann Rieker (Hrsg.), Springer Verlag Berlin, S. 447

4.1.2 Beschreibung der Technologie

Der Wirkmechanismus der Statine beruht auf der Inhibierung des Schlüsselenzyms der Cholesterinsynthese des menschlichen Organismus, der HMG-CoA Reduktase (s.o.). Hierdurch wird die de novo-Produktion von Cholesterin vermindert. Um den Cholesterinbestand der Zelle weiterhin konstant zu halten, muss die Aufnahme des Cholesterins von außen gesteigert werden. Dies geschieht durch eine vermehrte Expression der LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche der Zellen. Das Resultat ist die vermehrte Aufnahme von LDL und eine damit einhergehende Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration im Blut.

Statine sind dabei heutzutage zentraler Bestandteil in der Therapie der Hypercholesterinämie, insbesondere bei Kombination mit arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße. Fünf Statine (Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin) sind aktuell rezeptierbar, zwei weitere (Pitavastatin, Rosuvastatin) befinden sich in der klinischen Prüfung oder sind in anderen Ländern, auch innerhalb der EU, zugelassen.

Die Substanzen weisen dabei Unterschiede sowohl hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften (s.u.) als auch ihres Cholesterin-senkenden Potentials auf. Dabei ist die Dosis/Wirkbeziehung der Statine bezogen auf die Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration nicht linear (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Dosis/Wirkungsbeziehung von Statinen bezogen auf die LDL-Cholesterinkonzentration

Internationaler Freiname	Dosierung	Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration
Atorvastatin	10 mg/d	-37%
	20 mg/d	-45%
	40 mg/d	-48%
	80 mg/d	-59%
Fluvastatin	20 mg/d	-21%
	40 mg/d	-25%
	80 mg/d slow release	-36%
Lovastatin	20 mg/d	-24%
	40 mg/d	-34%
	80 mg/d	-40%
Pravastatin	10 mg/d	-19%
	20 mg/d	-25%
	40 mg/d	-27%
Simvastatin	10 mg/d	-28%
	20 mg/d	-35%
	40 mg/d	-40%

Quelle: Taschenbuch der Fettstoffwechselstörungen (2004)

Darüber hinaus bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen hinsichtlich der Ausgangssubstanz. Während die meisten Substanzen einschließlich der Substanz Fluvastatin als aktive Form vorliegen, werden Lovastatin und Simvastatin als inaktive Substanz aufgenommen. Nach der Umwandlung, die im Darm erfolgt, steht die Substanz als aktive Form in der Leber zur Verfügung.

4.1.3 Pleiotrope Effekte von Statinen

Unabhängig von der LDL-senkenden Wirkung besitzen Statine auch positive Wirkungen auf Mechanismen, die im Rahmen der Arteriosklerose-Entwicklung oder des Fortschreitens der Arteriosklerose eine Rolle spielen. Diese Effekte werden als pleiotrope Wirkungen der Statine bezeichnet. Die pleiotropen Wirkungen der Statin-Therapie werden im folgenden beschrieben; zu der Frage, inwieweit sie zu einer Risikoverminderung beitragen, kann im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine Aussage getroffen werden.

Zusätzlich zu ihrer Hauptwirkung, der Verminderung des zirkulierenden Cholesterins mittels verminderter hepatischer Cholesterinsynthese und konsekutiv erhöhter Expression hepatischer Low-density-Lipoprotein-(LDL-)Rezeptoren, führt die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase auch zur verminderten Synthese von Zwischenprodukten der Cholesterinsynthese, insbesondere der beiden Isoprenylderivate Farnesylpyrophosphat und Geranylgeranylpyrophosphat.²⁹ Diese dienen unter anderem als Lipidanker für intrazelluläre Signaltransduktionsmoleküle (wie die GTPasen Rho, Ras, Rac).³⁰ Die Reduktion ihrer Synthese beeinträchtigt den intrazellulären Transport und die subzelluläre Lokalisation membranassoziierter Proteine. Zahlreiche In-vitro-Befunde deuten darauf hin, dass die pleiotropen Effekte der Statine auf diesem Mechanismus beruhen.³¹ Zu den pleiotropen Effekten der Statine zählen u.a. ihr Einfluss auf die Endothelfunktion, LDL-Oxidation, Proliferation von Gefäßmuskelzellen, Plaque-Stabilisierung und Blutgerinnung.

Endothelfunktion

Ein besonders frühes Charakteristikum der Arteriosklerose ist die gestörte Synthese, Freisetzung und Aktivität endothelialen Stickstoffmonoxids (NO). Stickstoffmonoxid relaxiert die Gefäßmuskulatur und reduziert die Thrombozytenaggregation und Leukozytenadhäsion.³² Statine erhöhen die lokale Verfügbarkeit von NO durch Inhibierung der Geranylgeranylierung von GTPase Rho. Dadurch vermindert sich die Aktivität der Rho-Kinase, so dass die Expression der Stickoxidsynthase³³ und die Stabilität ihrer mRNA erhöht werden.³⁴

LDL-Oxidation

Die oxidative Modifikation von LDL begünstigt dessen Aufnahme in Makrophagen. Da Statine direkt antioxidativ wirken³⁵ und die Oxidation von LDL verzögern³⁶, reduzieren

²⁹ Goldstein JL, Brown MS: Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425–430

³⁰ Jackson SM, Ericsson J, Edwards PA: Signaling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway. *Subcell Biochem* 1997; 28: 1–21

³¹ Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002; 110: 285–288

³² Ignarro LJ et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265–9269

³³ Laufs U et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97:1129– 1135

³⁴ Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998;273:24266–24271

³⁵ Girona J et al. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol* 1999; 83:846–851

³⁶ Salonen R et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758–1764

sie die endotheliale Monozytenadhäsion³⁷ und die Cholesterinaufnahme in Makrophagen.³⁸

Proliferation von Gefäßmuskelzellen

Statine reduzieren die Proliferationstendenz vaskulärer glatter Muskelzellen durch Hemmung der nukleären Effekte des „platelet-derived growth factor“ (PDGF)³⁹ und durch Stillstand des Zellzyklus nach der G1-Phase.⁴⁰ Dieser antiproliferative Effekt beruht wahrscheinlich auf der Blockade der Isoprenylierung der GTPasen Rho und Ras.⁴¹ Da die Anzahl glatter Gefäßmuskelzellen in arteriosklerotischen Läsionen auch durch Apoptose kontrolliert wird und Statine diesen durch DNA-Fragmentation gekennzeichneten Zelltod in Gefäßmuskelzellen induzieren, reduzieren sie die Stärke der Neovaskularisierung sowie der Restenosierung.⁴²

Plaque-Stabilisierung

Vulnerable arteriosklerotische Plaque sind gekennzeichnet durch ein dünnes Plaqueschicht mit vermindertem Kollagen, erhöhter Neovaskularisierung und instabilen Muskelfasern. Die Stabilität des Plaqueschichtes wird durch die Sekretion proteolytischer Matrix-Metalloproteasen weiter geschwächt. Eine verminderte Stabilität des Plaqueschichtes kann insbesondere im Bereich der schwachen Schulter zu einer Plaqueruptur führen.⁴³ Statine verbessern die Plaquestabilität durch direkte Hemmung der Expression proteolytischer Matrix-Metalloproteasen.⁴⁴

³⁷ Weber C et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b- dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1212–1217

³⁸ Keidar S et al. Involvement of the macrophage low density lipoprotein receptor-binding domains in the uptake of oxidized low density lipoprotein. *Arterioscler Thromb* 1992;12:484–493

³⁹ Yang Z et al. HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1691–1697

⁴⁰ Laufs U et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1). *J Biol Chem* 1999;274:21926–21931

⁴¹ Rho ist an der PDGF-induzierten DNA-Synthese vaskulärer Muskelzellen beteiligt. Ras steuert den Zellzyklus über die Aktivierung des MAP-Kinase-Wegs.

⁴² Gujjarro C et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998;83:490–500

⁴³ Shah PK et al.: Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995;92:1565–1569

⁴⁴ Aikawa M et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001;103:276–283

Blutgerinnung

Die Hypercholesterinämie ist mit einer erhöhten Thrombozytenaggregation assoziiert, die unter anderem auf einer verstärkten Expression von Thromboxan A2 beruht.⁴⁵ Statine hemmen die Thromboxan-A2-Synthese⁴⁶ und reduzieren darüber hinaus die Dichte der Oberflächenproteine CD62 und CD63.⁴⁷ Diese Veränderungen bewirken eine Verringerung des thrombogenen Potenzials. Neben der Thrombozytenaggregation beeinflussen Statine auch die extrinsische Aktivierung des Gerinnungssystems. Die Aktivierung des Gerinnungssystems wird nach Verletzungen durch das Gewebsthromboplastin eingeleitet. Gewebsthromboplastin wird an der Oberfläche von Endothelzellen und Monozyten exprimiert und bei entzündlichen Vorgängen durch IL-1b und TNF-a aus Monozyten freigesetzt. Statine reduzieren die Synthese von Gewebsthromboplastin durch Hemmung der Geranylgeranylierung von Rho und konsekutiv der Rho-Kinase, die für die Synthese von Gewebsthromboplastin essenziell ist.⁴⁸

Neben den pleiotropen Effekten von Statinen auf die Endothelfunktion, LDL-Oxidation, Proliferation von Gefäßmuskelzellen, Plaque-Stabilisierung und Blutgerinnung werden auch Effekte dieser Substanzgruppe auf Entzündungsparameter sowie auf die Konzentration der arteriosklerosefördernden Moleküle Fibrinogen und Homocystein diskutiert.⁴⁹

Statine besitzen neben ihren Effekten auf die Arteriosklerose auch nicht kardiovaskuläre pleiotrope Effekte. Diese Effekte betreffen den Knochenstoffwechsel^{50,51}, eine Verminderung des Schlaganfallrisikos⁵² unabhängig von der Höhe des Serumcholesterins⁵³ sowie eine reduzierte Inzidenz für Morbus Alzheimer.^{54,55} Darüber hinaus werden positive Wirkungen der Statine bei der Therapie der Multiplen Sklerose sowie in der Reduktion der Viruslast bei HIV-positiven Patienten diskutiert.

⁴⁵ Davi G et al. Thromboxane biosynthesis, neutrophil and coagulative activation in type IIa hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 1995;74:1015–1019

⁴⁶ Vaughan CJ et al. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1–10

⁴⁷ Huhle G et al. Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb Res* 1999;95:229–234

⁴⁸ Eto M et al. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002;105:1756–1759

⁴⁹ Igel M. et al. Effekte von Statinen *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101:A-352

⁵⁰ Pedersen TR, Kjerkshus J. Statin drugs and the risk of fracture. 4S Study Group. *JAMA* 2000;284:1921–1922

⁵¹ Waldman A, Krittharides L. The pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors: their role in osteoporosis and dementia. *Drugs* 2003;63:139–152

⁵² Crouse JR et al. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998;138:11–24

⁵³ N.N. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995; 346: 1647–1653

⁵⁴ Roher AE et al. Amyloid and lipids in the pathology of Alzheimer disease. *Amyloid* 1999;6:136–145

⁵⁵ Sparks DL. Coronary artery disease, hypertension, ApoE, and cholesterol: a link to Alzheimer's disease? *Ann NY Acad Sci* 1997;826:128–146

4.1.4 Pharmakokinetik und Nebenwirkungsprofil von Statinen

Statine sind seit annähernd 20 Jahren im klinischen Einsatz. Während dieses Zeitraums zeigte sich ein ausgesprochen günstiges Nebenwirkungsprofil dieser Substanzklasse. So wurden reversible Erhöhungen der Lebertransaminasen⁵⁶ bei ca. 1% der Patienten mit Einsatz einer Statin-Therapie beschrieben. Schwerwiegende Nebenwirkungen - hierzu zählt insbesondere die Myopathie⁵⁷ und die Ausprägung einer Rhabdomyolyse - wurden bisher bei weniger als einem Prozent der mit Statinen behandelten Patienten beobachtet.

Von einer Myopathie wird bei Einnahme von Statinen insbesondere ausgegangen, wenn eine Kombination aus Symptomen wie Muskelschmerzen, Müdigkeit und / oder Schwäche und einem Anstieg der Kreatin-Phosphokinase auf das zehnfache des oberen zulässigen Grenzwertes vorliegt.⁵⁸ Die Myopathie ist ein seltenes Ereignis. Als ursächlich für die Myopathie werden in der medizinischen Literatur sehr unterschiedliche Faktoren genannt. Dazu gehören neben dem Einsatz von Statinen auch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Alkohol, Narkotika und Heroin, familiäre Vorbelastungen usw. Es wird daher in jedem Einzelfall untersucht werden müssen, inwieweit auch andere Ursachen als die Einnahme von Statinen beim Auftreten einer Myopathie in Betracht kommen.

Es wird beschrieben, dass eine Myopathie in 0,1% der Patienten, die eine Monotherapie mit Statinen erhalten, auftritt.⁵⁹ Trotz der nur geringen Rate stellt die Myopathie die am meisten beachtete und gefürchtete Nebenwirkung der Statin-Therapie dar. Ursächlich hierfür ist, dass die Myopathie in das Krankheitsbild der Rhabdomyolyse fortschreiten kann, das seinerseits eine hohe Letalitätsrate aufweist.

Bei der Rhabdomyolyse sind die Membranen der Skelettmuskelzellen geschädigt. Myoglobin aus den zerstörten Muskelzellen gelangt ins Plasma und dann über die Nieren in den Urin. Die Rhabdomyolyse verläuft in Abhängigkeit von der Schwere und der Ursache bei 20 bis 60 Prozent der Patienten tödlich. Meist kommt es im Rahmen der Rhabdomyolyse zu einem akuten Nierenversagen.

In der Mehrzahl der Fälle kann ein Fortschreiten der Myopathie jedoch verhindert werden. Hierzu bedarf es neben einer frühen Erkennung der Myopathie, der

⁵⁶ Anstieg von Glutamatspyruvattransaminase (GPT) und Glutamatoxalacetattransaminase (GOT) auf Werte oberhalb des dreifachen der oberen Normalbereiches.

⁵⁷ Der Begriff Myalgie beschreibt allgemein Muskelschmerzen, -steifheit und -krämpfe. Gehen solche Symptome mit pathologisch erhöhten Werten der Kreatin-Phosphokinase einher, bezeichnet man diese als Myopathie. Das Krankheitsbild darf jedoch nicht mit Muskelschmerzen verwechselt werden, die zum Beispiel nach Überbeanspruchung oder bei grippalen Infekten auftreten.

⁵⁸ Ballantyne CM. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients Arch Intern Med 2003;163:553-564

⁵⁹ Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy. Med J 2001;175:486-489

Minimierung von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie dem Sistieren anderer möglicher Auslöser.⁶⁰

Bisher wurde in mehr als der Hälfte der Fälle, in denen eine Rhabdomyolyse in Zusammenhang mit Statinen beobachtet wurde, eine Medikamenteninteraktion angenommen.⁶¹ Insbesondere bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Gemfibrozil und möglicherweise anderen Fibraten kann ein erhöhtes Risiko für diese Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden. Aber auch andere Medikamente können zu Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Statinen führen. Dies ist von Bedeutung, da Patienten mit Erkrankungen des Herzkreislaufsystems in der Regel mit mehreren Substanzen gleichzeitig behandelt werden. Hieraus kann abgeleitet werden, dass ein Großteil des Nebenwirkungspotentials eines Statins abhängig ist von den auftretenden Interaktionen mit anderen Medikamenten.

Dies ist umso beachtenswerter, als Statine in der Mehrzahl hoch selektive Inhibitoren der HMG-CoA Reduktase sind und damit nur geringe Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten aufweisen. Einmal aufgenommen werden die Statine in der Leber metabolisiert. Dabei wird bereits beim ersten Passieren der Leber der Grossteil der Statine abgebaut (First Pass Effekt). Die systemische Verfügbarkeit von Statinen ist dem zu Folge gering.

Auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, dass das Risiko für das Auftreten einer muskulären Störung bei erhöhter systemischer Konzentration von Statinen ansteigt⁶². Demzufolge wird das Nebenwirkungspotential von Statinen, insbesondere bezüglich der Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, vielmehr mit Veränderungen in der Aufnahme, der Verteilung und dem Abbau von Statinen in Verbindung gebracht anstatt mit direkten Interaktionen der Medikamente.

Pharmakokinetische Unterschiede hinsichtlich Aufnahme, Verteilung und Abbau der einzelnen Statine könnte somit in Abweichungen im Wechselwirkungspotential der Substanzen resultieren. Angaben zur Pharmakokinetik der einzelnen Statine hinsichtlich der Aufnahme, der Pharmakokinetik und des Abbaus sind in den Tabellen 2-4 aufgeführt.

Vor allem der Abbau der Statine ist bei der Beurteilung von Wechselwirkungen von Bedeutung. So wird die Mehrzahl der Statine primär hepatisch eliminiert.⁶³ Der Abbau der Statine erfolgt dabei über das Cytochrom P450-Enzymsystem. Aufgrund der Tatsache, dass eine Vielzahl von Substanzen über diesen Abbauweg metabolisiert werden, können Wechselwirkungen aus einer Inhibierung bzw. einem konkurrierenden

⁶⁰ Ballantyne CM. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients Arch Intern Med 2003;163:553-564

⁶¹ Omar W. Rhabdomyolysis and HMG coA reduct inhibitors Ann Pharmacother 2001;35:1096-1107

⁶² Granett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. Am J Health Syst Pharm 1995;52(15):1639-1643

⁶³ Eine Ausnahme stellt Pravastatin dar, das überwiegend renal eliminiert wird.

Abbau am Cytochrom P450-Enzymsystem resultieren.⁶⁴ Bisher wurden entsprechende Wechselwirkungen insbesondere für die Substanzen Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin beobachtet. Diese Substanzen werden maßgeblich über das Enzym 3A4 des Cytochrom P450-Systems verstoffwechselt.^{65,66,67}

Medikamentenwechselwirkungen, die zu einem Anstieg der systemischen Konzentration von Statinen führen und in der Folge zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Myopathie und Rhabdomyolyse sind von besonderer Bedeutung. Speziell Wechselwirkungen mit Medikamenten, die gehäuft in Kombination mit Statinen eingesetzt werden, sind dabei von Interesse. Hierzu zählen neben den Fibraten auch Nikotinsäurederivate, Immunsuppressiva (Cyclosporin und Tacrolimus), Antibiotika (Makrolide), Antikoagulantien (Warfarin) als auch Glykoside (Digoxin).^{68,69,70} Darüber hinaus sind bei Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin Wechselwirkungen am Enzym 3A4 des Cytochrom P450-Systems auch bei einer Reihe weiterer Substanzen zu beachten.⁷¹ Zusätzlich sollten Patienten mit Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin keinen Grapefruitsaft trinken, da auch dadurch das Cytochrom P450 3A4 gehemmt wird.⁷²

Fluvastatin, Rosuvastatin und Pravastatin stellen hinsichtlich des Abbauweges Ausnahmen dar. So wird Pravastatin nur in sehr geringen Anteilen über das Cytochrom P450-Enzymsystems metabolisiert. Die Eliminierung von Pravastatin erfolgt überwiegend renal. Fluvastatin und Rosuvastatin werden wie Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin primär über das Cytochrom P450-Enzymsystem metabolisiert, jedoch erfolgt der Abbau nicht über das Enzym 3A4 sondern vielmehr über das Enzym 2C9.⁷³ Aufgrund der Tatsache, dass der Abbauweg über das Enzym 2C9 geringer von Medikamenten genutzt wird, sind hier auch weniger Wechselwirkungen zu erwarten. Beachtet werden müssen aber auch hier mögliche Interaktionen mit anderen Substanzen.⁷⁴

⁶⁴ Wrighton SA et al. The human drug metabolizing cytochromes P450. *J Pharmacokinetics Biopharm* 1996;24(5):461-473

⁶⁵ Ballantyne CM et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch intern med* 2003;163:553-564

⁶⁶ Omar MA Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2001;35:1096-1107

⁶⁷ Corsins A et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84:413-428

⁶⁸ Ballantyne CM et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch intern med* 2003;163:553-564

⁶⁹ Corsins A et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84:413-428

⁷⁰ Omar MA et al. FDA adverse event reports on statin associated rhabdomyolysis. *Ann pharmacother* 2002;36:288-295

⁷¹ Hierzu zählen u.a. Amiodaron, Cannabinoiden, clarithromycin, Cyclosporin, Danazo, Delavirdin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fluoxetin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Omeprazol, Metronidazol, Miconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Norfloxacin, Propoxyphen, Quinin, Repaglinid, Ritonavir, Sequinavir, Sertralin, Troleandomycin, Verapamil, Zafirlukast

⁷² Dreier JP et Endres M. Statin – associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption. *Neurology* 2004;62:670.

⁷³ Bei Rosuvastatin wird ein Teil auch über Cytochrom P450 2C19 metabolisiert.

⁷⁴ Hierzu zählen u.a. Amiodaron, Azolringoziden, Chloramphenicol, Cimetidin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Metronidazol, Omeprazol, Ritonavir, Sulfaphenazol, Zafirlukast

Kombination eines Statins mit einem der am Abbauweg konkurrierenden Substanzen sollten vermieden werden. Erfolgt dennoch eine Kombination, so sollte das Statin in einer Konzentration unterhalb der Höchstdosis eingesetzt werden und kurzfristige Kontrollen der Leber- und Kreatinkinase vorgenommen werden.^{75,76}

Neben Interaktionen am Cytochrom P450-Enzymsystem können Wechselwirkungen auch durch eine kompetitive Hemmung bei dem Transport in die Gallengänge auftreten. Bisher bestehen Anhaltspunkte dafür, dass die Glyconisierung einen entscheidenden Schritt für die Elimination von Statinen darstellt.⁷⁷ Fibrate werden ebenfalls über eine Glyconisierung eliminiert und können somit eine kompetitive Hemmung bei der Elimination von Statinen bewirken.

Darüber hinaus können weitere seltene Nebenwirkungen bei der Therapie mit Statinen auftreten, auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden soll.

Tabelle 2: Pharmakokinetik von Statinen (Aufnahme)

Internationaler Freiname	Handelspräparat	Anfangsdosis p.o. (mg)	Mittlere Tagesdosis p.o. (mg)	Max. Tagesdosis p.o. (mg)	Bioverfügbarkeit (%)
Atorvastatin	Sortis	10	10 – 40	80	12
Fluvastatin	Cranoc, Locol	40	20 – 40	80	20-30
Lovastatin	Mevinacor	10	20 – 80	80	<5
Pravastatin	Liprevil, Mevalotin protect, Pravasin	10	10 – 40	40	18
Rosuvastatin	Crestor	k.A.	k.A.	k.A.	20
Simvastatin	Denan, Zocor	10	10 – 40	80	<5

Quelle: Mutschler (2001) Anfangsdosis, Bioverfügbarkeit; Lüllmann (2003) mittlere Tagesdosis; Lemmer (2004) max. Tagesdosis

75 Clark LT. Treating dyslipidemia with statins: the risk-benefit profile. Am Heart J. 2003;145:387-96.

76 Hanefeld M. Statine Uni-Med Verlag AG, Bremen 1999

77 Prueksaritanont T et al. Glucuronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. Drug Metab Dispos 2002;30:505-512

Tabelle 3: Pharmakokinetik von Statinen (Verteilung und Abbau)

Internationaler Freiname	Absorption	Einfluss der Nahrung auf die Bioverfügbarkeit (%AUC ⁷⁸)	Plasma-protein-bindung (%)	Hydro-phil	Passiert Blut/Hirn-schranke
Atorvastatin	95	-13	>95	Nein	Ja
Fluvastatin	98	-40	>95	Nein	Nein
Lovastatin	30	50	>95	Nein	Ja
Pravastatin	35	-30	50	Ja	Nein
Rosuvastatin	90	Nein	88	Ja	Nein
Simvastatin	60-85	Nein	>95	Nein	Ja

Quelle: Lemmer (2004) Plasmaproteinbindung, Metabolismus

Tabelle 4: Pharmakokinetik von Statinen (Abbau und Elimination)

Internationaler Freiname	Hepatische Extraktion (%)	Renale Extraktion (%)	Eliminations-halbwertszeit (h)	Metabolismus
Atorvastatin	>85	<2	15	CYP3A4
Fluvastatin	>70	6	1,2	CYP2C9
Lovastatin	70	30	3	CYP3A4
Pravastatin	40	60	3	Nicht über CYPs
Rosuvastatin	>80	>10	20	CYP2C9, CYC2C19
Simvastatin	>80	13	1,9	CYP3A4

Quelle: Lemmer (2004) Plasmaproteinbindung, Metabolismus

⁷⁸ AUC: Area under the curve (Flächenintegral)

4.2 Forschungsfragen zur medizinischen Wirksamkeit

Im Rahmen des HTA soll die medizinische Wirksamkeit des Einsatzes von Statinen – unter besonderer Berücksichtigung der Substanz Fluvastatin – in der Therapie der Hypercholesterinämie zur Verminderung des Auftretens klinischer Ereignisse in Form von kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen dargestellt und beurteilt werden. In Hinblick auf die kardialen Ereignisse wurden die Effekte der Statin-Therapie auf Major-Koronarereignisse, Tod infolge koronarer Ereignisse, nicht-koronar-bedingte Mortalität und Gesamtmortalität beobachtet, wobei unter den Major-Koronarereignissen je nach Studie eine Reihe weiterer kardialer Ereignisse subsumiert ist. Bezüglich der zerebrovaskulären Ereignisse soll eine Beurteilung der Wirksamkeit von Statinen auf die Verminderung von fatalen und nicht-fatalen zerebrovaskulären Insulten erfolgen.

Bzgl. der Effektivität von Statinen zur Senkung von kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen soll hinsichtlich ihres Einsatzes in der Primär- und Sekundärprävention unterschieden werden. Hierzu sollen Metaanalysen und gegebenenfalls qualitative Vergleiche der Effektschätzer der medizinischen Wirksamkeit durchgeführt werden.

Bei der Beurteilung der Auswirkungen der Statin-Therapie auf die Häufigkeit der zuvor beschriebenen klinischen Ereignisse wurde jeweils ein besonderes Augenmerk auf den Einsatz von Fluvastatin gerichtet.

Als Zeithorizont wurde ein langfristiger mit einer Therapiedauer von über 24 Monaten gewählt.

Als weiterhin zu betrachtende Fragestellung soll nach Möglichkeit darüber hinaus eine Aussage zum Nebenwirkungsspektrum der Statine vorgenommen werden.

4.3 Methodik

4.3.1 Zielpopulation und Ergebnisparameter

4.3.1.1 Studienpopulation

Für den Vergleich der medizinischen Wirksamkeit der unterschiedlichen Statinpräparate wurden Patienten mit erhöhten Blut-Cholesterin-Werten und durchgeführter Therapie mit Statinen eingeschlossen, für die die Ein- und Ausschlusskriterien der entsprechenden randomisierten kontrollierten Studien zuträfen. Differenziert wird der Einsatz von Statinen hinsichtlich des Zieles einer Primär- oder Sekundärprävention. Bei der Beurteilung muss insbesondere zwischen Patienten mit alleiniger Hypercholesterinämie als kardiovaskulärem Risikofaktor sowie Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder Hypertonus und Personen mit vorliegenden Primärerkrankungen wie Angina pectoris, Zustand nach Myokardinfarkt oder Zustand nach Apoplex unterschieden werden.

4.3.1.2 Untersuchte Technologien

Im Rahmen des Vergleichs der verschiedenen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren gegen Placebo sollen die auf dem deutschen Arzneimittelmarkt vorhandenen Substanzen Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin einbezogen werden. All diese Substanzen setzen in ihrer Wirkung an dem Enzym HMG-CoA-Reduktase an, welches sie kompetitiv hemmen. Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich unter anderem hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik sowie des Verstoffwechselungsweges im Organismus.

4.3.1.3 Ergebnisparameter

In erster Linie stellen Mortalität und Morbidität der Patienten die relevanten Ergebnisparameter dar. Die Operationalisierung dieser Endpunkte, insbesondere der Morbidität, geschieht in Studien über klinische Endpunkte.

Tabelle 5 führt kardiovaskuläre Endpunkte auf, die in Studien zur klinischen Effektivität von Statinen verwendet werden. Entsprechend der Nomenklatur der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien werden unter kardiovaskulären Endpunkten sowohl relevante kardiale Ereignisse als auch relevante zerebrovaskuläre Ereignisse subsumiert.

Tabelle 5: kardiovaskuläre Endpunkte in Studien zum Einsatz von Statinen

Parameter
Tod aufgrund koronarer Ereignisse
Myokardinfarkt mit Todesfolge
Myokardinfarkt ohne Todesfolge
Stiller Myokardinfarkt
Instabile Angina pectoris
Plötzlicher Herztod
Schlaganfall mit Todesfolge
Schlaganfall ohne Todesfolge
transitorische ischämische Attacke (TIA) und prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (PRIND)

Zusätzlich zu den singulären Parametern werden in der Mehrzahl der Studien auch Kombinationen sowohl als primäre als auch als sekundäre Endpunkte verwendet. Hierzu zählen insbesondere Major-koronare Ereignisse, unter denen in einer Vielzahl von Studien sowohl das Ereignis „Tod aufgrund eines koronaren Ereignisses“ als auch das Ereignis „Myokardinfarkt ohne Todesfolge“ subsumiert werden.

In vielen Publikationen wird darüber hinaus auf den Einfluss der einzelnen Substanzen auf die Lipidkonzentrationen, insbesondere auf die Senkung des Gesamtcholesterins und LDL-Cholesterins sowie auf den Anstieg des HDL-Cholesterins, eingegangen. Diese Studien wurden konzipiert und durchgeführt, um den Effekt eines Statinpräparates zu dokumentieren. Darüber hinaus wurden klinische Studien durchgeführt um Effekte zwischen den einzelnen Substanzen hinsichtlich der Lipidkonzentrationen zu erfassen. Hieraus ergibt sich eine breite Datenbasis hinsichtlich des Effektes der Statine auf die Lipidsenkung.

Trotz dieser breiten Datenbasis stellen die Veränderungen der Lipidkonzentrationen jedoch keinen geeigneten Ergebnisparameter dar. Es handelt sich hierbei vielmehr um einen Surrogatparameter, dessen Aussagefähigkeit zur Beurteilung der Effektivität der einzelnen Statinpräparate nur eingeschränkt Verwendung finden kann. Primär relevante Endpunkte sind für den Patienten vielmehr die klinisch relevanten Ereignisse wie Revaskularisationen, Infarkt oder Tod.

Für die durchgeführten Metaanalysen finden daher insbesondere die kardiovaskulären Endpunkte der identifizierten randomisierten kontrollierten Studien Verwendung.

4.3.1.4 Studientypen

Für die Analyse werden HTA-Berichte, Leitlinien, systematische Übersichtsarbeiten, kontrollierte randomisierte Studien und Metaanalysen herangezogen. In die quantitative Informationssynthese (Metaanalyse) zur klinischen Wirksamkeit werden nur randomisierte kontrollierte Studien einbezogen.

Qualitative Informationssynthese von Sekundärpublikationen

Im Rahmen der qualitativen Informationssynthese von Sekundärpublikationen werden HTA-Berichte, systematische Reviews, Metaanalysen und Leitlinien einbezogen, die die im Folgenden aufgeführten Einschlusskriterien erfüllen.

Quantitative Informationssynthese (Metaanalyse) der klinischen Wirksamkeit

Für die quantitative Informationssynthese (Metaanalyse) der klinischen Wirksamkeit werden Publikationen zu randomisierten klinischen Studien mit abgeschlossener Rekrutierungsphase zum Einsatz von Statinen eingeschlossen. Die Angaben zu Studiendesign und Methodik der randomisierten kontrollierten Studien sollen in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift mit Peer-Review-Prozess veröffentlicht sein oder die jeweiligen Studiengruppen liefern direkt eine Beschreibung des Studienprotokolls, insbesondere zur Randomisierung, Allokation der Behandlung, Verblindung (Patienten und Beobachter, soweit möglich), Umgang mit Drop-outs, Erhebung der Endpunkte und statistischen Auswertung der Daten. Hinsichtlich des Nebenwirkungsspektrums der Substanzen erfolgte eine Metaanalyse der eingeschlossenen randomisierten Studien. Die Einschlusskriterien für klinische Studien zum Einschluss in die quantitative Informationsanalyse sind im Folgenden aufgeführt.

4.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Der Einschluss von Sekundärpublikationen in die qualitative Informationssynthese bedarf neben der thematischen Übereinstimmung der Veröffentlichung einer detaillierten Dokumentation der eingeschlossenen Primärliteratur sowie Angaben über den Zeitraum der durchgeführten Literatursuche und der angewendeten Methodik. Vorhanden sein müssen Daten zur Suchstrategie und der verwendeten Datenbanken. Bei Metaanalysen muss darüber hinaus auf die Informationssynthese eingegangen werden. Leitlinien sind als einzige von diesen Vorgaben ausgenommen.

Hinsichtlich der quantitativen Informationsanalyse werden wissenschaftliche Publikationen und klinische Studien eingeschlossen, die eine randomisierte Zuordnung der eingeschlossenen Patienten zu den Studienarmen aufweisen und den Vergleich zu einer Placebo-Gruppe führen. Zwischen dem Interventionsarm und dem Placebo-Arm

dürfen keine weiteren spezifischen Unterschiede in der Therapie bestehen. Die Zuordnung muss doppelt verblindet vorgenommen worden sein, um andere Einflussfaktoren weitestgehend ausschließen zu können. Um eine ausreichende Aussagefähigkeit der eingeschlossenen Studien zu gewährleisten, muss eine Nachverfolgung der Patienten über mehr als 24 Monate durchgeführt werden und es müssen über 100 dokumentierte klinische Ereignisse enthalten sein. Als primärer oder sekundärer Endpunkt müssen ein oder mehrere kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Ereignisse definiert sein.

4.3.3 Datenquellen, Selektion, Extraktion und Bewertung der Information

4.3.3.1 Datenquellen

Die verwendeten Datenquellen sind in Tabelle 60 aufgelistet und umfassen sowohl strukturierte biomedizinische Datenbanken als auch nicht-strukturierte Datenquellen.

Die relevanten biomedizinischen Datenbanken (u.a. Embase, Medline, Cochrane, AHCPR, DARE, NHS EED, HTA) wurden anhand von geeigneten Suchstrategien nach potenziell relevanten Publikationen durchsucht. Die Datenbankrecherche erfolgte im Dezember 2004. Es wurde eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfung mit AND/OR-Operatoren durchgeführt. Die Recherche wurde bei den Datenbanken Embase und Medline auf Studien ab dem 1.1.1999 beschränkt. Für den davor liegenden Zeitraum liegt ein HTA-Bericht vor, der in die Analyse eingegangen ist. Die in diesem HTA einbezogenen Studien wurden alle nochmals eigenständig analysiert.

Die Literaturverzeichnisse der relevanten Studien wurden hinsichtlich weiterer relevanter Literaturstellen gesichtet. Zur Erfassung von HTA-Berichten und Übersichtsarbeiten wurde in den Publikationslisten der in Tabelle 61 aufgelisteten Einrichtungen gesucht.

Datenbanken aller relevanten medizinischen Fachtagungen wurden herangezogen, die überwiegend per Internet zur Verfügung stehen. Zusätzlich wurden Websites von Fachverbänden, gesundheitspolitischer Einrichtungen, wissenschaftlicher Arbeitsgruppen und Patientenorganisationen nach wesentlichen (Hintergrund-) Informationen und epidemiologischen Daten sowie Kongressbeiträgen, Richtlinien und Empfehlungen zur Therapie der Hypercholesterinämie durchsucht. Zudem wurden die jüngsten Inhaltsverzeichnisse einschlägiger Zeitschriften gesichtet und Literaturdienste genutzt.

Angaben zu den einbezogenen Fachtagungen, den Internetseiten der berücksichtigten Institutionen sowie den ausgewerteten und gesichteten Fachzeitschriften sind in Tabelle 62 bis Tabelle 64 aufgelistet.

Die genauen Suchstrategien zur Literaturrecherche der verwendeten Datenbanken sind in Kapitel 7.5 aufgeführt.

Des Weiteren erfolgte eine Handsuche in den Referenzlisten der eingeschlossenen Publikationen bzgl. weiterer relevanter Literaturstellen.

4.3.3.2 Selektion der Information

Die gefundenen Literaturstellen wurden in eine Literaturdatenbank (EndNote Version 7.0.0) importiert. Durch Sichtung der Titel und Abstracts erfolgte die Vorselektion entsprechend den Einschlusskriterien. Aus den Publikationen wurden Arbeiten ausgeschlossen, die 1) offensichtlich nicht mit der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie mittels Statinen im Zusammenhang stehen bzw. 2) nicht mit der Wirkung der Behandlung von Statinen auf kardiovaskuläre Endpunkte befasst sind sowie 3) doppelt erfasste Arbeiten.

Hierdurch konnten Publikationen zum Thema identifiziert werden, welche in den weiteren Auswahlvorgang eingingen. Für die ausgewählten Literaturstellen wurden für alle deutsch- und englischsprachigen Publikationen Volltextversionen bestellt und erneut in Hinblick auf die Einschlusskriterien untersucht. Die Einteilung erfolgte entsprechend den Folgenden drei Fokusgruppen:

- Focus 1: Kommentare, nicht-systematische Übersichtsarbeiten, Editorials
- Focus 2: Nicht-randomisierte Studien, Studien ohne harten Endpunkt, Trial Designs, Subgruppenstudien
- Focus 3: Kontrollierte randomisierte Studien, Health Technology Assessments, Leitlinien, Metaanalysen, systematische Reviews

Literaturstellen, auf die die Einschlusskriterien nicht zutrafen, die jedoch themenbezogene Angaben zu den klinischen Studien, Hintergrundinformationen zur Hypercholesterinämie und Statin-Therapie oder zu den eingeschlossenen Studien enthielten, wurden entsprechend der Art der Publikation in die Fokusgruppen 1 und 2 eingeteilt. Die Informationen aus den Trial Designs in Focus 2, die sich auf die Studien in Focus 3 bezogen, wurden in die Analyse einbezogen. Ebenso wurden die Subgruppenstudien analysiert. Die verbleibenden Studien, die den Einschlusskriterien entsprechen, wurden in die Fokusgruppe 3 eingeteilt.

Bei den in Fokusgruppe 3 eingeteilten Publikationen wurde eine Datenextraktion anhand der unter 3.4.5.3 beschriebenen Methodik vorgenommen. Für alle Literaturstellen, die die Einschlusskriterien erfüllen, aber nicht in die Informationssynthese aufgenommen wurden, werden die Ausschlussgründe angegeben.

4.3.3.3 Datenextraktion

Für die Primärstudien wird ein Extraktionsformular benutzt, in das folgende Parameter aufgenommen werden:

Allgemeine Angaben

Name der Studien, Autoren und Quellenangaben, Publikationstyp (Zeitschriftenartikel, Kongresspräsentation, Abstrakt), Anzahl der eingeschlossenen Patienten insgesamt sowie in den einzelnen Studienarmen, Zeitraum und Ort der Rekrutierung

Art der Technologie

Medikation zur Senkung der Hypercholesterinämie, Angaben zu Begleitmaßnahmen und Komedikation.

Studiendesign

Ein- und Ausschlusskriterien, Art der Randomisierung (verdeckt für Arzt und Patient), Verblindung, Allokation der Patienten auf die Studienarme, Anzahl der randomisierten Patienten, Anzahl der Patienten bei ausgewerteten Ergebnissen, Dauer des Follow-up.

Patientencharakteristika

Demographische Angaben der eingeschlossenen Patienten gesamt sowie in den einzelnen Studienarmen, Angaben zur Herz-Kreislauffunktion einschließlich systolischem Blutdruck und diastolischem Blutdruck, Herzfrequenz, linksventrikuläre Pumpfunktion (falls aufgeführt), Angaben zur Charakterisierung des vaskulären Risikoprofils der Patienten in Form vorhandener kardiovaskulärer Risikofaktoren einschließlich Alter, Geschlecht, Hypertonus, Diabetes mellitus, familiärer Disposition und Nikotinabusus, Angaben zu Lipidwerten (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, sonstige erfasste Lipidwerte), Angaben zur Medikation bei Patienteneinschluss. Weiteren Angaben zu kardiovaskulären Vorerkrankungen der Patienten und damit verbundene Einordnung in die Primär- bzw. Sekundärprävention.

Ergebnisparameter

Definition der Ergebnisparameter (primäre, sekundäre und tertiäre Endpunkte), Definition von MACE, angegebene klinische Parameter (siehe Tabelle 47), gegebenenfalls stratifiziert nach Subgruppen.

4.3.3.4 Bewertung und Synthese der Information

Die Bewertung der Primärstudien erfolgt anhand der Checkliste 2a der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000). Für randomisierte kontrollierten Studien wurde diese Checkliste anhand des CONSORT-Statements (Moher et al. 2001)⁷⁹ und der Publikation von Hollis & Campbell 1999 zur „Intention to treat analysis“ ergänzt.⁸⁰

Bei den extrahierten Daten aus den randomisierten klinischen Studien werden für die klinischen Ergebnisparameter (MACE, Gesamtmortalität, Tod nicht kardiovaskulärer Ursache, Schlaganfall sowie für aufgetretenen Nebenwirkungen) Metaanalysen durchgeführt, soweit diese Parameter zwischen den Studien vergleichbar sind. Außerdem wird eine Prüfung der statistischen Homogenität durchgeführt und entsprechend des Ergebnisses ein geeignetes Metaanalyse-Verfahren („fixed effects model“, bzw. „random effects model“) zur Effektschätzung der Endpunkte ausgewählt. Funnel-Plots werden zur Überprüfung potenzieller Verzerrungen beispielsweise durch „publication bias“ angefertigt (Verwendung der Software der Cochrane Collaboration Review Manager 4.2).

Sekundärpublikationen werden anhand der Checkliste 1a für HTA-Berichte und Leitlinien sowie anhand der Checkliste 1b für Metaanalysen und systematische Reviews beurteilt. Die Checklisten basieren auf den Vorgaben der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000). Die Darstellung der Sekundärpublikationen erfolgt in strukturierter Berichtsform (Fragestellung, Methodik, Ergebnisse, Schlussfolgerungen und Empfehlungen).

⁷⁹ Moher D, Schulz KP, Altman D. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 2001;285:1987-91

⁸⁰ Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. BMJ 1999;319:670-674

4.4 Ergebnisse

4.4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Nach systematischer Sichtung der Literatur wurden von insgesamt 2255 Publikationen 352 Publikationen in einer Volltext-Version bestellt. 238 dieser Studien konnten den drei gebildeten Focusgruppen zugeordnet werden. Diese Literaturstellen sind im Abschnitt 7.7 aufgeführt. Die Selektionsschritte und die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Studien auf den verschiedenen Selektionsebenen werden im Flussdiagramm (Abbildung 5) dargestellt.

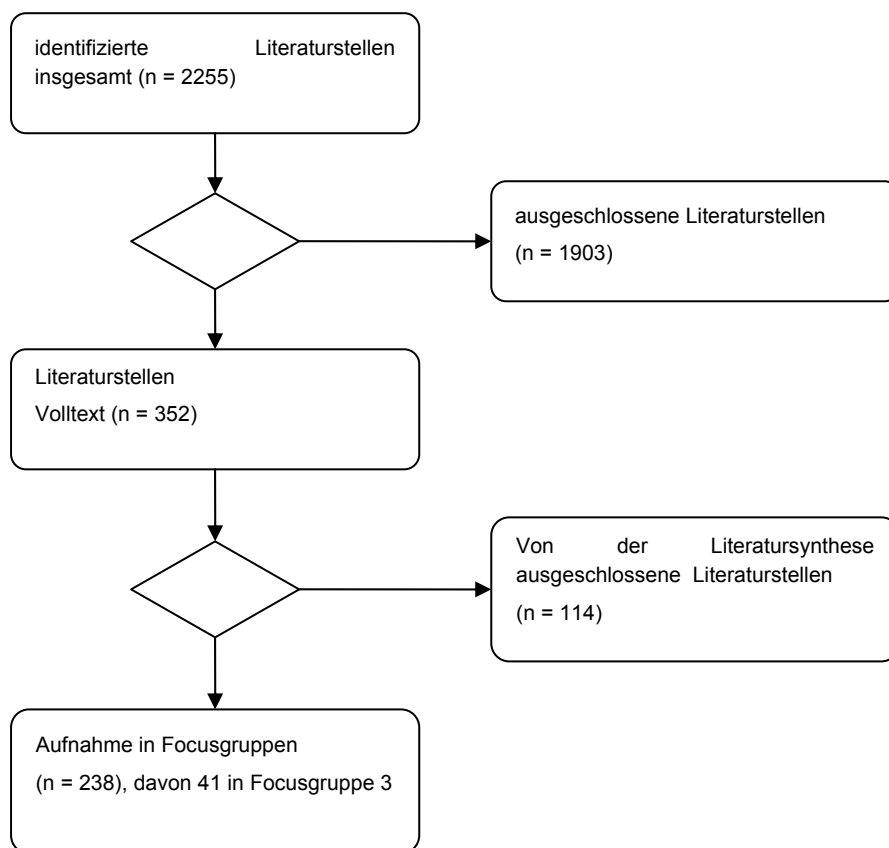


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Selektion der identifizierten Literatur

In die Focusgruppe 1 wurden 146 Literaturstellen aufgenommen, darunter 116 nicht-systematische Übersichtsarbeiten (narrative Reviews), 4 Publikationen zur

Beschreibung der Technologie, 15 Kommentare und Statements, 10 Editorials und 1 Kongressbericht.

In die Focusgruppe 2 konnten 51 Literaturstellen eingeschlossen werden. Den wesentlichen Teil machten dabei mit 25 Literaturstellen die Publikationen zur Machbarkeit, zur Sicherheit, zum Studiendesign sowie zu Befunden von Pilotstudien randomisierter kontrollierter Untersuchungen aus. Darüber hinaus wurden 12 Literaturstellen eingeschlossen, die eine Subanalyse oder Subgruppenanalyse einer randomisierten kontrollierten Untersuchung darstellten. 14 Studien in Focusgruppe 2 beinhalteten Studien, die aufgrund einer fehlenden Randomisierung, einer retrospektiven Beurteilung oder einer geringen Fallzahl nicht in die Auswertung integriert wurden.

In die Focusgruppe 3 „kontrollierte randomisierte Studien, Metaanalysen, systematische Übersichtsarbeiten“ wurden 41 Literaturstellen eingeschlossen. Unter den eingeschlossenen Literaturstellen waren 9 kontrollierte randomisierte Studien, ein HTA und 8 Leitlinien. Darüber hinaus wurden 16 Metaanalysen und 7 systematische Übersichtsarbeiten in Focusgruppe 3 aufgenommen. Die Literaturstellen zu den in die Focusgruppe 3 eingeschlossenen RCTs sind in Tabelle 6, zu den eingeschlossenen Metaanalysen in sowie zu den systematischen Übersichtsarbeiten in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 6: Ergebnisliste zu den eingeschlossenen kontrollierten und randomisierten Studien

Nr.	Publikation
1.	Downs et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279:1615-1622
2.	Shepherd et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;33:1301-1307
3.	Collins et al. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20536 high-risk individuals: A randomized Placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22
4.	Pedersen et al. Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4444 Patients with Coronary Heart Disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-1389
5.	Sacks et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with average Cholesterol Levels. N Engl J Med 1996;336:1001-1009
6.	Serruys et al. Fluvastatin for Prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2002;287:3215-3222
7.	Sever 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 randomized controlled trial. Lancet 2003;361:1149-1158
8.	Shepherd et al, Pravastatin in elderly Individuals at Risk of vascular Disease (PROSPER): a randomized controlled trial. Lancet 2002;360:1623-1630
9.	Tonkin et al. 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

In die qualitative und quantitative Informationssynthese wurden keine randomisierten kontrollierten Studien aufgenommen, die nicht zur Beantwortung der Fragestellung dieses HTA beitragen. Hierzu zählen insbesondere Studien, die den Effekt der Statintherapie nicht auf die Hypercholesterinämie, sondern stattdessen auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren zum Ziel hatten. Beispielhaft hierfür sei die CARDS-Studie aufgeführt. In dieser Studie wird der Einfluss von Atorvastatin 10 mg/d an einem Kollektiv von 2838 Personen mit bekanntem Diabetes mellitus analysiert. In die Studie wurden keine Personen mit erhöhten LDL-Cholesterinwerten von über 4,14 mmol/l (entspr. ca. 160 mg/dl) aufgenommen. So betrug die mittlere Konzentration für LDL-Cholesterin vor der Randomisierung 3,1 mmol/l entsprechend einem Wert von ca. 119 mg/dl. Diesbezüglich kann im Rahmen der CARDS Studie nicht von einer Hypercholesterinämie der eingeschlossenen Personen ausgegangen werden. Vielmehr ist es das Ziel der Studie, die medizinische Wirksamkeit von Atorvastatin auch bei einem Patientenkollektiv ohne bedeutende Erhöhung von Cholesterinkonzentrationen nachzuweisen. Auch wenn die Ergebnisse von weiteren Einsatzgebieten für Statine von Interesse sind und zum Teil eine hohe Beachtung erfahren, so fokussieren diese sowie vergleichbare Studien nicht auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit und wurden nicht in die Informationssynthese eingeschlossen.

Ebenfalls nicht eingeschlossen in die Informationssynthese wurden Studien, die nur eine Subgruppe von Patienten hinsichtlich der Fragestellung untersuchen. Beispielhaft hierfür soll an dieser Stelle die 4D Studie der Arbeitsgruppe um Wanner aufgeführt sein. Die 4D Studie fokussiert auf den Einsatz von Atorvastatin im Rahmen von Typ II Diabetikern unter Hämodialyse. Es wird somit eine hoch selektive Patientengruppe hinsichtlich des Einsatzes eines Statinpräparates analysiert, deren Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung bzw. auf den durchschnittlichen Patienten mit Hypercholesterinämie nicht übertragbar sind.

Beide Studien, d.h. sowohl 4D als auch CARDS, werden unabhängig vom Ausschluss im Rahmen der qualitativen und quantitativen Informationssynthese im Anhang als Substudien zur Statintherapie dokumentiert.

Ebenfalls keine Berücksichtigung finden in der vorliegenden Arbeit RCTs, die Statine untereinander in unterschiedlichen Dosierungen bzw. Statine mit niedriger Dosierung und hoher Dosierung vergleichen. Angesprochen werden hier vor allem die Studien TNT, PROVE-IT. Während PROVE-IT Unterschiede zwischen Atorvastatin hochdosiert

und Pravastatin niedrigdosiert beleuchtet, untersucht die TNT-Studie den Unterschied zwischen Atorvastatin hoch und niedrigdosiert. Ebenso wie in PROVE-IT wird auch bei REVERSAL Atorvastatin hochdosiert mit Pravastatin niedrigdosiert verglichen. Die Studie besitzt jedoch keine primären Endpunkte in Form klinischer Ereignissen, sondern bezieht sich auf die Veränderungen von Plaquegrößen. Somit steht für den Vergleich zweier Statine untereinander einzig PROVE-IT zur Verfügung, eine Studie, die den Vergleich zweier Substanzen in zwei unterschiedlichen Konzentrationen untersucht. Relevante RCTs zum Vergleich zweier Statine mit vergleichbaren Konzentrationen, die die Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen nahe legen würden, existieren bis dato nicht. Darüber hinaus müssten bei fünf auf dem deutschen Markt verfügbaren Statinen mehrere Studien zum Vergleich der Statine untereinander vorliegen, um Aussagen hinsichtlich der Wertigkeit der einzelnen Substanzen vornehmen zu können. Ergebnisse weiterer Studien, die die Wirkung einzelner Statine untereinander vergleichen – wie die IDEAL-Studie - stehen jedoch noch aus.

Einzig TNT führte einen Vergleich zwischen der niedrigen Dosierung einer Substanz mit einer hohen Dosierung durch. Eingesetzt wurde hierbei Atorvastatin. Auf eine Kontrollgruppe in Form einer Placebo-Gruppe wurde im Rahmen des Designs der TNT-Studie verzichtet. Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns wurde die TNT-Studie nicht in die quantitative Informationsanalyse einbezogen.

Tabelle 7: Ergebnisliste zu den eingeschlossenen Health Technology Assessments (HTA)

Nr.	Publikation
1.	Ebrahim et al. What role for statins? A review and economic model. Health-Technol-Assess 3, Issue 19

Tabelle 8: Ergebnisliste zu den eingeschlossenen Leitlinien

Nr.	Publikation
1.	De Backer et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Eur Heart J 2003;24;1601-1610 (Executive Summary) und Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2003;10 (Suppl1);S1-S78
2.	Gohlke et al. Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Z Kardiol 2003;92:522-524
3.	Grundy et al. Detection, Elevation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Programm (NCEP). Circulation 2002; 3145-3373; NIH Publication Nr. 02-5215, September 2002
4.	Hacke et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2003. Cerebrovasc-Dis 2003;16:311-337
5.	McKenney et al. National Cholesterol Education Program guidelines and supporting evidence. Crit-Pathways-Cardiol 2004; 3 SUPPL. 1: S8-S11

6.	Pearson et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation. 2002 Jul 16;106(3):388-391
7.	Smith et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: A scientific statement from the world heart and stroke forum. Circulation 2004;109:3112-3121
8.	Snow et al. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2004;140:644-649

Tabelle 9: Ergebnisliste zu den eingeschlossenen Metaanalysen

Nr.	Publikation
1.	Ballantyne et al. Fluvastatin reduces cardiac mortality in patients with coronary heart disease. Cardiovascular drugs and therapy. Cardiovasc Drugs Ther 2004;18:67-75
2.	Bucher et al. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:187-195
3.	Byington et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. Circulation 2001;103:387-92
4.	Cheung et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmacol 2004;57:640-51
5.	Corvol et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention a meta-analysis of randomized trials Arch Intern Med 2003;163: 669-676
6.	Di Mascio et al. Cholesterol reduction and stroke occurrence: An overview of randomized clinical trials. Cerebrovasc-Dis 2000;10;85-92
7.	Law et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423-1427
8.	LaRosa et al. Effect of statins on risk of coronary disease: a Metaanalysis of randomized controlled trails. JAMA 1999;282:2340-2346
9.	Muldoon et al. Cholesterol reduction and non-illness mortality: Meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J 2001;322:11-15
10.	Pignone et al. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2000;321;983-986
11.	Ross et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: A meta-analysis. Arch-Intern-Med 1999;159: 1793-1802
12.	Sacks et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: The prospective pravastatin pooling project. Circulation 2000;102:1893-1900

13.	Simes et al. Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels: The prospective pravastatin pooling project. Eur-Heart-J 2002;23:207-215
14.	Sterno, Comparison of different groups of cholesterol lowering drugs and total mortality: A meta-analysis. Med Sci Monit 1999;5:786-793
15.	Vijan et Hayward. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2004;140;650-658
16.	Vreecer et al. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. Int-J-Clin-Pharmacol-Ther 2003;41:567-577

Tabelle 10: Ergebnisliste zu den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten

Nr.	Publikation
1.	Ahmed et Griffiths. Statins and secondary prevention of coronary heart disease. British J Com Nurs 2004;9:160-165
2.	De Denus et Spinler. Early statin therapy for acute coronary syndromes. Ann Pharmacother 2002;36:1749-1758
3.	Fenske. Lipid-lowering update 2001: aggressive new goals. Can Fam Physician 2001;47:303-309
4.	Hackam et Kapral. Pharmacotherapy's for the secondary prevention of stroke. Can J Neurol Sci 2004;31:295-303
5.	Kerst et Mauro. Coronary event secondary prevention with statins irrespective of LDL-Cholesterol. Ann Pharmacother 2004;38:1060-1064
6.	Mosca. Contemporary Management of Hyperlipidemia in Women. J Wo Health 2002;11:423-432
7.	Van der Elst et al. Drug therapy for prevention of recurrent myocardial infarction. Ann Pharmacother 2003;37:1465-77

Der vollständige Studienname sowie die Akronyme der eingeschlossenen Studien finden sich in Tabelle 11.

Tabelle 11: Eingeschlossenen randomisierte, Placebo-kontrollierte, klinische Studien

Studienname	Akronym
Air Force / Texan Coronary Atherosclerosis Prevention Study	AFCAPS/TexCAPS
West of Scotland Coronary Prevention Study Group	WOSCOPS
Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm	ASCOT-LLA

Cholesterol and Recurrent Events Trial	CARE
MRC / BHF Heart Protection Study	HPS
Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease	LIPID
Lescol Intervention Prevention Study	LIPS
Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk	PROSPER
Scandinavian Simvastatin Survival Study	SSSS (4S)

Zur Identifikation weiterer Literaturstellen zu den in die quantitative Informationssynthese eingeschlossenen RCTs erfolgte eine erneute Suche anhand der in der Originalpublikation aufgeführten Literaturstellen. In Verbindung mit der systematischen Literaturrecherche wurden 34 Literaturstellen zu den RCTs identifiziert. Darunter waren 15 Publikationen zum Design und Studienaufbau sowie zu Baselinedaten (siehe Tabelle 12). Weitere 3 Publikationen beinhalteten ein erweitertes Follow-up und 16 Literaturstellen Daten zu Subanalysen der RCTs. Die Literaturstellen zum erweiterten Follow-up und zu Subanalysen sind in der Tabelle 13 und Tabelle 14 enthalten.

Tabelle 12: Berichte zum Trial Design und/oder zum Patientenkollektiv der eingeschlossenen Studien

Akronym	Trial Design and Patientenkollektive
AFCAPS/TexCAPS	Downs et al. Design & Rationale of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TesCAPS). Am J Cardiol 1997;80:287-293 Clearfiled et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): baseline characteristics and comparison with USA population. J Cardiovasc Risk 2000;7:125-133
WOSCOPS	Ford et al. A Coronary Primary Prevention Study of Scottish Men Aged 45-64 Years: Trial Design. J Clin Epidemiol 1992;45:849-860 West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Screening experience and baseline Characteristics in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Am J Cardiol 1995;76:485-491
ASCOT-LLA	Sever et al. Rationale, Design, Methods and Baseline Demography of Participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. J Hypertens 2001;19:1139-1147
CARE	Sacks et al. Rationale and Design of a Secondary Prevention Trial of Lowering Normal Plasma Cholesterol Levels After Acute Myocardial

	<p>Infarction: The Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE). Am J Cardiol 1991;68:1436-1446⁸¹</p> <p>Pfeffer MA, et al. Cholesterol and recurrent events: a secondary prevention trial for normolipidemic patients. CARE Investigators. Am J Cardiol 1995;76:98C-106C</p> <p>Sacks FM et al. Baseline characteristics in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial of secondary prevention patients with average serum cholesterol levels. Am J Cardiol 1995;75:621-623</p>
HPS	<p>Meade et al. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol-lowering Therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide Range of Patients at increased Risk of Coronary Heart Disease Death: Early Safety and Efficacy Experience. Eur Heart J 1999;20:725-741</p> <p>Armitage et al. Need for large scale randomized evidence about lowering LDL cholesterol in people with diabetes mellitus: MRC/BF heart protection study and other major trials. Heart 2000, 84:357-360.</p>
LIPID	<p>Simes et al. Design features and baseline Characteristics of the LIPID study: A randomized Trial in Patients with previous acute myocardial Infarction and/or unstable Angina Pectoris. Am J Cardiol 1995;76:474-479</p>
LIPS	<p>Serruys et al. the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the long-term effects of fluvastatin after successful transcatheter therapy in patients with coronary heart disease. Int J Cardiovasc Intervent. 2001;4:165-172</p>
PROSPER	<p>Shepherd et al. The Design of a Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). Am J Cardiol 1999;84:1192-1197</p> <p>Ford I et al. A prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER): screening experience and baseline characteristics. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2002;3:8</p>
4S	<p>Pedersen et al. Design and Baseline Results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study of Patients with Stable Angina and/or Previous Myocardial Infarction. Am J Cardiol 1993;71:393-1400</p>

⁸¹ Erratum: Am J Cardiol 1992;69:574

Tabelle 13: Follow-up Analysen zu den eingeschlossenen Studien

Akronym	Follow-up Analysen
LIPID	Simes et al. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. <i>Lancet</i> 2002;359:1379-1387
4S	Pedersen et al. Follow-up study of patients randomized in the scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. <i>Am J Cardiol</i> 2000;86:257-262 Strandberg TE et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). <i>Lancet</i> 2004;364:771-777

Tabelle 14: Subanalysen zu den eingeschlossenen Studien

Akronym	Subanalysen
CARE	Plehn et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the cholesterol and recurrent events (CARE) study. <i>Circulation</i> 1999;99:216-223 Pfeffer et al. Influence of baseline lipids of effectiveness of pravastatin in the CARE trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> 1999;33:125-130 Goldberg RB, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. <i>Circulation</i> 1998;98:2513-2519 Lewis S et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and recurrent events (CARE) trial. <i>Ann Intern Med.</i> 1998;129:681-689 Ridker PM et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. <i>Circulation</i> 1998;98:839-844 Lewis SJ et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in women after myocardial infarction: the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. <i>J Am Coll Cardio</i> 1998;31:140-146
HPS	Collins et al. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol-lowering with Simvastatin in 5963 People with Diabetes: A randomised Placebo-controlled Trial. <i>Lancet</i> 2003;361:2005-2016 Collins et al. Effects of Cholesterol Lowering with Simvastatin on Stroke and other major vascular Events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. <i>Lancet</i> 2004;363:757-767

LIPID	<p>Tonkin et al. Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the lipid-study. <i>Lancet</i> 2000;356:1871-1875</p> <p>Colquhoun et al. Effects of pravastatin on coronary events in 2073 patients with low levels of both low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol: results from the LIPID study. <i>Eur Heart J</i> 2004;25:771-777</p> <p>White et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. <i>N Engl J Med</i> 2000;343:317-326</p> <p>Keech A et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. <i>Diabetes Care</i> 2003;26:2713-2721</p> <p>Hague W et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events and mortality in 1516 women with coronary heart disease: results from the long-term intervention with pravastatin in ischemic diseases (LIPID) study. <i>Am Heart J</i> 2003;145:643-651</p>
4S	<p>Pedersen et al. Baseline Serum Cholesterol and Treatment Effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). <i>Lancet</i> 1995;345:1274-1275</p> <p>Pyorala K et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analysis of the scandinavian simvastatin survival study (4S). <i>Diabetes Care</i> 2004;27:1735-1740</p> <p>Pyorala K et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). <i>Diabetes Car</i> 1997;20:614-620 (Erratum in: <i>Diabetes Care</i> 1997;20:1048)</p>

4.4.2 Selektion der Information

Im Anschluss an die Bewertung der Primärstudien in Focusgruppe 3 mittels der in Abschnitt 7.6 aufgeführten Checklisten konnten alle identifizierten prospektiven, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien sowie der identifizierte HTA in die Informationssynthese einbezogen werden. Nach Bewertung der gefundenen Metaanalysen und systematischen Übersichtsarbeiten mittels der Checkliste 1b wurden die in der Tabelle 16 und Tabelle 17 angegebenen Publikationen ausgeschlossen. Der jeweilige Ausschlussgrund wurde dokumentiert.

Tabelle 15: Ausgeschlossene Leitlinien

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Gohlke et al. Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Z Kardiol 2003;92:522-524	keine Angaben zur Informationsgewinnung und Informationssynthese
2.	McKenney et al. National Cholesterol Education Program guidelines and supporting evidence. Crit-Pathways-Cardiol 2004; 3 SUPPL. 1: S8-S11	keine systematische Leitlinie
3.	Snow et al. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2004;140:644-649	unzureichende Relevanz für die Fragestellung

Tabelle 16: Ausgeschlossene Metaanalysen

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1	Muldoon et al. Cholesterol reduction and non-illness mortality: Meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J 2001;322:11-15	unzureichende Relevanz für die Fragestellung

Tabelle 17: Ausgeschlossene systematische Übersichtsarbeiten

Nr.	Publikation	Ausschlussgrund
1.	De Denus et Spinler. Early statin therapy for acute coronary syndromes. Ann Pharmacother 2002;36:1749-1758	unzureichende Dokumentation der Informationsgewinnung und Bewertung der Information
2.	Fenske. Lipid-lowering update 2001: aggressive new goals. Can Fam Physician 2001;47:303-309	unzureichende Dokumentation der Informationsgewinnung und Bewertung der Information
3.	Hackam et Kapral. Pharmacotherapy's for the secondary prevention of stroke. Can J Neurol Sci 2004;31:295-303	unzureichende Dokumentation der Informationsgewinnung und Bewertung der Information
4.	Kerst et Mauro. Coronary event secondary prevention with statins irrespective of LDL-Cholesterol. Ann Pharmacother 2004;38: 1060-1064	unzureichende Dokumentation der Bewertung der Information
5.	Mosca. Contemporary Management of Hyperlipidemia in Women. J Wo Health 2002;11:423-432	unzureichende Dokumentation der Informationsgewinnung und Bewertung der Information

4.4.3 Beschreibung der Leitlinien und HTA Berichte

In den folgenden Kurzbeschreibungen der in die Informationssynthese eingeschlossenen systematischen Reviews, der Metaanalysen und der Health Technology Assessments und Leitlinien werden die Fragestellung, Methodik, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren wiedergegeben.

Health Technology Assessment (HTA)

Ebrahim et al. What role for statins? A review and economic model. Health-Technol-Assess 3, Issue 19

Institutioneller Hintergrund und Zielsetzung des Berichts

Die Erstellung des Health Technology Assessment erfolgte innerhalb des NHS R&D Health Technology Assessment Programms mit Unterstützung durch das National Coordinating Centre of HTA (NCCHTA), United Kingdom.

Ziel des Health Technology Assessment Berichtes ist die systematische Analyse der Evidenz von Statinen zur Senkung von Lipidkonzentrationen sowie zur Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate. An bestehenden Therapieformen wurde das Sistieren eines Nikotinabusus, Asperin, Betablocker, Fischöl sowie die Mittelmeerdiät mit berücksichtigt. Die Analyse erfolgt unter Einbeziehung der aktuellen Therapiekosten.

Methodik

Für die systematische Literaturrecherche wurde auf die Medline Datenbank zurückgegriffen. Die Suche deckte dabei den Zeitraum von 1993 bis November 1997 ab und erfolgte unter Verwendung eines Filters zur Identifikation von RCTs⁸² und Metaanalysen⁸³. Als Suchbegriffe fanden sowohl Medikamentengruppen⁸⁴ als auch Einzelsubstanzen⁸⁵ sowie die kardiovaskuläre Erkrankungen⁸⁶ Anwendung.

Zusätzlich zur Medline-Recherche wurden eine Suche im Cochrane CENTRAL trials Register vorgenommen. Als Suchbegriffe fanden sowohl Medikamentengruppen als

⁸² Suchbegriffe: randomized controlled trial, random –allocation, double-blind-method, single-blind-method, placebo, random

⁸³ Suchbegriffe: meta-anal\$, meta-analysis, historical article, review of reported cases, review, multicase

⁸⁴ Suchbegriffe: lipid lowering, statin, HMG, co-reductase inhibitor

⁸⁵ Suchbegriffe: simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin

⁸⁶ Suchbegriffe: coronary disease, cerebrovascular disorders

auch Einzelsubstanzen Anwendung. Zusätzlich zur rechnerunterstützten Suche wurden Referenzlisten ausgewertet und Experten auf dem Gebiet der Cholesterinsenkung zu weiteren Literaturstellen befragt.

Ausgeschlossen wurden RCTs mit einer Nachbeobachtungszeit von unter 6 Monaten. Darüber hinaus erforderte der Einschluss das Vorhandensein von klinischen Outcomeparametern.

Hinweise für eine Informationsbewertung mittels Checklisten ergeben sich aus dem HTA nicht. Die Datenextraktion erfolgte mittels eines a priori erstellten strukturierten Erfassungsbogens. Die extrahierten Daten wurden tabellarisch aufgearbeitet. Für die quantitative Informationssynthese mittels Metaanalyse wurde das „fixed effects model“ verwendet. Die Informationssynthese erfolgte mittels Statistiksoftware META97 und weitere Analysen zur logistischen Regression mittels EGRET. Eine Heterogenitätsanalyse und Sensitivitätsanalyse erfolgte. Im Gegensatz zu den Statinen wurde der Effekt alternativer Präventionsverfahren aus bis dato publizierten Metaanalysen und RCTs abgeleitet.

Die Auswertung hinsichtlich der Statineffektivität erfolgte mittels quantitativer Informationssynthese (Odds ratio, fixed model). Die Wirksamkeit anderer Lipidsenker sowie die Effektivität von weiteren Medikamenten zur Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate wurden von bereits existierenden Metaanalysen sowie einzelnen RCTs übernommen.

Ergebnisse

Eingeschlossen werden konnten in die quantitative Informationssynthese 5 relevante RCTs⁸⁷ zur Effektivität der Statin-Therapie. Darin enthalten sind 2 Studien zur Primärprävention (WOSCOPS und AFCAPS/TexCAPS) sowie 3 Studien zur Sekundärprävention (CARE, LIPID, 4S). Darüber hinaus konnten 18 kleinere RCTs identifiziert werden.⁸⁸ Hierdurch konnten 46.537 Probanden in die Informationssynthese eingeschlossen werden, davon 23.142 im Rahmen der Primärprävention und 23.395 innerhalb der Sekundärprävention. Ausgeschlossen wurden Studien aufgrund fehlendem Abschluss der Studie, fehlenden Ergebnisparametern, fehlender Placebo-Gruppe sowie eines nicht-randomisierten Designs.

⁸⁷ Die Autoren nehmen keine definierte Trennung zwischen den beiden Gruppen vor. Auffällig ist jedoch, dass mit Ausnahme von ECEL alle Studien mit über 1000 Teilnehmer pro Arm zu den 5 relevanten bzw. großen Studien gezählt werden, Studien unter 1000 Probanden pro Arm zu den 18 kleineren Studien. EXEL hat über 1000 Probanden pro Arm jedoch eine inhomogene Verteilung mit angegebenen 6182 in der Statin-Gruppe und 1663 in der Placebo-Gruppe.

⁸⁸ PLAC I (Furberg et al., 1995), PLAC II (Byington et al., 1995), REGRESS (de Groot et al., 1995), HARP (Sacks et al., 1994), Kobashigawa et al., 1995, KAPS (Salonen et al., 1975), PMSG, 1993, MAAS (MAAS INvestigators, 1994), CIS (Bestehorn et al., 1997), Italian IV, Sahni et al., 1991, EXCEL (Bradford et al., 1991), Weintraub et al., 1994, ACAPS (Probstfield et al., 1995), CCAIT (Waters et al., 1994), MARS (Blankenhorn et al., 1993), Brown et al., 1990, Sprecher et al., 1994

Berücksichtigt wurden durch die eingeschlossenen Studien die Statine Simvastatin (n=4), Pravastatin (n=10) und Lovastatin (n=8).

Die Befunde der eingeschlossenen RCTs sowie der 18 weiteren kleineren Studien wiesen auf eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate durch den Einsatz von Statinen hin. Im Rahmen der quantitativen Informationssynthese ergab sich eine Abnahme der kardiovaskulären Mortalität in der Statin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 26% (RR 0,74; 95% CI: 0,66-0,83). Die Reduktion der Gesamtmortalität im Rahmen der Sekundärprävention wurde mit 21% ermittelt (RR 0,79; 95% CI: 0,73-0,86). Hinsichtlich der Primärprävention findet sich ein Trend, jedoch keine signifikante Abnahme der kardiovaskulären Mortalitätsrate sowie der Gesamtmortalitätsrate.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren des Health Technology Assessment schlussfolgern aus den Befunden der quantitativen und qualitativen Informationssynthese, dass die Evidenz für einen weiten Bereich der Patienten mit koronarer Herzerkrankung besteht. Die Evidenz muss sowohl hinsichtlich der Primär- als auch Sekundärprävention angenommen werden. Es bestehe aus medizinischer Sicht ein einheitlicher Konsens über den Einsatz von Statinen im Rahmen der Sekundärprävention, da hier von einer zusätzlichen Reduktion der Ereignisrate ausgegangen werden muss.

Leitlinien

Die in Tabelle 18 aufgeführten Leitlinien wurden nach qualitativer Bewertung mittels der Checklisten 1a in die Informationssynthese aufgenommen.

Tabelle 18: In die Informationssynthese eingeschlossene Leitlinien

Nr.	Publikation
1.	De Backer et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Eur Heart J 2003;24;1601-1610 (Executive Summary) und Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2003;10 (Suppl1);S1-S78
2.	Grundy et al. Detection, Elevation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Programm (NCEP). Circulation 2002; 3145-3373; NIH Publication Nr. 02-5215, September 2002
3.	Hacke et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2003. Cerebrovasc-Dis 2003;16:311-337
4.	Pearson et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation. 2002 Jul 16;106(3):388-91.

5.	Smith et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: A scientific statement from the world heart and stroke forum. <i>Circulation</i> 2004;109:3112-3121
----	--

De Backer et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *Eur Heart J* 2003;24;1601-1610 (Executive Summary) und *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003;10 (Suppl1);S1-S78

Institutioneller Hintergrund und Zielsetzung des Berichts

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte durch die „Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Diseases Prevention in Clinical Practice“. Ziel der Leitlinie ist die Vermittlung von Richtlinien für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen.

Methodik

Bei der Erstellung der Leitlinien wurde auf die Kompetenz von acht Fachgesellschaften zurückgegriffen. Hierzu zählen European Association for the Study of Diabetes (EADS), International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe), European Artherosclerosis Society (EAS), European Heart Network (EHN), European Society of Cardiology (ESC), European Society of Hypertension (ESH), International Society of Behavioural Medicine (ISBM), und European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM). Auf die Methodik der Informationsgewinnung, Bewertung und Dokumentation sowie Informationssynthese wird nicht explizit eingegangen.

Annahmen und Empfehlungen

Nach Angaben der Autoren besteht eine enge Beziehung zwischen dem Gesamtcholesterin sowie dem LDL-Cholesterin und dem Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses. Diese Beziehung besteht sowohl bei Personen mit bekannter koronarer Herzerkrankung als auch bei Personen ohne KHK. Angestrebt wird ein LDL-Cholesterinwert von unter 115 mg/dl bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko.

Die Therapie bei bestehender Dyslipidämie sollte zuerst im Ausschluss von sekundären Formen bestehen. Im Anschluss werden von den Autoren diätetische Maßnahmen empfohlen. Diese diätetischen Maßnahmen sollten von allen Patienten mit bekannten arteriosklerotischer Veränderungen als auch von Personen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung arteriosklerotischer Erkrankungen eingehalten werden.

Bei asymptomatischen Personen mit Gesamtcholesterinkonzentrationen von über 190 mg/dl und einem Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse von unter 5%

sind Lebensstilveränderungen zur Senkung des LDL-Cholesterins auf unter 115 mg/dl primär indiziert. Ein Follow-up sollte im Zeitraum von 5 Jahren erfolgen.

Bei asymptomatischen Patienten mit einem Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse von über 5% ist eine umfassende Analyse der Lipidkonzentrationen erforderlich. Im Anschluss sollte eine intensive Beratung zur Veränderung des Lebensstils, einschließlich einer Diätberatung, erfolgen. Kommt es hierunter zu einem Abfall der Gesamtcholesterinkonzentration auf unter 190 mg/dl und der LDL-Cholesterinkonzentration auf unter 115 mg/dl und damit einhergehend zu einer Reduktion des Risikos auf unter 5%, so sind keine weiteren Maßnahmen mit Ausnahme der jährlichen Kontrolle erforderlich. Bei einem persistierenden Risiko von über 5% muss eine medikamentöse Cholesterinsenkung in Erwägung gezogen werden. Ziel ist die Senkung des Gesamtcholesterins auf unter 175 mg/dl, des LDL-Cholesterins auf unter 100 mg/dl. Auf Anfangsdosierungen der einzelnen Statine sowie auf Zieldosierungen wird nicht eingegangen. Vielmehr wird die Dosierung von dem Ausmaß der Cholesterinsenkung abhängig gemacht.

Grundy et al. Detection, Elevation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Circulation 2002; 3145-3373; NIH Publication Nr. 02-5215, September 2002

Institutioneller Hintergrund und Zielsetzung des Berichts

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte durch das National Cholesterol Education Program Expert Panel. Ziel der Leitlinie ist die Formulierung allgemeiner Richtlinien zum Nachweis und Behandlung der Hypercholesterinämie.

Methodik

Auf die Methodik der Informationsgewinnung, Bewertung und Dokumentation sowie Informationssynthese wird nicht explizit eingegangen.

Annahmen und Empfehlungen

Die Konzentration von LDL-Cholesterin wird als das primäre Ziel im Rahmen der Lipidsenkenden Therapie angegeben. Als Zielbereich wird für Personen mit keinem weiteren oder einem weiteren Risikofaktor eine Konzentration des LDL-Cholesterins von unter 160 mg/dl, bei Personen mit zwei oder mehr zusätzlichen Risikofaktoren und einem Risiko für das Auftreten eines koronaren Ereignisses von unter 20% von unter 130 mg/dl, bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung oder einem KHK – Äquivalent von unter 100 mg/dl angegeben.

Als Therapieempfehlungen bei Überschreiten der Richtwerte wird zunächst eine Änderung des Lebensstils mit diätetischen Maßnahmen empfohlen. Sollte der

Richtwert darunter nicht erreicht werden, kann eine Verwendung von Statinen oder anderen Cholesterin-senkender Medikamente erwogen werden (siehe Tabelle 27)

Hinsichtlich der Statine wird in der Richtlinie angegeben, dass es sich hierbei um leistungsstarke Medikamente handelt. Statin-Therapie führt zu einer Reduktion des akuten Koronarsyndroms, koronarer Interventionen und weiterer koronarer Ereignisse sowohl im Rahmen der Primär- als auch Sekundärprävention. Darüber hinaus führt die Statin-Therapie zu einer Reduktion der Schlaganfallrate. Die Behandlung mit Statinen ist sicher, trotzdem können in seltenen Fällen Myopathien auftreten. Myopathien sind häufiger bei Personen mit komplexen medizinischen Erkrankungen oder bei Personen, die mehrere Substanzen einnehmen. Es wird empfohlen, dass Statine in erster Linie bei der medikamentösen Senkung von erhöhten LDL-Cholesterinkonzentrationen Anwendung finden. Auf Anfangsdosierungen der einzelnen Statine sowie auf Zieldosierungen wird nicht eingegangen. Vielmehr wird die Dosierung von dem Ausmaß der Cholesterinsenkung abhängig gemacht.

Hacke et al. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2003. Cerebrovasc-Dis 2003;16:311-337

Institutioneller Hintergrund und Zielsetzung des Berichts

Die Leitlinie wurde erstellt durch „The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee“. Ziel der Leitlinie ist die Vermittlung von Handlungsanweisungen zur Prävention des Schlaganfalls.

Methodik

Die Literaturstelle stellt ein Update der erstmals publizierten Richtlinien der „European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management“ dar und wurde erstellt unter Berücksichtigung der europäischen Gesellschaften für Schlaganfall und Neurologie. Auf die Methodik der Informationsgewinnung, Bewertung und Dokumentation sowie Informationssynthese wird nicht explizit eingegangen.

Annahmen und Empfehlungen

Die vorliegende Leitlinie gibt an, dass im Rahmen der Prävention drei relevante Studien keine signifikante Reduktion durch den Einsatz von Pravastatin nachweisen konnten. Zu den berücksichtigten Studien zählen ALLHAT, WOSCOPS und PROSPER. Im Gegensatz dazu konnte in HPS eine signifikante Reduktion der Ereignisrate nachgewiesen werden. Das Auftreten von schweren Myopathien wird mit einer Inzidenz von 1 auf 10.000 therapierte Personen pro Jahr angenommen.

Eine Cholesterin-senkende Therapie wird für Hochrisikopatienten empfohlen ohne auf eine Definition des Risikos einzugehen. Die größten Erfolge würden unter dem Einsatz von Statinen sowie bei einer Senkung der Cholesterinkonzentration von über 10%

erreicht. Im Rahmen der Sekundärprävention ergibt sich die Notwendigkeit 57 (=NNT) Personen zu behandeln um ein Ereignis zu verhindern. Neben Statinen kann Gemfibrozil zu einer Senkung der Schlaganfallrate führen.

Die Autoren empfehlen, dass bei Patienten mit einer Vorgeschichte eines ischämischen Schlaganfalls oder einer TIA eine Statin-Therapie (Simvastatin) in Erwägung gezogen wird. Dieser Aussage ist von den Autoren mit der höchsten Evidenzstufe versehen.

Pearson et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. Circulation. 2002 Jul 16;106(3):388-91.

Institutioneller Hintergrund und Zielsetzung des Berichts

Erstellt wurde die Leitlinie durch das Population Science Committee of the American Heart Association und bestätigt durch das American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Ziel der Leitlinie ist die Vermittlung von Leitlinien zur Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen einschließlich Schlaganfall.

Methodik

Erstellt wurde ein Update basierend auf den initialen Leitlinien zur Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen publiziert im Jahre 1997.⁸⁹ Auf die Methodik der Informationsgewinnung, Bewertung und Dokumentation sowie Informationssynthese wird nicht explizit eingegangen.

Annahmen und Empfehlungen

Bezüglich der Hypercholesterinämie werden Empfehlungen bezüglich des zu erreichenden Wertes getätigt. Bis zu einem weiteren Risikofaktor ist eine Konzentration von LDL-Cholesterin bis 160 mg/dl vertretbar, bei mehr als zwei Risikofaktoren und einem koronaren Risiko von unter 20% und einer Konzentration des LDL-Cholesterins von bis zu 130 mg/dl, bei mehr als 20% koronaren Risikos oder beim Vorliegen eines Diabetes Mellitus eine LDL-Cholesterinkonzentration von unter 100 mg/dl. Zur Senkung der LDL-Cholesterinkonzentration werden primär der Ausschluss von sekundären Ursachen sowie Lebensstiländerungen einschließlich diätetischer

⁸⁹ Grundy et al. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases: a statment for healthcare professionals from the Task Force on Risk Reduction. Circulation 1997;95:2329-2331.

Maßnahmen vorgeschlagen. Eine medikamentöse Therapie sollte indiziert werden, wenn nach 12 Wochen weiterhin ein erhöhter LDL-Cholesterinwert vorliegt, d.h. bei zwei und mehr Risikofaktoren und einem 10 Jahresrisiko von über 10% eine LDL-Cholesterinkonzentration von über 130 mg/dl, beim Vorliegen von zwei und mehr Risikofaktoren und einem 10 Jahresrisiko von unter 10% eine LDL-Cholesterinkonzentration von über 160 mg/dl sowie bei einem oder keinem weiteren Risikofaktor, wenn eine LDL-Cholesterinkonzentration von über 190 mg/dl vorliegt. In der Regel sollte mit einem Statin in niedriger Dosierung begonnen werden und diese im Verlauf angepasst werden. Eine Kombination von mehreren Lipid-senkenden Medikamentengruppen ist erforderlich, wenn auch unter Monotherapie die Therapieziele nicht erreicht werden können.

Smith et al. Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: A scientific statement from the world heart and stroke forum. Circulation 2004;109:3112-3121

Institutioneller Hintergrund und Zielsetzung des Berichts

Die Erstellung der Leitlinie erfolgt durch die World Heart Federation. Das Ziel der Leitlinie besteht darin, Grundlagen für die Erstellung nationaler und regionaler Leitlinien zu schaffen, die sich mit der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen befassen.

Methodik

Auf die Methodik der Informationsgewinnung, Bewertung und Dokumentation sowie Informationssynthese wird nicht explizit eingegangen.

Annahmen und Empfehlungen

Es wird angegeben, dass zwischen der Konzentration von LDL-Cholesterin und dem Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse eine enge, unabhängige Korrelation besteht. Ausgehend von dem physiologischen Konzentrationsbereich steigt das Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses mit zunehmender Konzentration von LDL-Cholesterin an. Für Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung oder anderen Formen der Arteriosklerose sowie für Patienten mit Diabetes oder Hypertonie bestehen Erkenntnisse aus mehreren randomisierten klinischen Studien, dass eine Senkung der Konzentration von LDL-Cholesterin, unabhängig vom Ausgangswert, zu einer Reduktion der Häufigkeit von koronaren Ereignissen, Schlaganfall sowie zu einer geringeren Gesamtmortalität führt.

Bei einer Reihe von Lipidsenkern konnten mittels randomisierter Studien eine Abnahme der Ereignisrate nachgewiesen werden. Hierzu zählen neben den Statinen auch die Fibrat, die Austauschharze und Nikotinsäure-Derivate. Statine stellen die

am weitesten verbreitete Gruppe von Lipidsenkern dar aufgrund der guten Verträglichkeit.

Metaanalysen

Die in Tabelle 19 aufgeführten Metaanalysen wurden nach qualitativer Bewertung mittels der Checklisten 1b in die Informationssynthese aufgenommen.

Tabelle 19: In die Informationssynthese eingeschlossene Metaanalysen

Nr.	Publikation
1.	Ballantyne et al. Fluvastatin reduces cardiac mortality in patients with coronary heart disease. Cardiovascular drugs and therapy. Cardiovasc Drugs Ther 2004;18:67-75
2.	Bucher et al. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:187-195
3,	Byington et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. Circulation 2001;103:387-92
4,	Cheung et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmacol 2004;57:640-51
5,	Corvol et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention a meta-analysis of randomized trials Arch Intern Med 2003;163: 669-676
6,	Di Mascio et al. Cholesterol reduction and stroke occurrence: An overview of randomized clinical trials. Cerebrovasc-Dis 2000;10;85-92
7,	Law et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423-1427
8,	LaRosa et al. Effect of statins on risk of coronary disease: a Metaanalysis of randomized controlled trails. JAMA 1999;282:2340-2346
9.	Pignone et al. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2000;321;983-986
10.	Ross et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: A meta-analysis Arch-Intern-Med 1999;159: 1793-1802
11.	Sacks et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: The prospective pravastatin pooling project. Circulation 2000;102:1893-1900
12.	Simes et al. Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels: The prospective pravastatin pooling project. Eur-Heart-J 2002;23:207-215

13.	Sterno, Comparison of different groups of cholesterol lowering drugs and total mortality: A meta-analysis. Med Sci Monit 1999;5:786-793
14.	Vijan et Hayward. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2004;140;650-658
15.	Vreecer et al. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. Int-J-Clin-Pharmacol-Ther 2003;41:567-577

Besonderheiten hinsichtlich der Literaturrecherche und Literaturbeurteilung stellen die Arbeiten von Ballantynes, Byington, Simes und Sacks in Hinblick auf die in die qualitative Informationssynthese aufgenommenen Metaanalysen dar. Bei allen vier Arbeiten handelt es sich um Publikationen, die auf die Zusammenfassung der Wirksamkeit einer Substanz aus mehreren Studien fokussieren. Dabei konzentriert sich die Arbeit von Ballantynes auf die Wirkung von Fluvastatin, die Arbeiten von Byington, Simes und Sacks auf Pravastatin.

Im Folgenden wird im Rahmen der Datenextraktion eine standardisierte Berichterstattung der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten vorgenommen.

Ballantyne et al. Fluvastatin reduces cardiac mortality in patients with coronary heart disease. Cardiovascular drugs and therapy 2004;18:67-75

Zielsetzung des Berichts

Ziel der Studie ist die Analyse der klinischen Effektivität von Fluvastatin im Vergleich zu Placebo. Die Studie fokussiert auf die Verminderung der kardialen Mortalität und Gesamtmortalität bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.

Methodik

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine Metaanalyse unter Einschluss von Studien mit Einsatz von Fluvastatin in der Dosierung 40 bis 80 mg vorgenommen. Eine Literaturrecherche einschließlich der dazugehörigen Quelle und Suchstrategie sind nicht dokumentiert. Einschlusskriterium für die Studien war die Untersuchung von Endpunkten in Form von kardiovaskulären Ereignissen (MACE). Kardiovaskuläre Ereignisse wurden in diesem Zusammenhang als Tod kardialer Ursache, nicht letaler Myokardinfarkt und Revaskularisierung definiert. Auf die Beurteilung der identifizierten Publikationsstellen mittels Validitätskriterien wird von den Autoren nicht eingegangen. Klinische Endpunkte waren die Inzidenz, der Zeitpunkt des ersten Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen, Tod nicht kardialer Ursache und Gesamtmortalität. Ebenfalls wurden die Lipidserumparameter mit untersucht.

Auf das verwendete Metaanalyseverfahren wird von den Autoren nicht hinreichend aussagekräftig eingegangen. Darüber hinaus fehlen Angaben zur Heterogenitätsuntersuchung sowie zur Robustheit der publizierten Daten mittels Sensitivitätsanalyse.

Ergebnisse

Eingeschlossen in die quantitative Informationssynthese wurden die Studien LIPS, LiSA (Lescol in Severe Atherosclerosis trial), FLARE (Fluvastatin Angiographic Restenosis trial) und LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study). Insgesamt konnten hierdurch 3525 Patienten in die quantitative Informationssynthese aufgenommen werden. Die größte Stichprobe beinhaltet dabei LIPS mit 1677 Teilnehmern gefolgt von FLARE (n=1054), LCAS (n=429) und LiSA (n=365). Alle Studien analysierten die Ergebnisse nach dem „intention-to-treat“ Prinzip. Eingeschlossen wurden in allen vier Studien Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung. Bei LIPS und FLARE musste zusätzlich eine dokumentierte erfolgreiche PTCA vorliegen.

Mit Hilfe der Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Fluvastatin im Vergleich zu Placebo mit einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zu einem Tod kardialer Ursache und der Zeit des kombinierten Endpunktes Tod kardialer Ursache und nicht letaler Myokardinfarkt einhergeht. Es bestand darüber hinaus eine signifikante Risikoreduktion für kardiale Ereignisse insgesamt (MACE: RR 0,85; 95% CI: 0,73-0,98), Tod kardialer Ursache (RR 0,53; 95% CI: 0,31-0,90), Tod kardialer Ursache oder Myokardinfarkt (RR 0,66; 95% CI: 0,49-0,89), Gesamtmortalität (RR, 0,65; 95% CI, 0,45-0,94) und des kombinierten Endpunktes Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt (RR 0,69; 95% CI: 0,53-0,90). Im Rahmen der Metaanalyse konnte eine signifikante Verminderung des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins in der Fluvastatin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe nachgewiesen werden. Ein signifikanter Unterschied für HDL-Cholesterin zeigte sich nicht. Fälle von Rhabdomyolyse unter Einsatz von Fluvastatin traten in keiner der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien auf.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren interpretieren die Ergebnisse als Evidenz für einen signifikanten klinischen Effekt von Fluvastatin auf die kardiale Mortalität und Gesamtmortalität bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und empfehlen den Einsatz von Fluvastatin zur Reduktion der Inzidenz von kardialen Ereignissen bei einem breiten Spektrum von Risikopatienten.

Bucher et al. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:187-195.

Zielsetzung des Berichts

Ziel der Arbeit ist die Erfassung und Auswertung von Publikationen zur Lipid-senkenden medikamentösen Therapie und deren Einfluss auf die Mortalität.

Methodik

Die Literaturrecherche wurde mittels der Datenbanken Medline und Embase vorgenommen. Der Zeitraum der Literatursuche erstreckte sich von 1966 bis Oktober 1996. Zusätzlich zur Literatursuche mittels Datenbanken wurden bisherige Metaanalysen und deren Literaturangaben als Quelle für die Literatursuche verwendet. Eingeschlossen wurden Studien, die die Outcomeparameter Mortalität aufwiesen, unabhängig von der Dauer der Studie, der Cholesterin-senkenden Intervention oder dem eingeschlossenen Patientenkollektiv. Berücksichtigt wurden sowohl Studien zur Primär- als auch zur Sekundärprävention. Analysiert wurde der Einfluss der Therapie auf die Gesamtmortalität, die Mortalität aufgrund eines koronaren Ereignisses und die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ursachen die nicht einer koronaren Erkrankung zugeordnet werden konnten.

Die quantitative Informationsanalyse wurde unter Verwendung des „random-effects-models“ vorgenommen. Die Testung der Heterogenität erfolgte unter Verwendung des Breslow-Day Testes.

Ergebnisse

Eingeschlossen wurden 56 Arbeiten zur Senkung der Cholesterinkonzentration und deren Auswirkung auf die Mortalität. Hierunter untersuchten 13 Studien den Effekt der Statine auf die Mortalitätsreduktion. Darüber hinaus wurden Studien zu den Substanzklassen Fibrate (12 Studien), Austauschharze (8 Studien), Hormone (8 Studien), Nicotinsäure (2 Studien), Omega 3 Fettsäure (3 Studien) mit in die Studie aufgenommen. Insgesamt eingeschlossen wurden in die quantitative Informationssynthese 85.431 Studienteilnehmern in der Verum und 87.729 in der Kontroll-Gruppe.

Im Gegensatz zu den übrigen untersuchten Substanzklassen (Fibrate, Austauschharze, Hormone, Nicotinsäure, Omega 3 Fettsäure) zeigte sich nur für Statine im Rahmen der quantitativen Informationssynthese eine signifikante Reduktion hinsichtlich der Gesamtmortalität (RR 0,75; 95% CI: 0,65-0,86) sowie hinsichtlich der Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (RR 0,66; 95% CI 0,54-0,79). Es lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Statinstudien im Vergleich zu den kombinierten Ergebnissen der Studien zu den eingeschlossenen anderen Substanzklassen vor sowohl hinsichtlich Gesamtmortalität als auch hinsichtlich des Effektes auf die Mortalität kardiovaskulärer Ursachen. Nach den Ergebnissen der Metaanalyse lässt sich dieser Unterschied zwischen den Statinen und den übrigen untersuchten Substanzklassen mit dem Ausmaß der Lipidsenkung erklären.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren schlussfolgern, dass eine ausgeprägte Reduktion der LDL-Cholesterinkonzentration eine signifikante Senkung der Mortalität bedingt. Statine besitzen die größte Potenz zur Senkung von LDL-Cholesterin. Daher sollten nach Ansicht der Autoren die Statine anderen Cholesterin-senkenden Substanzen vorgezogen werden. Der deutlichere Effekt der Statine auf die Gesamtmortalität ist nach Ansicht der Autoren am ehesten auf die nachgewiesene stärkere Senkung der Lipidkonzentrationen zurückzuführen.

Byington et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. Circulation 2001;103:387-392.

Zielsetzung des Berichts

Die Studie untersucht den Effekt von Pravastatin auf die Schlaganfallsrate mittels quantitativer Informationssynthese.

Methodik

Die quantitative Informationsanalyse basiert auf einer Metaanalyse unter Einschluss von Studien mit Einsatz von Pravastatin in der Dosierung 40 mg. Die Literaturrecherche einschließlich der dazugehörigen Quellen und Suchstrategie sind nicht dokumentiert. Einschlusskriterium für die Studien war die prospektive Aufnahme im Prospective Pravastatin Pooling Project (PPP Projekt). Einbezogen in die Informationsanalyse wurden sowohl letale als auch nicht letale Schlaganfälle. Die Auswertung dieser Ereignisse erfolgte sowohl getrennt als auch als kombinierter Endpunkt.

Eine Beurteilung der identifizierten Publikationsstellen mittels Validitätskriterien wird in der Publikation nicht aufgeführt. Auf das verwendete Metaanalyseverfahren wird ebenfalls nicht ausgiebig in der Publikation eingegangen. Angaben zur Heterogenitätsuntersuchung sowie zur Robustheit der publizierten Daten mittels Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Metaanalyse finden sich nicht.

Ergebnisse

Eingeschlossen in die quantitative Informationssynthese wurden die Studien WOSCOPS als Studie der Primärprävention sowie CARE und LIPID als Studien der Sekundärprävention. Durch den Einschluss von CARE, LIPID und WOSCOPS konnten 19.768 Patienten in die quantitative Informationssynthese aufgenommen werden. Die größte Stichprobe beinhaltete LIPID mit 9.014 Teilnehmern gefolgt von WOSCOPS (n=6.595) und CARE (n=4.159). Beobachtet wurden 102.559 Personenjahre. Dokumentiert wurden im Untersuchungszeitraum 598 Ereignisse. Alle Studien wurden nach dem „intention-to-treat“-Prinzip analysiert. Eingeschlossen wurden in CARE und

LIPID Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung. Der Follow-up Zeitraum der Studien betrug 5 Jahre für WOSCOPS und CARE, bei LIPID hingegen 6 Jahre.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich in der quantitativen Informationsanalyse durch den Einschluss der Sekundärpräventionsstudien. Dabei fand sich eine 22% Reduktion der Schlaganfallshäufigkeit (RR 0,78; 95% CI: 0,65-0,93) sowie eine Reduktion von nicht-tödlichen Infarkten von 25% (RR 0,75; 95% CI: 0,62-0,90). Ein Trend zu einer geringeren Ereignishäufigkeit fand sich auch im Rahmen der Primärprävention. Die Kombination aller drei Studien ergab eine Reduktion sowohl für nicht-letale (RR 0,76; 95% CI: 0,64-0,90) als auch für den kombinierten Endpunkt aus letalen und nicht-letalen Schlaganfällen (RR 0,80; 95% CI: 0,68-0,93). Kein signifikanter Unterschied ergab sich für die letalen Schlaganfälle zwischen der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe (RR 1,02; 95% CI: 0,64-1,61). Hinsichtlich hämorrhagischen Infarkten bzw. unbekanntem Infarkten war der Unterschied nicht statistisch signifikant zwischen der Statin-Gruppe und der Verum-Gruppe.

Zusammenfassung und Empfehlung

Die Autoren schlussfolgern aus den Daten, dass Pravastatin das Risiko bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung für das Auftreten eines Schlaganfalls über einen weiten Bereich von Lipidkonzentrationen reduziert. Dieser Effekt besteht insbesondere hinsichtlich nicht-letaler, nicht-hämorrhagischer Schlaganfälle.

Cheung et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. Br J Clin Pharmacol 2004;57:640-651.

Zielsetzung des Berichts

Ziel ist die Ermittlung der Effekte von Statinen gegen Placebo auf koronare Ereignisse, Schlaganfall und Gesamtmortalität insgesamt sowie in Subgruppen.

Methodik

Als Quelle der Literaturstellensuche wurde die PubMed Datenbank angegeben. Der Zeitraum der Datenbanksuche in Pubmed erstreckte sich von 1990 bis April 2003. Die Suchstrategie ist angegeben und beinhaltet neben den Statinpräparaten auch kardiovaskuläre Ereignisse und Krankheiten als Suchbegriffe. Berücksichtigt wurden ausschließlich englischsprachige Veröffentlichungen. Hinweise für eine Beurteilung der identifizierten Literaturstellen mittels Validitätskriterien werden von den Autoren nicht gemacht. Die Hauptvariablen der Datenabstraktion sind angegeben.

Die Metaanalyse wurde unter Anwendung des „random effects models“ vorgenommen. Zur Beurteilung der Robustheit wurde eine Sensitivitätsanalyse durch den Einschluss zuvor ausgeschlossener Studien durchgeführt.

Ergebnisse

Eingeschlossen wurden zehn randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien. Berücksichtigung fanden 4S, WOSCOPS, CARE, AFCAPS/TexCAPS, LIPID, HPS, LIPS, PROSPER, ALLHAT-LLT und ASCOT-LLA. Durch die zehn Studien werden 79.494 Patienten in die systematische Informationssynthese einschließlich der Metaanalyse eingeschlossen. Die größten Stichproben wiesen die Studien zur Sekundärprävention HPS (n=20.536), ALLHAT-LLT (n=10.355), ASCOT-LLA (n=10.305) sowie LIPID (n=9.014) auf, gefolgt von den beiden Primärpräventionsstudien AFCAPS/TexCAPS (n=6.605) und WOSCOPS (n=6.595). Zusätzlich wurden eingeschlossen PROSPER (n=5.804), 4S (n=4.444), CARE (n=4.159) und LIPS (n=1.677).

Die Metaanalyse ergab, dass durch die Statin-Therapie die koronare Ereignisrate um 27% (RR 0,73; 95% CI: 0,70-0,77), Schlaganfälle um 18% (RR 0,82; 95% CI: 0,75-0,90) sowie die Gesamtmortalität um 15% (RR 0,85; 95% CI: 0,79-0,92) gesenkt werden. Die nicht kardiovaskuläre Mortalität war hingegen nicht signifikant unterschiedlich zwischen der Statin-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren interpretieren die Ergebnisse der quantitativen Informationssynthese in der Form, dass Statine die kardiovaskuläre Ereignisrate, Schlaganfälle sowie die Gesamtmortalität signifikant reduzieren.

Corvol J-Ch. et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention. Arch Intern Med. 2003;163:669-676.

Zielsetzung des Berichts

Ziel ist die Beurteilung der Effektivität einer pharmakologischen Lipidsenkung auf die Schlaganfallrate.

Methodik

Als Quelle für die Literatursuche wurde die PubMed Datenbank angegeben. Die Literatursuche in der Datenbank wurde im Zeitraum von 1966 bis 2001 vorgenommen. Eingeschränkt wurde die Literatursuche auf englischsprachige Artikel. Die Suchstrategie wurde nicht konkret aufgeführt. Zusätzlich zur Datenbank wurde die Literatursuche auf die Literaturliste publizierter Studien sowie von Übersichtsarbeiten ausgedehnt. Als Einschlusskriterien in die quantitative Informationssynthese wurden definiert 1) ein randomisiertes und kontrolliertes Studiendesign, das die Testung der Substanz gegen Placebo beinhaltet, 2) die Publikation von Daten zur Inzidenz von letalen als auch nicht letalen Schlaganfällen. Eingeschlossen wurden sowohl Studien

zur Primär- als auch zur Sekundärprävention. Ausgeschlossen wurden Studien mit einer nur kurzen Beobachtungsphase zur Ermittlung von Lipidveränderungen unter Therapie. Zur quantitativen Informationsanalyse fand das „fixed effects model“ im Rahmen der Metaanalyse Anwendung. Auf eine Sensitivitätsanalyse zur Testung der Robustheit der Ergebnisse wird in der Publikation nicht eingegangen.

Ergebnisse

Die Autoren berücksichtigen in der Publikation 38 Studien mit insgesamt 83.161 Probanden und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,7 Jahren. Von den eingeschlossenen Studien untersuchten 15 randomisierte klinische Studien die Effektivität von Statinen. Hierin enthalten sind AFCAPS/TexCAPS, KAPS, WOSCOPS, MARS, PMSG, 4S, MAAS, LR, PLAC II, REGRESS, PLAC I, CARE, LIPID, SCAT, MIRACL.

Werden sowohl Statinpräparate als auch Nicht-Statinpräparate zur Lipidsenkung zusammen analysiert, so ergibt sich im Rahmen der quantitativen Informationssynthese eine signifikante Reduktion der relativen Rate für das Ereignis Schlaganfall (RR 0,83, $p < 0,01$). Die ausgeprägte Reduktion der Ereignisrate für Schlaganfälle fand sich bei isolierter Betrachtung von Studien zur Sekundärprävention (RR 0,74; 95% CI: 0,64-0,86) sowie zum Einsatz von Statinpräparaten (RR 0,76; 95% CI: 0,66-0,87). Mittels gewichteter Regressionsanalyse findet sich dabei eine signifikante Korrelation zwischen der relativen Reduktion der Ereignisrate und der Konzentration des Gesamtcholesterins.

Als Limitation wird angegeben, dass im Rahmen einer Metaanalyse ein Informationsbias auftreten kann. Auf Funnel-Plots im Rahmen der Metaanalyse wird nicht in der Publikation eingegangen.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren schlussfolgern, dass eine Senkung der Lipidkonzentrationen mit einer Reduktion der Rate von Schlaganfällen bei Personen mit bekannter koronarer Herzerkrankung einhergeht, insbesondere wenn durch die Therapiemaßnahmen eine Reduktion des Gesamtcholesterins auf unter 232 mg/dl (6,0 mmol/l) erreicht werden kann. Das Ausmaß der Lipidsenkung wird von den Autoren auch für das gute Ergebnis hinsichtlich der Senkung der Schlaganfallrate unter Einsatz von Statinen verantwortlich gemacht.

Di Mascio et al. Cholesterol reduction and stroke occurrence: An overview of randomized clinical trials. Cerebrovasc-Dis 2000;10;85-92.**Zielsetzung des Berichts**

Ziel der Studie ist die Analyse des Zusammenhangs zwischen der Senkung des Cholesterins und der Ereignisrate von Schlaganfällen.

Methodik

Eine ausreichende Angabe der Autoren zu den einbezogenen Quellen der Literaturrecherche findet sich nicht. Die Autoren weisen nur darauf hin, dass die Literaturrecherche computerunterstützt erfolgte. Ebenfalls nicht eingegangen wird auf die verwendete Suchstrategie. Als Einschlusskriterien wurden von den Autoren definiert: 1) Angaben zu Schlaganfällen (Ereignisse, Todesfälle), 2) ein Nachbeobachtungszeitraum von über 6 Monaten, 3) Angabe von Cholesterinwerten unter Baseline und am Ende des Follow-ups. Studien zur Hormontherapie wurden ausgeschlossen. Auf eine Beurteilung mittels Validitätskriterien wird von den Autoren nicht eingegangen. Ausgeschlossene Studien sind nicht mit Ausschlussgründen dokumentiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mantel-Haenszel Methode. Eine Testung auf Heterogenität wurde mittels Q Test vorgenommen. Hinweise für eine Sensitivitätsanalyse finden sich nicht.

Ergebnisse

Eingeschlossen wurden 41 Studien mit insgesamt 80.000 Teilnehmern und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren.

Es bestand eine 16%ige Senkung des Risikos für das Auftreten eines Schlaganfalls in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (OR 0,84; 95% CI, 0,75-0,93). Bei einer methodengetrennten Analyse konnte eine signifikante Reduktion des Risikos nur in der Statin-Gruppe nachgewiesen werden (OR 0,77; 95% CI: 0,67-0,87). Nicht Statinpräparate waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich zur Placebo-Gruppe (OR 1,04; 95% CI: 0,85-1,28). Ein statistisch signifikanter Effekt der Lipidsenkung ließ sich darüber hinaus nur im Rahmen der Sekundärprävention nachweisen (OR 0,96; 95% CI: 0,76-1,21). Bei der Primärprävention war der Unterschied zur Placebo-Gruppe nicht signifikant (OR 0,80; 95% CI: 0,71-0,91).

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren interpretieren die Daten in der Weise, dass eine deutliche Reduktion der Cholesterinkonzentration mittels einer Statin-Medikation zur Senkung der Schlaganfallinzidenz führt.

Law et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423-1427.

Zielsetzung des Berichts

Die Autoren beabsichtigen in der vorliegenden Studie eine Bestimmung, wie stark Statine die Serumkonzentrationen von LDL sowie die Inzidenz von Ereignissen aufgrund einer ischämischen Herzkrankheit und Schlaganfälle in Abhängigkeit von dem eingesetzten Wirkstoff, der Dosis und der Dauer der Therapie beeinflussen.

Methodik

Von den Autoren wurden drei Metaanalysen vorgenommen zu den Themen 1) Einfluss der Statine auf die Senkung der Cholesterinwerte, 2) Einfluss von Statinen auf Ereignisse im Rahmen der koronaren Herzkrankheit sowie 3) der Einfluss von Statinen auf die Schlaganfallrate.

Als Quelle der Literaturrecherche fungierte in allen drei Metaanalysen sowohl die Medline-Datenbank als auch die Datenbanken der Cochrane Collaboration und des Web of Science. Eine Suchstrategie für jede der drei Metaanalysen wird von den Autoren im Internet zur Verfügung gestellt und beinhaltet neben der Angabe der identifizierten 164 Literaturstellen für die 1. Metaanalyse auch die verwendeten Suchbegriffe.

Ausschlussgründe wurden von den Autoren aufgeführt. Ausgeschlossene Publikationen mit den dazugehörigen Ausschlussgründen sind nicht publiziert.

Die Metaanalyse wurde mittels „random effects model“ vorgenommen. Eine Testung auf Heterogenität wurde durchgeführt.

Ergebnisse

In die erste Metaanalyse wurden 164 kurzzeitige, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien von sechs Statinen zur LDL Reduktion eingeschlossen. In die zweite Metaanalyse gingen 58 randomisierte Studien zur Cholesterinsenkung und deren Auswirkung auf die Rate von Ereignissen einer ischämischen Herzerkrankung ein. Eine weitere Metaanalyse zur Schlaganfallrate wurde mittels der zuvor identifizierten 58 Studien sowie neun zusätzlicher Kohortenstudien vorgenommen.

Hinsichtlich der Senkung des LDL-Cholesterins zeigten sich die höchsten Reduktionsraten bei der Verwendung von Rosuvastatin in einer Dosierung von 80 mg/d (Prozentuale Reduktion: -58%; Absolute Reduktion: 2,80 mmol/l (95% CI: 2,63-2,97)) Vergleichbar war die Reduktionsrate bei Atorvastatin mit einer Dosierung von 80 mg/d (Prozentuale Reduktion: -55%; Absolute Reduktion: 2,64 mmol/l (95% CI: 2,31-2,96)). Auch in geringen Dosierungsstufen von 5-10 mg wiesen diese beiden Substanzen noch Reduktionsraten von über 30% auf. Die Senkung des LDL-Cholesterins in Reduktionsraten von 30% wurde durch Pravastatin und Fluvastatin nur in der höchsten

Titrationstufe überschritten (Fluvastatin: Prozentuale Reduktion: -33%; Absolute Reduktion: 1,58 mmol/l (95% CI: 1,40-1,76); Pravastatin: Prozentuale Reduktion: -33%; Absolute Reduktion: 1,60 mmol/l (95% CI: 1,46-1,74)).

Anhand der eingeschlossenen Studien zur Cholesterinsenkung und deren Auswirkung auf die Rate von Ereignissen einer ischämischen Herzerkrankung zeigte sich bei einer Senkung des LDL-Cholesterin von 1 mmol/l eine Reduktion von Ereignissen aufgrund ischämischer Herzkrankheit von 11% im ersten Jahr der Therapie, 24% im zweiten Jahr, 33% in den Jahren 3 bis 5 und 36% in dem sich anschließenden Zeitraum. Die mittlere Reduktion des LDL Cholesterins über mehrere Jahre reduzierte die Ereignisrate um 61%. Eine Reduktion des LDL Cholesterins um 1 mmol/l ging darüber hinaus mit einer Reduktion der Schlaganfallrate von 10% (bei 1,8 mmol/l mit einer Reduktion von 17%) einher.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren schlussfolgern, dass Statine die Konzentration von LDL Cholesterin im Serum reduzieren können. Die Reduktion beträgt im Mittel 1,8 mmol/l. Diese Reduktion der Konzentration von LDL Cholesterin führt zu einer Absenkung des Risikos von Ereignissen aufgrund ischämischer Herzerkrankung von ca. 60% und Schlaganfall von 17%.

LaRosa et al. Effect of statins on risk of coronary disease: a Metaanalysis of randomized controlled trails. JAMA 1999;282:2340-2346

Zielsetzung des Berichts

Ziel der Metaanalyse ist die Untersuchung der Risikoreduktion für das Auftreten eines kardialen Ereignisses und der Gesamtmortalität mittels einer Statin-Therapie im Vergleich zur Standardtherapie unter besonderer Berücksichtigung älterer Patienten und Frauen.

Methodik

Als Quelle der Informationsrecherche wurde von den Autoren die Medline-Datenbank angegeben. Die Suche begrenzte sich auf den Zeitraum von 1966 bis Dezember 1998. Durchgeführt wurde die Literatursuche unter Anwendung von MeSH-Begriffen. Eingeschlossen wurden in die Suchstrategie neben Substanzgruppenbezeichnungen und Einzelbezeichnungen der Statine auch die Suchbegriffe „Coronary disease“ und „Myocardial Infarction“. Die Suche wurde mittels Ein- und Ausschlusskriterien auf englischsprachige Publikationen von Placebo-kontrollierten Studien mit einer Nachbeobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren begrenzt. Als primärer Outcomeparameter (MACE) wurde das erstmalige Auftreten einer medizinisch relevanten Erkrankung oder das Ereignis Tod definiert. Die Datenextraktion wurde von

zwei der Autoren unabhängig von einander mittels eines standardisierten Protokolls durchgeführt. Ausgeschlossene Studien sowie deren Ausschlussgründe wurden aufgeführt und basierten in der Mehrzahl auf einem zu geringen Nachbeobachtungszeitraum und Outcomeparametern ohne klinische Relevanz. Zusätzlich wurden Studien, die Statin-Therapien verglichen sowie Studien die unterschiedliche Therapieregime von Statinen verglichen (aggressive vs. moderate Medikation) ausgeschlossen.

Hinsichtlich der Informationssynthese wird von den Autoren die angewendete Metaanalyse dokumentiert. Eine Sensitivitätsanalyse erfolgte, indem zuvor ausgeschlossene Studien in die quantitative Informationssynthese mit aufgenommen wurden.

Ergebnisse

Eingeschlossen wurden in die qualitative Informationssynthese 4S, WOSCOPS, LIPID, CARE sowie AFCAPS/TexCAPS. Hierdurch konnten Daten von 30.817 Personen in die quantitative Informationssynthese mit aufgenommen werden.

Bezüglich der Serumcholesterinparameter wurde eine 20%ige Reduktion des Gesamtcholesterins, eine 28%ige Reduktion des LDL Cholesterins, eine 13%ige Reduktion der Triglyceride und eine 5%ige Erhöhung des HDL nachgewiesen. Zusammenfassend konnte eine 31%ige Risikoreduktion für MACE (RR 0,69; 95% CI: 0,64-0,84), und eine 21%ige Reduktion der Gesamtmortalität (RR 0,79; 95% CI: 0,72-0,86) in der Statin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe ermittelt werden. Die Risikoreduktion war bei Männern und Frauen sowie Personen über 65 Jahren und Personen unter 65 Jahren vergleichbar.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren schlussfolgern, dass die in der Metaanalyse errechnete Reduktion des LDL das Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit sowie der Gesamtmortalität senkt. Hierbei war die Risikoreduktion bei Männern und Frauen sowie älteren und Personen mittleren Alters vergleichbar.

Pignone et al. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2000;321;983-986

Zielsetzung des Berichts

Ziel der Untersuchung ist die Bestimmung des Effektes der Lipid-senkenden Therapie auf kardiale Ereignisse und die Mortalität aufgrund einer koronaren Herzerkrankung sowie die Gesamtmortalität im Rahmen der Primärprävention.

Methodik

Als Grundlage für die Metaanalyse wurde eine systematische Literatursuche vorgenommen. Als Quelle wird von den Autoren die Medline-Datenbank angegeben. Die Suche wurde begrenzt auf englischsprachige Veröffentlichungen für den Zeitraum von Januar 1994 bis Juni 1999. Die Suchstrategie umfasst neben den MeSH „Hyperlipidemia“ und „anticholesteremic agents“ insbesondere individuelle Substanznamen. Ältere Studien wurden über systematische Übersichtsarbeiten und mittels Handsuche über Bibliographien identifiziert. Als Einschlusskriterien wurden von den Autoren das Vorliegen einer randomisierten Studie mit mindestens einem Jahr Beobachtungszeitraum zur medikamentösen Lipidsenkung bei Patienten ohne bekannte Herzerkrankung, ohne zerebrovaskulärer Erkrankung und ohne periphere vaskuläre Erkrankung aufgeführt. Als klinische Endpunkte wurden die Gesamtmortalität, die Mortalität aufgrund koronarer Herzkrankheit sowie nicht letale Myokardinfarkte bei der quantitativen Informationssynthese berücksichtigt. Die Durchsicht der Literaturliste und Bewertung der identifizierten Literaturstellen erfolgte unabhängig durch zwei Personen. Ausschlussgründe für Studien, die nicht mit in die quantitative Informationssynthese aufgenommen wurden, sind aufgeführt und beinhalten 1) keine klare Zuordnung zur Primär- oder Sekundärprävention, 2) fehlende Randomisierung und 3) das Fehlen relevanter Endpunkte.

Die Metaanalyse wurde mittels des „fixed effects model“ vorgenommen. Eine Heterogenitätsanalyse erfolgte sowohl anhand der graphischen Präsentation als auch unter Anwendung des X^2 -Tests. Eine Sensitivitätsanalyse wurde durch den Einschluss von zuvor ausgeschlossenen Studien vorgenommen.

Ergebnisse

Vier Studien erfüllten die vorgegebenen Einschlusskriterien. Hierzu zählen LRC (Lipid research clinic primary prevention trial), HHS (Helsinki heart study), WOSCOPS sowie AFCAPS. In die quantitative Informationssynthese konnten hierdurch Daten von 21.087 Personen aufgenommen werden.

Unter Berücksichtigung der vier Studien ergaben sich mittels Metaanalyse folgende Ergebnisse: Mit der Lipid-senkenden medikamentösen Therapie ging eine signifikante Reduktion der Odds Ratio für Ereignisse aufgrund einer koronaren Herzkrankheit von 30% einher (OR 0,70; 95% CI: 0,62-0,79). Ebenfalls fand sich in der Verum-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe eine signifikante Reduktion des Ereignisses Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung (OR 0,71; 95% CI: 0,56-0,91). Hinsichtlich der Gesamtmortalität bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo-Gruppe und der Verum-Gruppe (OR 0,94; 95% CI: 0,81-1,09).

Die alleinige Betrachtung von Primärstudien zur Statin-Therapie ergab auch für Ereignisse aufgrund einer koronaren Herzkrankheit (OR 0,65; 95% CI: 0,55-0,77) sowie für das Ereignis Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung (OR 0,65; 95% CI: 0,48-0,89) eine signifikant geringere Rate in der Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Gesamtmortalität bei alleiniger Betrachtung einer Statin-Therapie

war ebenfalls nicht signifikant im Vergleich zur Placebo-Gruppe (OR 0,89; 95% CI: 0,75-1,06).

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren folgern aus den Ergebnissen, dass eine über fünf bis sieben Jahre dauernde Lipid-senkende Therapie kardiale Ereignisse basierend auf einer koronaren Herzkrankheit senkt, die Gesamtmortalität bei Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung hingegen nicht nachhaltig beeinflusst wird.

Ross et al, Clinical outcomes in statin treatment trials: A meta-analysis. Arch Intern Med 1999;159;1793-1802

Zielsetzung des Berichts

Ziel der Studie ist die Erfassung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod bei Patienten, die mit einem Statin zur Senkung der Cholesterinkonzentration behandelt werden.

Methodik

Die Informationsrecherche wurde unter Verwendung von MEDLARS vorgenommen. Die Literatursuche begrenzte sich auf den Zeitraum von 1994 bis zum 1. Mai 1997. Darüber hinaus wurden in die Informationsrecherche Referenzlisten vorheriger Publikationen mit eingezogen. Auf die Suchstrategie wird von den Autoren explizit eingegangen. Die verwendeten Suchbegriffe umfassen die einzelnen Substanzen zur Lipidsenkung sowie den Begriff „human trial“.

Als Einschlusskriterien wurden Studien definiert, die randomisiert kontrolliert durchgeführt wurden. Darüber hinaus wurden als Einschlusskriterien im Vorfeld der Suche ein Follow-up Zeitraum von über einem Jahr, ein paralleler Studienablauf sowie die Publikation von klinischen Outcomeparametern definiert. Die Studien mussten in den Sprachen Englisch, Deutsch, Französisch, Spanisch oder Italienisch verfasst sein. Die Datenextraktion wurde nach vorheriger Verblindung für die Autoren und die finanzielle Unterstützung vorgenommen. Die Datenextraktion erfolgte von zwei Personen anhand eines zuvor formulierten Datenerhebungsbogens. Die erhobenen Datenkategorien sind in der Publikation aufgeführt und nachvollziehbar. Auf eine Bewertung der Studien mittels Validitätskriterien wurde nicht eingegangen. Ausgeschlossene Studien sowie die Ausschlussgründe sind in der Publikation nicht aufgeführt.

Zur quantitativen Informationssynthese wurde sowohl das „fixed effects model“ als auch das „random effects model“ angewendet. Als Ergebnisparameter wurde die Odds Ratio von den Autoren verwendet. Die Metaanalyse beinhaltet die Einbeziehung einer

Heterogenitätsbeurteilung unter Verwendung der Cochran Q Statistic zur Bestimmung von χ^2 .

Ergebnisse

In die quantitative Informationssynthese wurden 17 Publikationen eingeschlossen. Vier der Studien wurden mit Lovastatin durchgeführt, zehn unter Anwendung von Pravastatin und drei Studien unter Simvastatin. Insgesamt konnten durch die Studien die Daten von 21.303 Teilnehmern in die quantitative Informationssynthese mit aufgenommen werden.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigte sich anhand der quantitativen Informationssynthese über alle Studien eine signifikante Reduktion des Ereignisses Tod in der Statin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (OR 0,76; 95% CI: 0,67-0,86). Eine reduzierte Ereignisrate ergab sich auch für den letalen Myokardinfarkt (OR 0,61; 95% CI: 0,48-0,78), nicht letalen Myokardinfarkt (OR 0,69; 95% CI: 0,54-0,88), letalen Schlaganfall (OR 0,77; 95% CI: 0,57-1,04), nicht letalen Schlaganfall (OR 0,69; 95% CI: 0,54-0,88) und die Angina pectoris (OR 0,70; 95% CI: 0,65-0,76).

Eine geringere Ereignisrate lag auch bei einer isolierten Analyse hinsichtlich der einzelnen Statine vor. Die Gesamtmortalität war bei allen drei untersuchten Statinen reduziert, wobei der Effekt nur für Pravastatin (OR 0,84; 95% CI: 0,71-0,98) und für Simvastatin (OR 0,67; 95% CI: 0,55-0,81) signifikant war.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen der quantitativen Informationsanalyse, dass Patienten, die ein Statinpräparat erhalten eine 20 - 30 Prozent geringere Rate für die Ereignisse Tod und relevante kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen im Vergleich zu Personen, die mit einem Placebopräparat behandelt werden. Der Vorteil der Statine war über Studientypen und verwendete Substanzen hinweg vorhanden. Ebenfalls fand sich ein positiver Effekt der Statin-Therapie bei Patienten mit nur geringer Hyperlipidämie. Ein positiver Effekt der Statin-Therapie wird sichtbar nach ca. einem Jahr der Therapie.

Sacks et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: The prospective pravastatin pooling project. Circulation 2000;102:1893-1900

Zielsetzung des Berichts

Ziel der Metaanalyse ist es, mittels mehrerer Pravastatinstudien ein Probandenkollektiv zu erreichen, das die Analyse von Subgruppenauswertungen hinsichtlich klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren ermöglicht.

Methodik

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine Metaanalyse unter Einschluss von Studien mit Einsatz von Pravastatin in der Dosierung 40 mg vorgenommen. Die Literaturrecherche einschließlich der dazugehörigen Quellen und Suchstrategie sind nicht dokumentiert. Einschlusskriterium für die Studien war die prospektive Aufnahme im Prospective Pravastatin Pooling Project (PPP Projekt). Kardiovaskuläre Ereignisse wurden in diesem Zusammenhang als Tod kardialer Ursache und nicht letaler Myokardinfarkt definiert. Auf die Beurteilung der identifizierten Publikationsstellen mittels Validitätskriterien wird in der Publikation nicht eingegangen. Auf das verwendete Metaanalyseverfahren wird ebenfalls nicht hinreichend aussagekräftig in der Publikation eingegangen. Darüber hinaus fehlen Angaben zur Heterogenitätsuntersuchung sowie zur Robustheit der publizierten Daten mittels Sensitivitätsanalyse.

Ergebnisse

Eingeschlossen in die quantitative Informationssynthese wurden die Studien WOSCOPS als Studie der Primärprävention sowie CARE und LIPID als Studien der Sekundärprävention. Insgesamt konnten hierdurch 19 768 Patienten in die quantitative Informationssynthese aufgenommen werden. Beobachtet wurden 102.559 Personenjahre und dokumentiert wurden im Untersuchungszeitraum 2.174 Ereignisse. Die größte Stichprobe beinhaltete LIPID mit 9.014 Teilnehmern gefolgt von WOSCOPS (n=6.595) und CARE (n=4.159). Alle Studien analysierten die Ergebnisse nach dem „intention-to-treat“ Prinzip. Eingeschlossen wurden in CARE und LIPID Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung. Der Follow-up-Zeitraum der Studien betrug 5 für WOSCOPS und CARE, bei LIPID hingegen 6 Jahre.

Mit Hilfe der Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Pravastatin 40 mg im Vergleich zu Placebo mit einer signifikant geringeren Rate kardialer Ereignisse einhergeht sowohl für den kombinierten Endpunkt Tod aufgrund koronarer Ursache und nicht letaler Myokardinfarkt (RR 0,74; 95% CI: 0,68-0,81) als auch für den kombinierten Endpunkt Tod aufgrund koronarer Ursache und nicht letaler Myokardinfarkt sowie Revaskularisation (CABG und PTCA) (RR 0,77; 95% CI: 0,72-0,82). Der signifikante Unterschied zwischen der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe bestand auch bei der Subanalyse hinsichtlich Alter und Nikotinabusus. Der Effekt war bei Hypertonikern (RR 0,86; 95% CI: 0,76-0,98) geringer als bei Normotonikern (RR 0,67; 95% CI: 0,60-0,75). Der Effekt von Pravastatin auf die Ereignisrate bestand sowohl bei Personen mit erhöhten als auch mit normwertiger Gesamtcholesterinkonzentration (RR 0,70; 95% CI: 0,60-0,83 bzw. RR 0,83; 95% CI: 0,72-0,95).

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren interpretieren die Ergebnisse als Evidenz für einen signifikanten klinischen Effekt von Pravastatin auf die koronare Ereignisrate sowohl bei Patienten mit einem

hohen als auch mit einem niedrigen kardiovaskulären Risikoprofil über einen weiten Bereich an Lipidkonzentrationen.

Simes et al. Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels: The prospective pravastatin pooling project. Eur Heart J 2002;23:207-215

Zielsetzung des Berichts

Die Studie analysiert den Effekt von Pravastatin auf die kardiovaskuläre Ereignisrate sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorbekannter koronarer Herzkrankheit.

Methodik

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine Metaanalyse unter Einschluss von Studien mit Einsatz von Pravastatin in der Dosierung 40 mg vorgenommen. Die Literaturrecherche einschließlich der dazugehörigen Quellen und Suchstrategie sind nicht dokumentiert. Einschlusskriterium für die Studien war die prospektive Aufnahme im Prospective Pravastatin Pooling Project (PPP Projekt). Kardiovaskuläre Ereignisse wurden in diesem Zusammenhang als Tod koronarer Ursache, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache (nicht koronare Ursache), Tod nicht kardiovaskulärer Ursache und Gesamtmortalität definiert. Auf die Beurteilung der identifizierten Publikationsstellen mittels Validitätskriterien wird in der Publikation nicht eingegangen. Auf das verwendete Metaanalyseverfahren wird ebenfalls nicht hinreichend aussagekräftig in der Publikation eingegangen. Darüber hinaus fehlen Angaben zur Heterogenitätsuntersuchung sowie zur Robustheit der publizierten Daten mittels Sensitivitätsanalyse.

Ergebnisse

Eingeschlossen in die quantitative Informationssynthese wurden die Studien WOSCOPS als Studie der Primärprävention sowie CARE und LIPID als Studien der Sekundärprävention. Insgesamt konnten hierdurch 13.173 Patienten (CARE n=4.159 und LIPID n=9.014) mit bekannter koronarer Herzerkrankung und 6.595 Patienten (WOSCOPS) ohne bekannte koronare Herzerkrankung in die quantitative Informationssynthese aufgenommen werden. Beobachtet wurden insgesamt 102.559 Personenjahre. Alle Studien analysierten die Ergebnisse nach dem „intention-to-treat“ Prinzip. Der Follow-up Zeitraum der Studien betrug 5 für WOSCOPS und CARE, bei LIPID hingegen 6 Jahre.

Unter Verwendung der quantitativen Informationssynthese konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Pravastatin 40 mg im Vergleich zu Placebo mit einer signifikant geringeren Ereignisrate hinsichtlich der Gesamtmortalitätsrate (RR 0,80; 95% CI: 0,73-

0,88) als auch der Mortalität aufgrund eines koronaren Ereignisses (RR 0,76; 95% CI: 0,67-0,86) einhergeht.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren interpretieren die Ergebnisse der quantitativen Informationssynthese in der Hinsicht, dass die Therapie mit Pravastatin über einen Zeitraum von über 5 Jahren die Gesamtmortalität und die Mortalitätsrate aufgrund eines koronaren Ereignisses reduzieren kann. Dieses wird für Patienten mit als auch ohne koronare Vorerkrankung geschlussfolgert.

Sterno, Comparison of different groups of cholesterol lowering drugs and total mortality: A meta-analysis. Med Sci Monit 1999;5:786-793

Zielsetzung des Berichts

Ziel der Studie ist der Vergleich der Effektivität unterschiedlicher Gruppen von Cholesterin-senkenden Substanzen und deren Einfluss auf die Senkung der Gesamtmortalität.

Methodik

Als Quelle der Informationsrecherche wurde die Medline-Datenbank angegeben. Die Literatursuche erfolgte im Zeitraum von 1966 bis 1997. Darüber hinaus wurden in die Informationsrecherche Referenzlisten vorheriger Metaanalysen sowie von Übersichtsarbeiten mit eingezogen. Auf die Suchstrategie wird von den Autoren explizit eingegangen. Die verwendeten Suchbegriffe beinhalten im Wesentlichen Substanzgruppen und Einzelsubstanzen zur Lipidsenkung. Als Einschlusskriterien wurden definiert eine Nachbeobachtungsphase von über 2 Jahren, bei denen eine Cholesterin-senkende Substanz Verwendung fand. Auf eine Bewertung der Studien mittels Validitätskriterien wurde nicht eingegangen. Die Datenextraktion ist nachvollziehbar und mittels tabellarischer Übersicht dokumentiert. Auf ausgeschlossene Studien sowie die Ausschlussgründe wurde von den Autoren nicht konkret eingegangen.

Die Metaanalyse beinhaltet die Einbeziehung einer Heterogenitätsbeurteilung, die sich an der grafischen Präsentation der Daten orientiert. Auf eine Sensitivitätsanalyse wird nicht speziell eingegangen.

Ergebnisse

In die Studie konnten 26 Studien ermittelt und in die Informationssynthese eingeschlossen werden. Zu den randomisierten Studien, die den Effekt von Statinen auf die kardiovaskuläre Ereignisrate untersuchten, zählen 4S, MAAS, CIS, PLAC I, PLAC II, REGRESS, KPS, WOSCOPS, CARE und LCAS. Eingeschlossen werden

konnten somit Studien zu den Statinen Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin und Fluvastatin, bei denen insgesamt 19.562 Patienten Berücksichtigung fanden.

Die Verwendung von Statinen ergab in der quantitativen Informationssynthese eine signifikante Senkung der Gesamtmortalität (OR = 0,76) im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe fand sich bei keiner der anderen getesteten Substanzgruppen. Der Effekt auf die Senkung der Gesamtmortalität war auch bei der Einzelanalyse sowohl für Simvastatin als auch für Pravastatin signifikant.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren schließen aus den Ergebnissen der Metaanalyse, dass zwischen den Cholesterin-senkenden Substanzgruppen Unterschiede hinsichtlich des Effekts auf die Gesamtmortalität bestehen und dass einzig die Statine zu einer signifikanten Senkung der Gesamtmortalität führen.

Vreecer et al. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. Int J Clin Pharmacol Ther 2003;41:567-577

Zielsetzung des Berichts

Ziel des Berichts ist die Bedeutung von Statinen im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung und des ischämischen Schlaganfalls zu ermitteln.

Methodik

Als Quelle für die Literatursuche wurden neben Medline auch die Cochrane Library Datenbank verwendet. Die Literatursuche wurde im Zeitraum 1985 bis Juli 2002 durchgeführt. Die Suchstrategie ist angegeben und umfasst im Wesentlichen als Schlüsselwörter die Substanzgruppe der Statine sowie die Einzelsubstanzen in Kombination mit kardiovaskulären Erkrankungen⁹⁰ und Hyperlipidämie. Eingeschlossen wurden sowohl prospektive Studien zur Primärprävention, Sekundärprävention als auch retrospektive Studien. Ebenfalls aufgenommen in die Auswertung wurden Angaben systematischer Übersichtsarbeiten und vorläufiger Studienergebnisse.

Als Einschlusskriterien wurden eine Randomisierung der Patienten zwischen Statin-Gruppe und Placebo-Gruppe, die Verwendung von Statinen, ein Follow-up von über

⁹⁰ Schlüsselwörter: „coronary heart disease“, „stroke“

einem Jahr, die Publikation von klinischen Outcomeparametern, über 30 Personen mit Hypercholesterinämie in jedem Arm der Studie. Eingeschlossen wurden Studien, die in Deutsch, Englisch, Französisch oder Italienisch veröffentlicht wurden.

Die Daten wurden von zwei Personen unabhängig von einander mittels standardisiertem Verfahren extrahiert. Als Endpunkte wurden MACE, kardiovaskuläre Mortalität, nicht-kardiovaskuläre Mortalität, letaler und nicht-letaler Schlaganfall, Schlaganfälle gesamt und Gesamtmortalität erfasst. Die quantitative Informationsanalyse erfolgte mittels „fixed effects model“. Das „random effects model“ fand Anwendung bei Hinweis auf Heterogenität. Eine Heterogenitätstestung wurde unter Verwendung des X^2 Testes durchgeführt. Eine Sensitivitätsanalyse testete den Einfluss jeder einzelnen Studie.

Ergebnisse

Die Auswahl der Publikationen erfolgte aus 856 Literaturstellen als Ergebnis der Literatursuche. Hauptursachen für den Ausschluss von Studien war eine Nachbeobachtungsphase von unter einem Jahr, ein nicht-randomisiertes Studiendesign oder das Fehlen relevanter klinischer Outcomeparameter. Die Autoren berücksichtigen in der Publikation 14 randomisierte klinische Studien. Hierin enthalten sind 4S, CARE, LIPID, EXEL, MARS, CCAIT, PLAC I, PLAC II, MAAS, REGRESS, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, ACAPS, KAPS, HPS. Berücksichtigt wurden hierdurch 64 410 Personen mit einer mittleren Nachbeobachtungsphase von 3,6 Jahren. Die Statin-Therapie ging einher mit einer 22% Reduktion des Gesamtcholesterins und einer 29% Reduktion des LDL-Cholesterins. Insgesamt, d.h. sowohl in den Studien zur Primär- als auch zur Sekundärprävention, lag unter Statin-Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Reduktion des Risikos für koronare Ereignisse (RR 0,73; 95% CI: 0,6-0,77), der kardiovaskulären Mortalität (RR 0,78; 95% CI: 0,73-0,84), Auftreten nicht letaler Schlaganfälle (RR 0,74; 95% CI: 0,67-0,82), das Auftreten von nicht-letalen und letalen Schlaganfällen (RR 0,77; 95% CI: 0,70-0,84) sowie der Gesamtmortalität (RR 0,85; 95% CI: 0,81-0,89) vor.

Bezüglich des Ereignisses der nicht-kardiovaskulären Mortalität (RR 0,94; 95% CI: 0,86-1,03) als auch dem Ereignis letaler Schlaganfall (RR 0,86; 95% CI: 0,70-1,07) zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter Trend zu geringeren Ereignisraten in der Statin-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren schlussfolgern, dass die Therapie mit einem Statinpräparat das relative Risiko für das Auftreten von koronaren Ereignissen, kardiovaskulärer Mortalität, nicht letalen Schlaganfällen und Gesamtmortalität vermindert. Während im Rahmen der Sekundärprävention die Therapie mit Statinen eine breite Verbesserung der kardiovaskulären Erkrankungen hinsichtlich Ereignisrate und Mortalität bewirkt, führt die Statin-Therapie im Rahmen der Primärprävention nur zu einer geringen klinisch fassbaren Verbesserung.

Vijan et Hayward. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2004;140;650-658

Zielsetzung des Berichts

Ziel des Berichts ist die Beurteilung der Effektivität einer pharmakologischen Lipidsenkung bei Patienten mit Typ II Diabetes mellitus.

Methodik

Als Quelle für die Literatursuche wurde neben den Datenbanken Cochrane Library und Medline auch die Auswertung einzelner identifizierter Metaanalysen, Übersichtsarbeiten und die Befragung von Experten angegeben. Die Literatursuche in der Medline-Datenbank wurde bis September 2002 durchgeführt. Die Suchstrategie ist angegeben und umfasst im Wesentlichen die Schlüsselwörter „diabetes mellitus“ und „lipids“. Die Suche wurde auf Studien am Menschen und auf randomisierte klinische Studien begrenzt. Ausschlusskriterien waren fehlende harte Endpunkte und fehlende Befunde zum Outcome von Patienten mit Diabetes. Die Daten wurden vom Erstautor mittels standardisiertem Verfahren extrahiert und von einer zweiten Person kontrolliert.

Ergebnisse

Die Autoren berücksichtigen in der Publikation 12 randomisierte klinische Studien. Hierin enthalten sind AFCAPS/TexCAPS, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, CARE, HHS, HPS, LIPS, LIPID, Post-CABG, PROSPER, VA-HIT, 4S.

Sowohl die Metaanalyse der Studien zur Primärprävention (RR 0,78; 95% CI: 0,67-0,89) als auch die Metaanalyse zur Sekundärprävention (RR 0,76; 95% CI: 0,59-0,93) zeigten, dass die medikamentöse Senkung des Lipidspiegels einer Placebothherapie signifikant überlegen war. Als Limitation wird angegeben, dass zum einen nicht alle eingeschlossenen Studien eine Testung gegen Placebo beinhalteten. Darüber hinaus wurde von den Autoren als Limitation angeführt, dass die Zielkonzentration von Cholesterolem und die dazu erforderliche Titration des Statins nicht umfassend untersucht wurden.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit Typ II Diabetes eine Behandlung mit Lipid-senkenden Substanzen das kardiovaskuläre Risiko reduziert. Es profitieren auch Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II und LDL-Cholesterinkonzentrationen von unter 115 mg/dl von der Anwendung eines Statins.

Systematische Übersichtsarbeiten

Die in Tabelle 20 aufgeführten systematischen Übersichtsarbeiten wurden nach qualitativer Bewertung mittels der Checklisten 1b in die Informationssynthese aufgenommen.

Tabelle 20: In die Informationssynthese eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten

Nr.	Publikation
1.	Ahmed et Griffiths. Statins and secondary prevention of coronary heart disease. British J Com Nurs 2004;9:160-165
2.	Van der Elst et al. Drug therapy for prevention of recurrent myocardial infarction. Ann Pharmacother 2003;37:1465-77

Im Folgenden wird im Rahmen der Datenextraktion eine standardisierte Berichterstattung der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten vorgenommen.

Ahmed et Griffiths. Statins and secondary prevention of coronary heart disease. British J Com Nurs 2004;9:160-165

Zielsetzung des Berichts

Die Autoren beabsichtigen mit ihrer Arbeit eine Analyse des Effekts von Statinen auf die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen im Rahmen der Sekundärprävention.

Methodik

Die Literatursuche wurde unter Berücksichtigung der Datenbanken „Cochrane Library“ und „Medline“ vorgenommen. Die Suchstrategie wurde entsprechend dokumentiert. Die Medlinesuche war auf den Zeitraum von 1966 bis 2004 begrenzt. Eine zusätzliche Eingrenzung erfolgte durch die Fokussierung auf englischsprachige Literaturstellen sowie Studien am Menschen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden a priori definiert. Zu den Einschlusskriterien zählten doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien mit dem Vergleich eines Statins gegen Placebo in der Sekundärprävention des Myokardinfarktes. Weiteres Einschlusskriterium war eine Patientenpopulation mit einem bekannten Myokardinfarkt oder einer dokumentierten koronaren Herzerkrankung. Vorausgesetzt wurde eine Dokumentation von Myokardinfarkten als Outcomeparameter. Die Studiendauer musste mindestens 5 Jahre betragen.

Die Studienqualität wurde mittels der Checkliste für RCTs von Greenhigh and Donald 2000 dokumentiert.

Ergebnisse

Identifiziert wurden durch die Literaturrecherche neun randomisierte Placebo-kontrollierte Studien, von denen nach der Bewertung drei eingeschlossen werden konnten. Hierzu zählen CARE, 4S und LIPID. Mittels der drei eingeschlossenen Studien wurden 17.617 Patienten in der qualitativen Informationssynthese berücksichtigt.

Im Rahmen von 4S wurden 622 Ereignisse in der Placebo-Gruppe, 431 in der Simvastatin-Gruppe dokumentiert. Als Myokardinfarkt wurden in 4S nicht tödliche Myokardinfarkte, stille Myokardinfarkte sowie Tod aufgrund koronarer Ursache subsumiert. Im Rahmen von CARE wurden 207 Ereignisse in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu 157 in der Pravastatin-Gruppe beobachtet. Die Ereignisse waren hier definiert als tödlicher Myokardinfarkt oder sicherer nicht tödlicher Myokardinfarkt. In Lipid zeigten sich 463 Ereignisse in der Placebo-Gruppe im Vergleich zu 336 in der Pravastatin-Gruppe.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren interpretieren die Ergebnisse der Studien in der Form, dass die publizierten Befunde einen eindeutigen und klaren Effekt der Statine auf die Senkung der Myokardinfarktrate belegen. Es wird eine Senkung der Myokardinfarktrate von 30% durch den Einsatz von Statinen angenommen. Eine kritische Diskussion von Limitationen wurde vorgenommen. Diese beinhaltete sowohl die Qualitätsbewertung der Studien von nur einer Person als auch die Beschränkung der Literatursuche auf nur zwei der relevanten Datenbanken.

Van der Elst et al. Drug therapy for prevention of recurrent myocardial infarction. Ann Pharmacother 2003;37:1465-77

Zielsetzung des Berichts

Ziel der Studie ist eine evidenzbasierte Darstellung der medikamentösen Therapie der Langzeitsekundärprävention des Myokardinfarktes.

Methodik

Die verwendete Suchstrategie wurde dokumentiert. Die Literaturrecherche ist in der Medline-Datenbank im Zeitraum von 1966 bis August 2002 vorgenommen worden. Suchkriterien wurden angegeben und umfassen weitestgehend Einzelsubstanzen sowie Substanzklassen. Zusätzlich zur Medline-Datenbank schloss die Literatursuche das Cochrane Controlled Trial Register sowie die Referenzliste identifizierter

Publikationen mit ein. Einschlusskriterien für Studien und Metaanalysen waren neben dem Vorliegen eines randomisierten Studiendesigns, die detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien, Statistik und Outcome-Parameter, der Einschluss von gesicherten Myokardinfarkten und Gesamtmortalität als Outcome-Parameter sowie ein Behandlungszeitraum von über einem Monat. Auf eine Validitätsbewertung wird durch die Autoren nicht eingegangen. Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgründen wurden nicht nachvollziehbar dokumentiert.

Ergebnisse

In die qualitative Informationssynthese wurden für die Statin-Therapie fünf randomisierte Studien eingeschlossen. Hierzu zählten 4S, LIPID, HPS, CARE sowie MIRACLE (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering). Berücksichtigt in die Informationssynthese wurden hierdurch insgesamt 41.239 Personen.

Mittels der eingeschlossenen randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass nach stattgehabten Myokardinfarkten sowohl niedrig dosiertes Aspirin, orale Antikoagulantien, Beta-Blocker, ACE-Hemmer als auch Statine die Mortalitäts- und Ereignisrate im Rahmen der Sekundärprävention signifikant senken können. Im Gegensatz dazu konnte in den identifizierten und eingeschlossenen Studien kein signifikanter Effekt für Kalzium-Antagonisten, Antiarrhythmika und Hormonbehandlungstherapien für Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt nachgewiesen werden.

Die Reduktion der Ereignisrate (Gesamtmortalität) durch Statin-Therapie wurde für HPS, LIPID und 4S als signifikant angegeben. Bei MIRACLE war der Effekt des verwendeten Statins nicht signifikant, bei CARE fehlten Angaben zur Gesamtmortalität. Darüber hinausgehen die Autoren darauf ein, dass CARE nicht zu einer statistisch signifikanten Reduktion der tödlichen Ereignisse aufgrund einer koronaren Herzerkrankung geführt hat.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen, dass eine kombinierte Medikation mit Aspirin oder einem oralen Antikoagulant, einem Beta-Blocker oder einem ACE-Hemmer in Verbindung mit einem Statin in die Routinetherapie für Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt einfließen sollte.

4.4.4 Beschreibung und Informationssynthese der RCT

Die neun in die quantitative Informationssynthese eingeschlossenen RCTs stellen allesamt multizentrische Studien dar, die über Beobachtungszeiträume von mindestens 24 Monaten durchgeführt wurden. Berücksichtigt wurden durch die eingeschlossenen RCTs sämtliche zurzeit in Deutschland rezeptierbaren Statine.

4.4.4.1 Studienqualität

Eine Bewertung der Studienqualität anhand der nach dem CONSORT-Statement modifizierten Checkliste 2a der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000) wurde für alle in die Informationssynthese eingeschlossenen RCTs durchgeführt. Insgesamt wurden 9 Publikationen bewertet: Collins et al. 2002 (HPS), Downs et al. 1998 (AFCAPS), Pedersen et al. 1994 (4S), Sacks et al. 1996 (CARE), Shepherd et al. 1995 (WOSCOPS), Shepherd et al. 2002 (PROSPER), Serruys et al. 2002 (LIPS), Sever et al. 2003 (ASCOT-LLA), Tonkin et al. 1998 (LIPID). Die Bewertung der Studienqualität wird anhand der Abschnitte der Checkliste strukturiert: Auswahl der Studienteilnehmer, Zuordnung und Studienteilnahme, Intervention und Studienadministration, Outcome-Messung, Drop-outs, Statistische Analyse und Diskussion. Teile der relevanten Informationen zur Beurteilung der Studienqualität fanden sich nicht in den Publikationen zu den Studienergebnissen, sondern wurden im Vorfeld im Rahmen einer Veröffentlichung zum Studiendesign dargestellt.

4.4.4.1.1 Auswahl der Studienteilnehmer

In allen Studien wurden die Ein- und Ausschlusskriterien definiert und vor der Intervention festgelegt. Eine reliable und valide Erfassung der Lipidkonzentrationen wurde durch Labor-chemische Untersuchungen der Serum-Cholesterinwerte gewährleistet. Im Rahmen der Studien zur Primärprävention bezieht sich die Bestimmung des Erkrankungszustandes auf den Ausschluss von vorausgegangenen kardialen und kardiovaskulären Erkrankungen, was in der Regel bereits anamnestisch recht gut zu erfassen ist. Anders ist dies bei den Studien zur Sekundärprävention. Hier finden sich in den Einschlusskriterien zum Teil Anforderungen wie Zustand nach Myokardinfarkt (CARE, LIPID, PROSPER) oder koronare Herzkrankheit (HPS), instabile Angina pectoris (LIPID), Schlaganfall oder TIA über 6 Monaten (PROSPER), die z. T. bereits relativ lange zurück liegen können. Hierzu finden sich in den meisten Studien keine Angaben, ob und wie diese Erkrankungszustände in der Vergangenheit überprüft worden sind. Der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-ups wurde nicht

in allen Studien angegeben. Zum Teil finden sich nur Angaben zum Rekrutierungszeitraum, zum Teil lediglich Angaben zur Gesamtdauer der Studie, insbesondere bei LIPID und PROSPER werden sowohl der Rekrutierungszeitraum als auch der Zeitraum des Follow-ups exakt mit ihren Zeitgrenzen genannt. Eine Beschreibung der Stichprobenberechnung ist bei allen Studien vorhanden. Bzgl. der Repräsentativität der Studienpopulationen für die „Standardnutzer der Intervention“ wurde in den Studien zwischen der Primär- und Sekundärprävention differenziert. Bei den Studien zur Primärprävention ist zu bemerken, dass bzgl. der Serum-Cholesterin-Werte und des Vorhandenseins weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren eine große Gruppe der „Standardnutzer der Intervention“ abgedeckt ist. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass bei WOSCOPS nur Männer in die Studie eingeschlossen wurden. In der Studienpopulation von AFCAPS/TexCAPS befinden sich auch Frauen, jedoch ausschließlich Frauen in der Postmenopause. Des Weiteren wurden bei AFCAPS/TexCAPS Personen mit bekanntem therapiertem Diabetes mellitus ausgeschlossen. Im Rahmen der Studien zur Sekundärprävention fanden ein Großteil der Risikofaktoren sowie der kardialen und kardiovaskulären Ereignisse, die auch bei den „Standard-Nutzern“ der Technologie vorhanden sind, Berücksichtigung. Jedoch wurde auch eine Reihe von Ausschlusskriterien definiert. So wurden z. B. bei ASCOT-LLA Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt ausgeschlossen, bei PROSPER Patienten mit Zustand nach Schlaganfall, TIA oder Herzinfarkt unter 6 Monaten vor Einschluss, bei 4S ebenfalls Personen mit Zustand nach Schlaganfall.

4.4.4.1.2 Zuordnung und Studienteilnahme

Bei allen neun Studien erfolgte eine Randomisierung, bei 5 der 9 Publikationen wurde das Verfahren der Randomisierung hinsichtlich der Erzeugung der Zufallssequenzen genannt und bei 2 weiteren wurde die Unzugänglichkeit der Allokationssequenz bis zur Intervention beschrieben. Es handelte sich überall um anerkannte Verfahren. Bei AFCAPS/TexCAPS und ASCOT-LLA konnte keine präzise Angabe zum Randomisierungsverfahren und der Unzugänglichkeit der Information gefunden werden. Alle Studien waren doppelt verblindet und beinhalteten gleichzeitig eine verblindete Outcome-Messung. Bei allen Studien wurden Patientencharakteristika in beiden Interventionsgruppen zu Beginn der Studie verglichen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, mit Ausnahme des Charakteristikums Diabetes mellitus in LIPS. Hier fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit mehr Fällen von Diabetes in der Statingruppe.

4.4.4.1.3 Intervention und Studienadministration

Eine Vergleichbarkeit und valide Erfassung der Intervention und vergleichbare Kotherapien in beiden Interventionsarmen waren in der Regel für alle Studien gegeben.

4.4.4.1.4 Outcome-Messung

Bei allen Studien wurden Laborparameter und klinische Parameter erhoben, insofern wurden auch die aus der Sicht des Patienten in erster Linie interessierenden klinischen Zielgrößen berücksichtigt. Die klinischen Outcome-Parameter in Form von kardialen und zerebrovaskulären Ereignissen wurden in allen Studien verblindet erhoben. Die klinischen Endpunkte waren vorab definiert und in alle neun Studien wurden die klinischen Endpunkte von einem unabhängigen verblindeten „clinical events committee“ beurteilt.

4.4.4.1.5 Drop Outs

Im Rahmen der Studien zur Primärprävention zeigte sich eine relativ hohe Rate von Studienabbrechern, sowohl in der Interventions- als auch in der Placebo-Gruppe. Bei AFCAPS/TexCAPS wurde in der Publikation deutlich, dass der Endpunkt-Status am Ende des Studienzeitraums jedoch in 99 % der Fälle für die ursprünglich eingeschlossene Studienpopulation vorlag. Zu den Studien der Sekundärprävention gibt es in 3 Studien z. T. auch recht detaillierte Angaben zu den Follow-up Raten für die klinischen Endpunkte. Hier lagen die Raten jeweils bei über 90 %. In der Regel wurden auch die Gründe für das Ausscheiden von Patienten angegeben. In den Studien (CARE, LIPID und 4S) fanden sich nur wenig detaillierte oder keine Angaben zur Vollständigkeit des Endpunkt-Status.

4.4.4.1.6 Statistische Analyse

Bei allen Studien wurde eine Intention-to-treat-Analyse mit adäquaten statistischen Verfahren durchgeführt. Primäre und sekundäre Endpunkte wurden in allen Publikationen für Interventions- und Placebo-Gruppen mit den p-Werten der entsprechenden Hypothesentests als Präzisionsmaß berichtet.

4.4.4.1.7 Diskussion

Die Diskussion ist der Bestandteil der Publikationen, in der die hohe methodische Qualität der Studien etwas abfällt. Durchgehend fehlte eine Diskussion von möglichen Verzerrungen der Effektschätzer zugunsten der einen oder anderen Studiengruppe. Eine Ausnahme bildet hier lediglich LIPID mit einer kurzen Diskussion von Verzerrungen durch einen starken Cross-over zwischen den Studiengruppen sowie durch Therapieabbrüche. Auch statistische Unsicherheiten wurden in der Regel wenig

diskutiert. Ausnahmen davon bilden lediglich einige kritische Anmerkungen zu durchgeführten Subanalysen, deren Fallzahl gering war. Eine Generalisierbarkeit der Aussagen zur Effektivität von Statinen auf Patientenpopulationen wurde in fast allen Publikationen angesprochen. Einschränkende Aspekte hierzu wurden in der Regel nicht genannt. Die Ergebnisse wurden stets im Kontext mit der Evidenz aus anderen relevanten Studien analysiert und stets wurde auf die Studienhypothese eingegangen.

4.4.4.2 Studiencharakteristika

In Tabelle 46 sind allgemeine Angaben zu den jeweiligen Studien dargestellt, die das eingesetzte Statin, das Studiendesign und die Definition der erhobenen Ergebnisparameter beschreiben. Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sowie die Beschreibung der Studien-Endpunkte werden in Tabelle 47 aufgeführt. In Tabelle 48 finden sich Patientencharakteristika, die insbesondere das vaskuläre Risikoprofil der Studienpopulation darstellen. In Tabelle 53 sind die Ergebnisparameter extrahiert, die für die Metaanalyse verwendet wurden. In Tabelle 56 sind Ergebnisparameter für Subpopulationen beschrieben.

Allgemeine Angaben

Bei allen eingeschlossenen RCTs handelte es sich um Multicenter-Studien, die Patienten aus bis zu 94 Studienzentren rekrutierten. Die meisten Studien waren auf die westlichen Industrienationen beschränkt. Die größte Studie HPS mit 20.536 eingeschlossenen Patienten wurde in Großbritannien durchgeführt. Die Umsetzung von WOSCOPS, ASCOT, PROSPER und 4S erfolgte in Nordeuropa, die von AFCAPS/TexCAPS und CARE in Nordamerika. Einzig LIPID wurde in Kliniken von Australien und Neuseeland durchgeführt. Die Patienten von LIPS wurden in Zentren in Europa, Kanada und Brasilien eingeschlossen. Der Zeitraum der Rekrutierung der Studienpatienten lag zwischen 1988 und 2000.

Art der Technologie (Einsatz eines Statins)

In allen RCTs wurde eines der Statine Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Simvastatin oder Pravastatin gegen Placebo getestet. Die Zuordnung der untersuchten Statine ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 21: Verwendete Statine

Statin	Studie	Jahr ⁹¹	Studientyp
Atorvastatin	ASCOT	2003	Sekundärprävention
Fluvastatin	LIPS	2002	Sekundärprävention
Lovastatin	AFCAPS/TexCAPS	1998	Primärprävention
Pravastatin	WOSCOPS	1995	Primärprävention
	CARE	1996	Sekundärprävention
	LIPID	1998	Sekundärprävention
	PROSPER	2002	Sekundärprävention
Simvastatin	4S	1994	Sekundärprävention
	Heart Protection Study	2002	Sekundärprävention

Studiendesign

Alle Studien waren mehrfach verblindet: Weder der Patient, noch der durchführende Arzt, noch die Auswerter der klinischen Ereignisdaten waren darüber in Kenntnis gesetzt, ob eine Person der Interventions- oder der Kontrollgruppe angehört. Der Zeitraum des klinischen Follow-ups reichte von 3,2 bis 6,1 Jahren.

Ergebnisparameter

Die Definition der primären und sekundären Endpunkte variierte zwischen den einzelnen Studien. Die meisten Studien verwendeten als klinische Zielgröße eine Kombination aus verschiedenen kardialen Ereignissen (MACE). In der Regel handelte es sich um eine Kombination aus fatalem und nicht-fatalem Myokardinfarkt sowie plötzlichem Herztod. Bei AFCAPS/TexCAPS wurde auch die instabile Angina unter MACE subsumiert. Im Rahmen von LIPS erweiterte sich die Definition von MACE zusätzlich um die Reintervention. Bei PROSPER wurden letale und nicht-letale Schlaganfälle hinzugezählt. 4S fügte auch den Herzstillstand sowie den stillen Myokardinfarkt in die Definition von MACE ein. Insgesamt variiert die Definition von MACE zwischen den einzelnen Studien in einem Maße, dass die Inzidenz hinsichtlich dieses Parameters nicht zwischen den Studien übertragbar bzw. vergleichbar ist. Spezifische Angaben zur Definition von MACE in den einzelnen Studien sind in Tabelle 47 aufgeführt.

Bezüglich der diagnostischen Kriterien zur Definition des Myokardinfarktes sind nicht in allen Studien Angaben vorhanden. In den klinischen Studien, die den Nachweis eines

⁹¹ Angegeben ist das Jahr der Publikation der Ergebnisse

Myokardinfarktes konkretisieren, fanden sich differierende Angaben hinsichtlich der verwendeten diagnostischen Kriterien. Bei der klinischen Symptomatik wurde zum Teil wie in 4S der stille Myokardinfarkt einbezogen, während er anderswo z. B. in WOSCOPS und HPS ausgeschlossen wurde. In der Mehrzahl der Studien wurden typische EKG-Veränderungen in der Diagnose mit berücksichtigt. In den drei Studien LIPID, LIPS und 4S wurde das Vorhandensein von neu aufgetretenen Q-Zacken im EKG als diagnostisches Kriterium mit aufgenommen, wobei dies bei LIPID und LIPS auch nicht als alleiniges Kriterium vorlag. Bei LIPS wurden alternativ CK-Veränderungen zugelassen. Im Rahmen von LIPID wurden zwei der drei Kriterien 15-minütiger Brustschmerz, ST-Streckenveränderungen oder CK-Veränderungen gefordert. In einigen Studien fehlen die Angaben zum diagnostischen Kriterium des Myokardinfarktes weitgehend. Die Veränderung der Definition des Myokardinfarktes aus dem Jahre 2000 wurde in keiner der eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Somit kommen heute für die Diagnose des Myokardinfarktes relevante Parameter (insbesondere Troponin I und T) in keiner der Studien zum Tragen.

Die klinischen Ereignisse wurden darüber hinaus teils in unterschiedlicher Form berichtet. In einigen Publikationen waren die einzelnen Ereignisse nicht hierarchisch angegeben, d.h. ein Patient der zwei verschiedene Ereignisse hatte, wurde zweifach aufgeführt, bei der kombinierten MACE jedoch nur einmal. In anderen Studien wurden die Ereignisse hierarchisch berichtet, d.h. bei zwei Ereignissen pro Patient wurde nur eines berichtet. Dies erschwerte Umrechnungen in vergleichbare Größen.

Patientencharakteristika

Genauere Informationen zu den Patientencharakteristika sind in Tabelle 47 bis Tabelle 51 zu finden. Bei allen Studien zu Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse wurde das kardiovaskuläre Risikoprofil der eingeschlossenen Patienten erhoben. Des Weiteren wurden Angaben zu den kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese der Patienten bei Einschluss in die Studie dokumentiert.

Die Patientencharakteristika der einzelnen Studien variierten nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien variierten zwischen den verschiedenen Studien erheblich. Im Rahmen der Primärprävention wurden Patienten im Alter von 45-73 Jahren eingeschlossen. Bei WOSCOPS wurden ausschließlich Männer in die Studie eingeschlossen, bei AFCAPS/TexCAPS gab es einen 15%igen Frauenanteil. Das LDL-Cholesterin sollte bei AFCAPS/TexCAPS zwischen 130-190 mg/dl und bei WOSCOPS >174 mg/dl betragen. Bei AFCAPS/TexCAPS mussten zusätzliche Kriterien für Gesamt-, HDL-Cholesterin und Triglyceride erfüllt sein.

Für die Studien zur Sekundärprävention variierte das Einschlussalter von 18-82 Jahren. Einschlusskriterium war für alle Studien das Vorliegen eines kardialen oder

kardiovaskulären Ereignisses. Eine Ausnahme hierfür bildete ASCOT. Hier war das Vorhandensein eines derartigen Ereignisses kein Einschlusskriterium. Vielmehr wurde bei ASCOT-LLA ein vorhandener Diabetes mellitus oder ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil vorausgesetzt. Die vorausgesetzten Ereignisse in den übrigen Studien zur Sekundärprävention differierten ebenfalls stark. Während bei CARE und LIPID ein akutes Koronarsyndrom in den letzten zwei bzw. drei Jahren vorgelegen haben muss, können bei den übrigen Studien z. T. auch nicht akute vaskuläre Erkrankungen wie z. B. eine stabile Angina pectoris, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder der Zustand nach Gefäßinterventionen ein Einschlusskriterium darstellen.

Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterium im Rahmen der Studien zur Primärprävention durften definitionsgemäß keine vorangegangenen kardialen oder kardiovaskulären Ereignisse vorliegen. Darüber hinaus wurde als Ausschlusskriterium ein unkontrollierter Hypertonus angegeben. Zusätzlich wurden bei WOSCOPS auch bekannte kardiale Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis sowie nicht arteriosklerotisch bedingte Veränderungen einschließlich kongenitaler Erkrankungen, Kardiomegalie, Herzinsuffizienz und Vitien als Ausschlusskriterien mit aufgenommen.

Als einzige Studie im Rahmen der Sekundärprävention wurde von ASCOT-LLA als Ausschlusskriterium ein Zustand nach Myokardinfarkt angegeben. Weitere Herzerkrankungen, insbesondere einer verminderten Ventrikelfunktion aber auch z.B. bestehende unkontrollierte Arrhythmien oder vorbekannte Vitien führten auch zum Ausschluss von Patienten in den Studien CARE, HPS, LIPID, LIPS, PROSPER und 4S. Bei allen Studien wird darüber hinaus als Ausschlusskriterium die Teilnahme an einer anderen interventionellen Arzneimittelstudie sowie das Vorhandensein von bekannten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Statine angegeben. Von der Mehrzahl der Studien werden Patienten mit ausgeprägten Verminderungen in der Leberaktivität und Nierenaktivität nicht in das Patientenkollektiv mit aufgenommen. Unter anderem dehnen ASCOT, CARE, PROSPER und 4S diese Regelung auch auf eine vermehrte Alkoholfuhr aus. Zusätzlich zu bestehenden Funktionseinschränkungen der Nieren- und Lebertätigkeit wird in der Mehrzahl der Studien die simultane Einnahme von nicht Statinpräparaten zur Lipidsenkung (insbesondere Fibrate) genannt. In einigen der Studien werden die Ausschlusskriterien auch auf nicht Lipid-senkende Medikamente, insbesondere auf die immunmodulierende Substanz Cyclosporin ausgedehnt, wohingegen bei anderen Studien transplantierte Patienten ausgeschlossen werden.

4.4.4.3 Quantitative Informationssynthese der RCTs in Metaanalysen

Eine Metaanalyse wurde für MACE, Gesamtmortalität, Tod nicht kardialer Ursache sowie Schlaganfälle durchgeführt. Es wurden jeweils nur die Studien einbezogen, für die Daten zu den einzelnen Parametern am Ende der Follow-up Periode zur Verfügung standen. Die Analysen für die Studien zur Primärprävention und Sekundärprävention wurden getrennt durchgeführt. Die Metaanalysen sind im Ergebnisteil aufgeführt. Als Effektschätzer wurde das relative Risiko verwendet und zur Effektschätzung das „random effects model“ verwendet, basierend auf den Ergebnissen der statistischen Tests zur Heterogenitätsprüfung. Die Berechnungen wurden unter Anwendung des „fixed effects model“ wiederholt, um Einflüsse der Modellwahl bzw. der Heterogenität auf die Ergebnisse ausschließen zu können. Die Ergebnisse der Metaanalysen mit dem „fixed effects model“ sind im Anhang aufgeführt. Ein relatives Risiko > 1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des jeweiligen Ereignisses für die Statin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe erhöht ist, ein relatives Risiko < 1 , dass eine geringere Eintrittswahrscheinlichkeit bei der Statin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe besteht. Ist im 95%-Konfidenzintervall die 1 enthalten, so ist das Ergebnis bezogen auf ein Signifikanzlevel von 5% nicht signifikant.

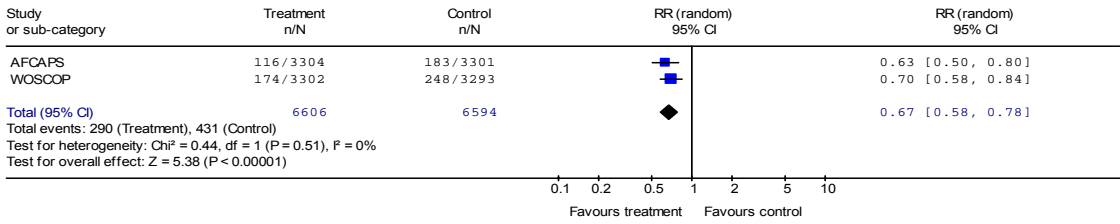
Funnel-Plots wurden zur Erfassung eines möglichen Publication-Bias für die Ereignisse MACE, Gesamtmortalität, Tod nicht kardialer Ursache sowie Schlaganfälle durchgeführt. Es wurden für die Erstellung der Funnel-Plots ausschließlich die Studien einbezogen, die auch für die einzelnen Metaanalysen Berücksichtigung fanden. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien zur Primärprävention wurde die Erstellung der Funnel-Plots ausschließlich für die Analysen zur Sekundärprävention vorgenommen. Die Funnel-Plots sind im Anschluss zu jeder Metaanalyse aufgeführt. Eine Stellungnahme zu den Ergebnissen der Funnel-Plot-Analyse erfolgt zusammenfassend in Abschn. 4.5.1.

4.4.4.4 MACE

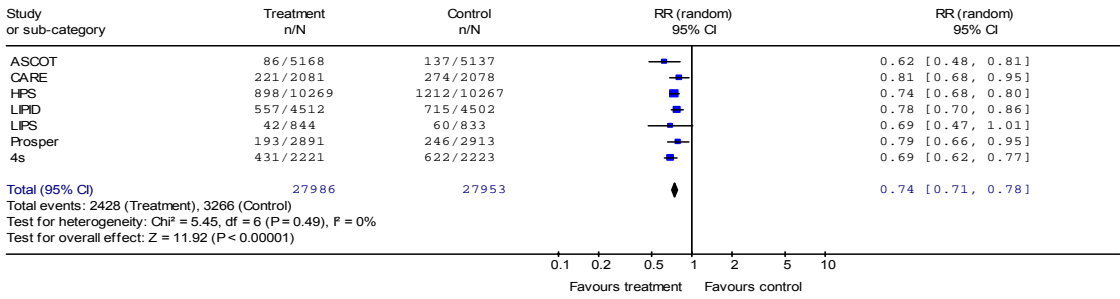
Aufgrund der unterschiedlichen Definition von MACE in den einzelnen Studien (siehe Tabelle 47) wurde die Metaanalyse mit jeweils gleich definierten Kombinationsparametern durchgeführt. Als MACE wurde Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache und das Auftreten nicht letaler Myokardinfarkte bezeichnet. Diese Angabe war in allen für die quantitative Informationssynthese identifizierten Studien entweder als Einzelparameter oder als kombinierter Parameter vorhanden.

Das relative Risiko für MACE betrug für die Primärprävention 0,67 (95% CI: 0,58-0,78) für die Statin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe. Für die Sekundärprävention betrug das relative Risiko für MACE 0,74 (95% CI: 0,71-0,78) für die Statin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe (vgl. Abbildung 6).

Review : Statintherapie
 Comparison: 01 MACE
 Outcome: 01 Primärprävention



Review : Statintherapie
 Comparison: 01 MACE
 Outcome: 02 Sekundärprävention



Review : Statintherapie
 Comparison: 01 MACE
 Outcome: 02 Sekundärprävention

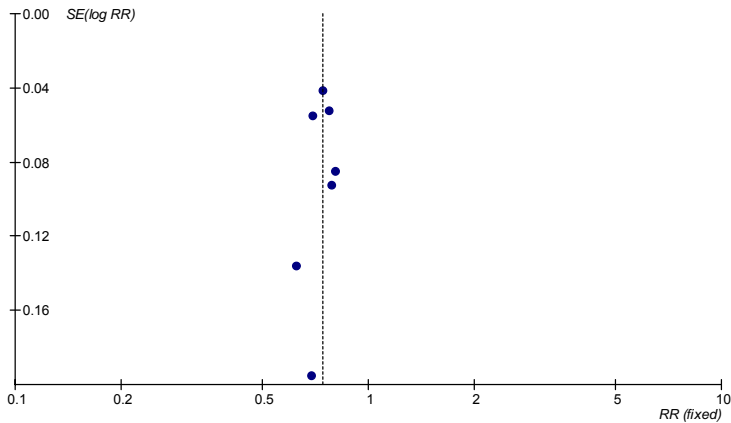
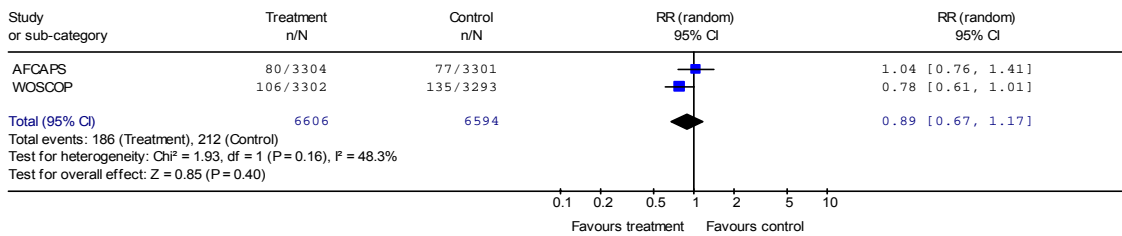


Abbildung 6: Metaanalyse zu MACE

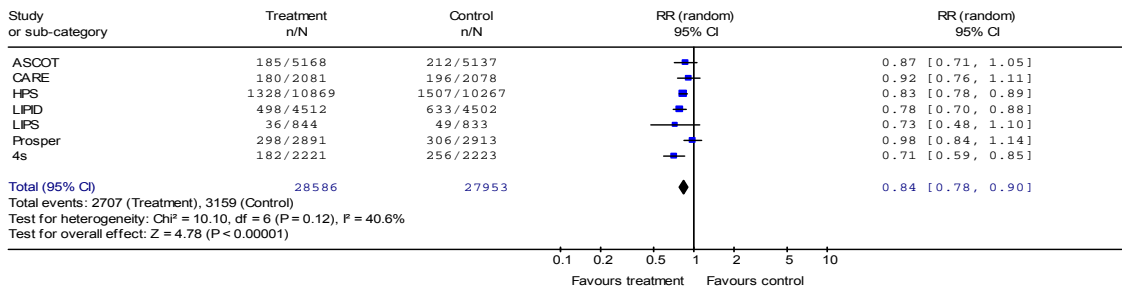
4.4.4.5 Gesamtmortalität

Die Häufigkeit für das Auftreten des Ereignisses Tod jeglicher Ursache unterschied sich für die Primärprävention nicht statistisch signifikant zwischen der Statin-Gruppe und der Placebo-Gruppe (RR 0,89; 95% CI: 0,67-1,17). Bei der Sekundärprävention konnte hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen der Statin-Gruppe und der Placebo-Gruppe nachgewiesen werden: RR 0,84 (95% CI: 0,78-0,9); vgl. Abbildung 7.

Review: Statintherapie
 Comparison: 02 Gesamtmortalität
 Outcome: 01 Primärprävention



Review: Statintherapie
 Comparison: 02 Gesamtmortalität
 Outcome: 02 Sekundärprävention



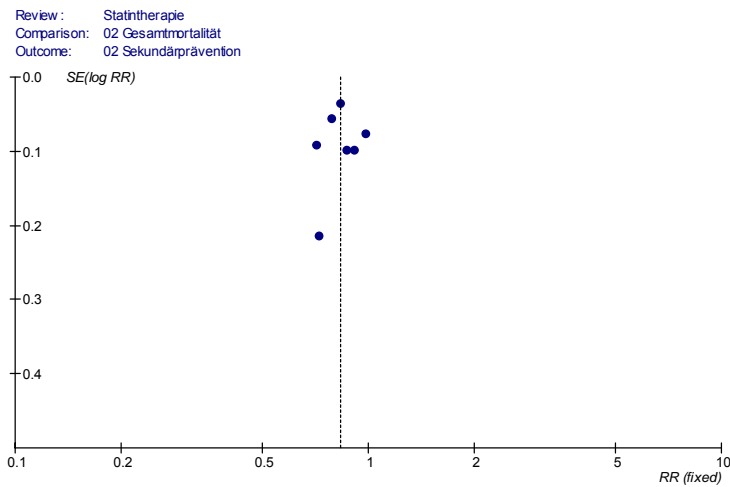
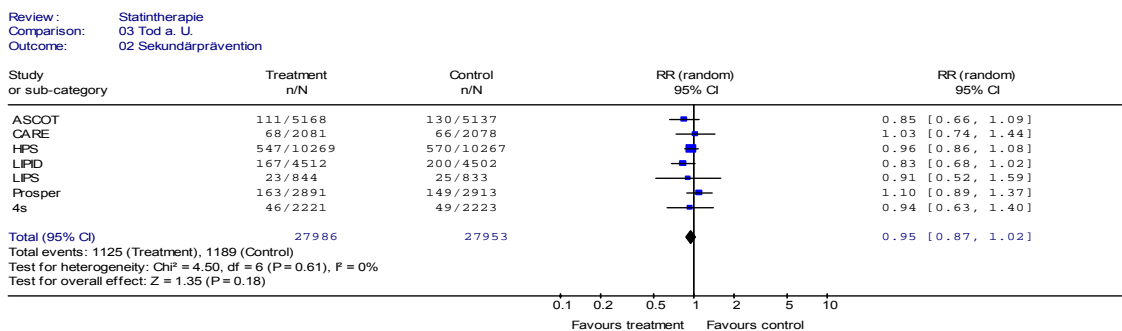
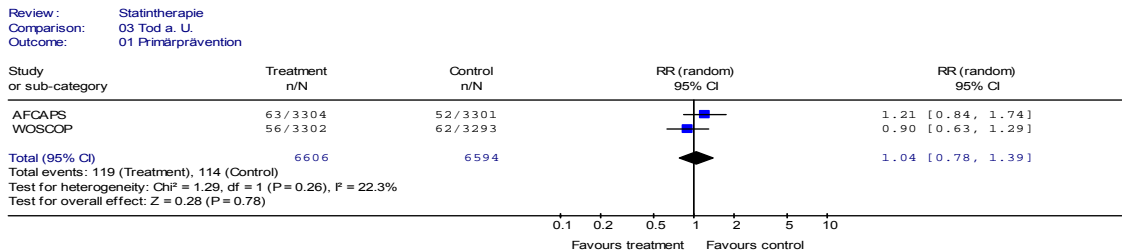


Abbildung 7: Metaanalyse zur Gesamtmortalität

4.4.4.6 Tod a. U.

Die Inzidenzen von Todesfällen nicht kardiovaskulärer Ursache zusammengenommen, unterschieden sich in Kontroll- und Interventionsgruppe nicht statistisch signifikant weder bei der Primärprävention noch bei der Sekundärprävention: Primärprävention: RR 1,04 (95% CI: 0,78-1,39). Sekundärprävention: RR 0,95 (95% CI: 0,87-1,02); vgl. Abbildung 8.



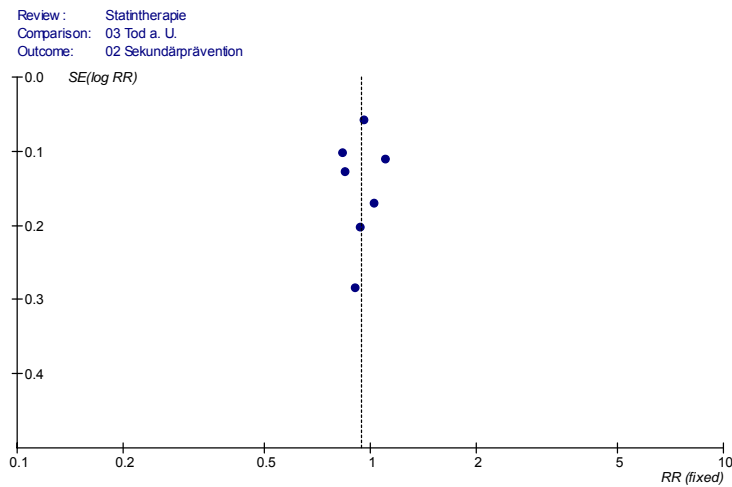
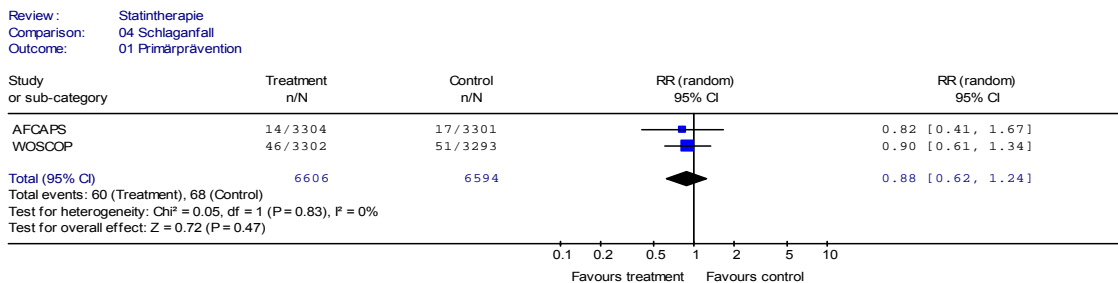


Abbildung 8: Metaanalyse zu Tod a.U.

4.4.4.7 Schlaganfall

Zur Berechnung der Inzidenz von Schlaganfällen über den Studienzeitraum konnten nur 8 der 9 Studien in die Metaanalyse einbezogen werden, weil bei LIPS die Angaben zur Häufigkeit von Schlaganfällen in den einzelnen Armen der Studie nicht vorhanden waren. Vergleichbar mit der Gesamtmortalität unterschieden sich auch bei der Häufigkeit von Schlaganfällen die Gruppen in der Primärprävention nicht signifikant: RR 0,88 (95% CI: 0,62-1,24)

Im Rahmen der Sekundärprävention konnte hingegen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Schlaganfällen zwischen der Statin-Gruppe und der Placebo-Gruppe nachgewiesen werden: RR 0,80 (95% CI: 0,72-0,89); vgl. Abbildung 9.



Review : Statintherapie
 Comparison: 04 Schlaganfall
 Outcome: 02 Sekundärprävention

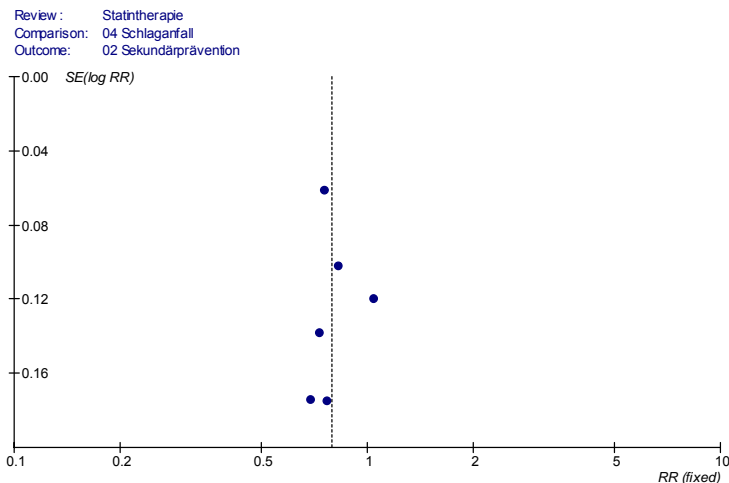
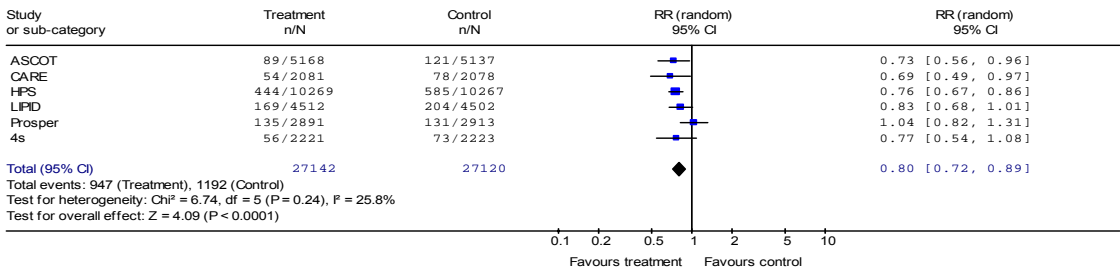


Abbildung 9: Metaanalyse zu Schlaganfall

4.4.4.8 Nebenwirkungsspektrum

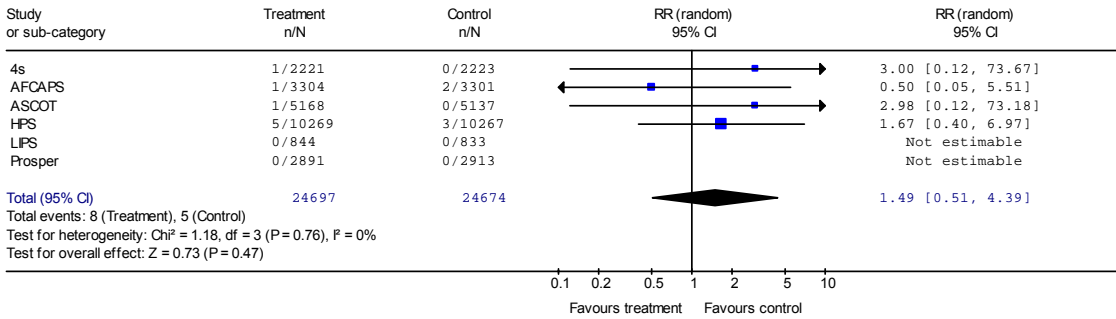
Zur Berechnung des Nebenwirkungsspektrums konnten Daten sowohl zur Häufigkeit der Rhabdomyolyse, der Todesfälle aufgrund eines Krebsleidens, Todesfälle aufgrund von Gewalteinwirkung (Trauma, Suizid) als auch zu Laborparametern aus den Studien extrahiert werden. Als Laborparameter wurden in der Mehrzahl der Studien ein Anstieg der Kreatininkinase (CK) auf das 10fache der ULN (upper limited norm) sowie ein Anstieg der Transferasen (GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALAT, Alanin-Aminotransferase) und GOT, Glutamat-Oxalazetat-Transferase (ASAT, Aspartat-Aminotransferase)) auf das 3fache der ULN angegeben. Ausnahmen hiervon stellt die Studie HPS dar, bei der einzig Anstiege im Bereich des 2-4fachen sowie über das 4fache der ULN angegeben wurden. In den Studien 4S sowie in WOSCOPS wurde darüber hinaus hinsichtlich der beiden Transferasen differenziert.

Im Rahmen des Nebenwirkungsspektrums konnte für keinen der analysierten Parameter eine signifikant erhöhte Rate unter Statin-Therapie nachgewiesen werden. Einzig bei den Laborparametern CK und Transaminasen bestand ein Trend zu einer

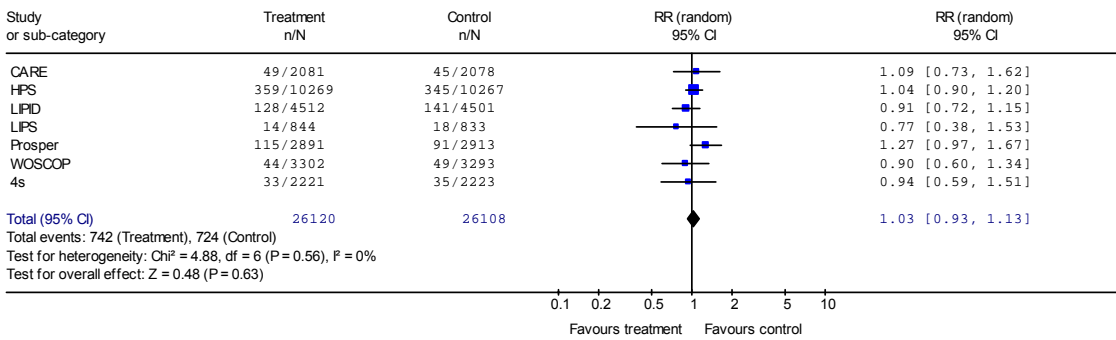
erhöhten Rate unter Statin-Therapie, der jedoch weder in einer einzelnen Studie noch in der Metaanalyse statistische Signifikanz erreichte (vgl. Abbildung 10).

Abbildung 10: Metaanalyse zum Nebenwirkungsprofil

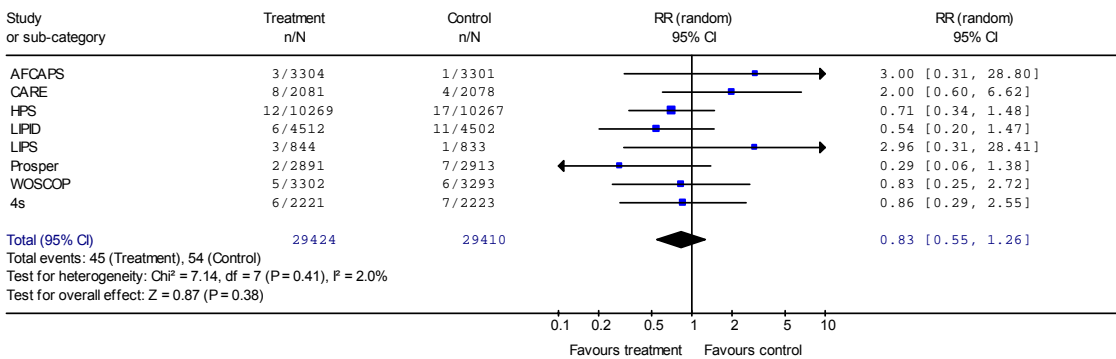
Review : Statintherapie
 Comparison: 05 Nebenwirkungsprofil
 Outcome: 01 Rhabdomyolyse



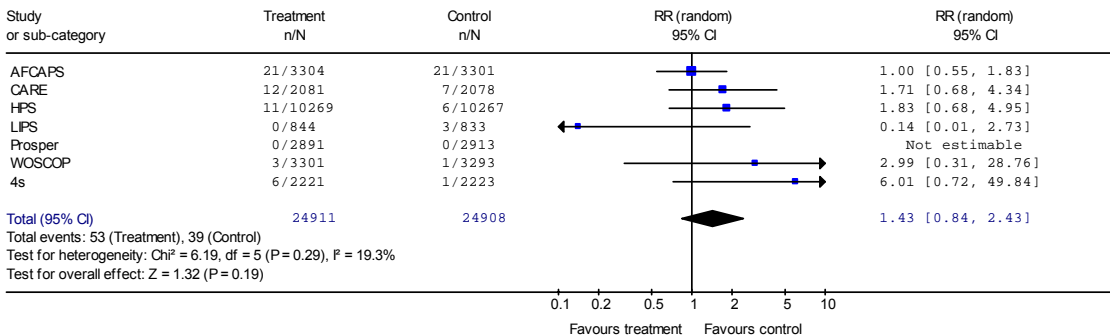
Review : Statintherapie
 Comparison: 05 Nebenwirkungsprofil
 Outcome: 02 Krebstodesfälle



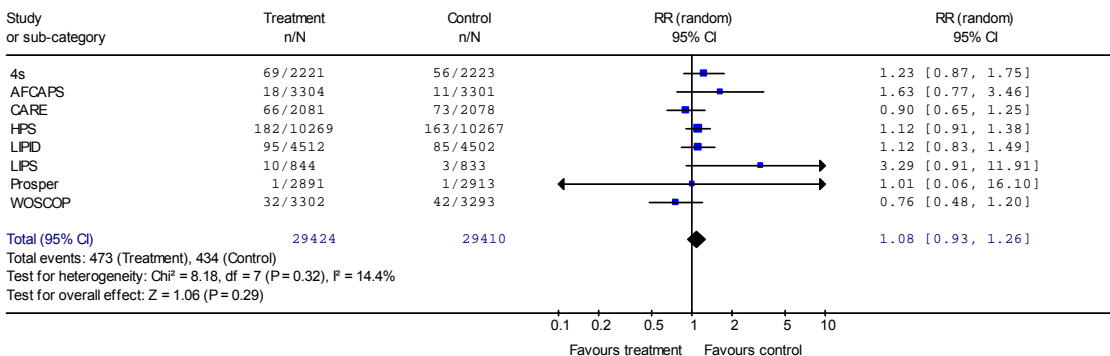
Review : Statintherapie
 Comparison: 05 Nebenwirkungsprofil
 Outcome: 03 Trauma/Suizid



Review : Statintherapie
 Comparison: 05 Nebenirkungsprofil
 Outcome: 04 CK>10 ULN



Review : Statintherapie
 Comparison: 05 Nebenirkungsprofil
 Outcome: 05 Transaminasen > 3 ULN



4.4.4.9 Cholesterinkonzentration

Eine Metaanalyse hinsichtlich der Veränderungen der Ereignisrate für die unterschiedlichen Cholesterinkonzentrationen unter Ausgangsbedingungen konnte nicht erstellt werden. Grund hierfür waren Differenzen hinsichtlich der Grenzwerte zwischen den einzelnen Studien. Darüber hinaus waren die Ereignisraten bei Personen mit unterschiedlichen Cholesterinkonzentrationen in der Mehrzahl ausschließlich für MACE angegeben, einem Parameter, der zwischen den Studien differiert. Die Daten zur Ereignisrate wurden diesbezüglich tabellarisch zusammengefasst (vgl. Tabellen 22 bis 24).

Tabelle 22: Gesamtcholesterin

Studie und Subgruppe	Gesamtchol <		Gesamtchol >	
	n	n	n	n
WOSCOPS	< 269 mg/dl		> 269 mg/dl	
	G 3192 S k.A. P k.A.	S 80 (5,4) P 122 (8,1) RR 0,64 (0,49-0,85; p 0,0019)	G 3403 S k.A. P k.A.	S 94 (5,6) P 126 (7,8) RR 0,73 (0,56-0,96; p 0,021)
CARE	< 209 mg/dl		> 209 mg/dl	
	S 1032 P 1040	S 211 (20) P 260 (25) RR 0,81 (0,67-0,97; p 0,02)	S 1049 P 1038	S 219 (21) P 289 (28) RR 0,73 (0,61-0,87; p < 0,001)
HPS	< 193 mg/dl (< 5,0 mmol/l)		> 232 mg/dl (> 6,0 mmol/l)	
	S 2030 P 2042	S 360 (17,7) P 472 (23,1) p < 0,05	S 4297 P 4284	S 929 (21,6) P 1149 (26,8) p < 0,05
LIPID	< 213 mg/dl		> 251 mg/dl	
	S 1898 P 1894	S 223 (12) P 271 (14) RR 0,81	S 604 P 605	S 75 (12) P 98 (16) RR 0,73

		(0,68-0,96)		(0,54-0,99)
LIPS	< 200 mg/dl		> 200 mg/dl	
	S 420 P 430	S 88 (20,9) P 109 (25,3) p 0,06 RR: 0,77 (0,57-1,02; p 0,07)	S 361 P 346	S 74 (20,5) P 95 (27,5) p 0,049 RR: 0,76 (0,56-1,04; p 0,09)
4S	< 241 mg/dl (< 6,24 mmol/l)		> 280 mg/dl (> 7,25 mmol/l)	
	S 537 P 521	S 107 (19,9) P 134 (25,7) RR 0,67 (0,59-0,97)	S 553 P 562	S 114 (20,6) P 171 (30,4) RR 0,65 (0,51-0,82)

Legende Tabelle 22: n: Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden; N: Personen, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist; G: Gesamtgruppe; S: Statin-Gruppe; P: Placebo-Gruppe (Angaben in Klammern stellen Prozentwerte dar). RR: relatives Risiko (obere und untere Grenze eines 95% Konfidenzintervalls)

Tabelle 23: LDL-Cholesterin

Studie und Subgruppe	LDL <		LDL -		LDL >	
	n	n	n	n	n	n
AFCAPS/TextCAPS	< 142 mg/dl		143-156 mg/dl		> 157 mg/dl	
	G 2210 S k.A. P k.A.	S 37 P 54	G 2196	S 33 P 52	G 2199 S k.A. P k.A.	S 46 P 77
WOSCOPS	< 189 mg/dl				> 189 mg/dl	
	G 3211 S k.A. P k.A.	S71 (4,9) P 110 (7,6) p 0,0025 RR 37 (15-53)	entfällt	entfällt	G 3384 S k.A. P k.A.	S 103 (6,1) P 138 (8,3) p 0,016 RR 27 (6-43)
CARE	< 137 mg/dl				> 137 mg/dl	
	S 1042 P 1048	S 210 (20) P 269 (26) RR 0,77 (0,64-0,92; p 0,004)	entfällt	entfällt	S 1039 P 1030	S 220 (21) P 280 (27) RR 0,76 (0,64-0,9; p 0,002)
HPS	< 116 mg/dl (<3.0 mmol/l)		>116–135 mg/dl (> 3,0 - < 3,5 mmol/l)		> 135 mg/dl (>3,5 mmol/l)	

	S 3389 P 3404	S 598 P 758 p < 0,05	S 2549 P 2514	S 484 P 646 p < 0,05	S 4331 P 4349	S 951 P 1183 p < 0,05
LIPID	< 135 mg/dl		135-173 mg/dl		> 173 mg/dl	
	S 1332 P 1305	S 163 (12) P 185 (14) RR 0,84 (0,68-1,04)	S 2336 P 2338	S 282 (12) P 376 (16) RR 0,74 (0,63-0,86)	S 844 P 859	S 112 (13) P 154 (18) RR 0,7 (0,55-0,9)
LIPS	< 132 mg/dl				> 132 mg/dl	
	S 399 P 406	S 85 (21,3) P 108 (26,6) p 0,03 RR: 0,74 (0,55-0,97)	entfällt	entfällt	S 375 P 359	S 76 (20,3) P 92 (25,6) p 0,15 RR: 0,80 (0,58-1,09)
PROSPER	< 131 mg/dl (<3,41 mmol/l)		131-159 mg/dl (3,41-4,11 mmol/l)		> 159 mg/dl (>4,11 mmol/l)	
	S 972 P 978	S 137 (14,1) P 158 (16,2) RR 0,88 (0,8-1,1)	S 956 P 1000	S 153 (16,0) P 173 (17,3) RR 0,88 (0,7-1,1)	S 963 P 935	S 118 (12,3) P 142 (15,2) RR 0,77 (0,6-0,98; p 0,69)

4S	< 170 mg/dl (< 4,39 mmol/l)	170-187 mg/dl ⁹²	187-206 mg/dl ⁹³	> 206 mg/dl (> 5,35 mmol/l)
	S 89 (17,2) P 135 (25,4)	S 112 (20,7) P 158 (29,6)	S 108 (18,4) P 153 (25,9)	S 118 (20,9) P 175 (31,1)
	RR 0,65 (0,5-0,85)	RR 0,67 (0,52-0,85)	RR 0,68 (0,53-0,87)	RR 0,64 (0,51-0,81)

Legende Tabelle 23: n: Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden; N: Personen, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist; G: Gesamtgruppe; S: Statin-Gruppe; P: Placebo-Gruppe (Angaben in Klammern stellen Prozentwerte dar). RR: relatives Risiko (obere und untere Grenze eines 95% Konfidenzintervalls)

⁹² 4,40-4,84 mmol/l

⁹³ 4,85-5,34 mmol/l

Tabelle 24: HDL-Cholesterin

Studie und Subgruppe	HDL <		HDL -		HDL >	
	n	n	n	n	n	n
AFCAPS/TextCAPS	< 34		35-39		> 40	
	G 2115	S 40 P 71	G 2347	S 41 P 68	G 2143	S 35 P 44
WOSCOPS	< 43 mg/dl				> 43 mg/dl	
	G 3291	S 108 (6,7) P 149 (9,7) RR 0,69 (0,54-0,89; p 0,0035)	entfällt	entfällt	G 3304	S 66 (4,3) P 99 (6,2) RR 0,67 (0,49-0,91; p 0,011)
CARE	< 37 mg/dl				> 37 mg/dl	
	S1033 P 1025	S 236 (23) P 290 (28) RR 0,79 (0,67-0,94; p 0,008)	entfällt	entfällt	S 1048 P 105	S 194 (19) P 259 (25) RR 0,73 (0,61-0,88; p < 0,001)
HPS	< 35 mg/dl (<0,9 mmol/l)		>35-42 mg/dl (> 0,9 - < 1,1 mmol/l)		> 42 mg/dl (> 1,1 mmol/l)	
	S 3617 P 3559	S 818 (22,6) P 1064 (29,9)	S 2795 P 2871	S 560 (20,0) P 720 (25,1)	S 3857 P 3837	S 655 (17) P 801 (20,9)

	p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05	
LIPID	< 39 mg/dl				> 39 mg/dl	
	S 2890 P 2831	S 388 (13) P 487 (17) RR 0,76 (0,66-0,87)	entfällt	entfällt	S 1622 P 1671	S 169 (10) P 228 (14) RR 0,75 (0,62-0,92)
LIPS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PROSPER	< 43 mg/dl (<1,11 mmol/l)		43-53 mg/dl (1,11-1,37 mmol/l)		> 53 mg/dl (>1,37 mmol/l)	
	S 1016 P 1035	S 132 (13) P 200 (19,3) RR 0,64 (0,52-0,80; p 0,0069)	S 926 P 925	S 155 (16,7) P 162 (17,5) RR 0,93 (0,75-1,16)	S 949 P 953	S 121 (12,8) P 111 (11,6) RR 1,09 (0,84-1,41)
4S	< 38 mg/dl (< 0,99 mmol/l)		38-44 mg/dl (1,00-1,14 mmol/l)	45-52 mg/dl (1,15-1,34 mmol/l)	> 52 mg/dl (> 1,35 mmol/l)	
		S 121 (22,5) P 177 (32,1) RR 0,71 (0,54-0,93)	S 110 (20,4) P 143 (28) RR 0,71 (0,55-0,91)	S 97 (16,6) P 154 (27,4) RR 0,57 (0,44-0,74)		S 96 (17,7) P 144 (24,4) RR 0,7 (0,54-,9)

Legende Tabelle 24: n: Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden; N: Personen, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist; G: Gesamtgruppe; S: Statin-Gruppe; P: Placebo-Gruppe (Angaben in Klammern stellen Prozentwerte dar). RR: relatives Risiko (obere und untere Grenze eines 95% Konfidenzintervalls)

4.4.4.10 Langzeitergebnisse zur Statintherapie

Die in Tabelle 25 aufgeführten Arbeiten stellen Follow-up Berichte von eingeschlossenen RCTs dar. Die Daten beziehen sich auf die Studien LIPID und 4S. Fokus der Arbeiten ist sowohl die kardiovaskuläre Ereignisrate als auch die Sicherheit der Statine in Zeiträumen über 6 Jahren. Hervorgehoben werden muss an dieser Stelle, dass aufgrund methodischer und ethischer Überlegungen die RCTs nach dem Erreichen des Endpunktes entblindet wurden. Darüber hinaus wurde die Placebo-Gruppe aufgelöst und zu einem relevanten Anteil mit einem Statin versorgt. Somit basieren die Follow-up Daten nicht auf einem kontrollierten Studiendesign, sondern stellen im Rahmen der „Open-Label“-Phase eine Beobachtungsstudie dar. Es handelt sich somit bei den Studien nicht um RCTs.

Tabelle 25: Langzeitergebnisse zur Statintherapie

Nr.	Publikation
1.	Pedersen et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. <i>Am J Cardiol</i> 2000;86:257-63
2.	Simes et al. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. <i>Lancet</i> 2002;59:1379-87
3.	Strandberg et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). <i>Lancet</i> 2004;364:771-7

Pedersen et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000;86:257-63

Zielsetzung des Berichts

Ziel der Studie ist die Analyse von Langzeiteffekten von Simvastatin auf die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen sowie das Auftreten von Krebserkrankungen im Rahmen der 4S-Studie.

Methodik

In die 4S-Studie wurden 4444 Personen eingeschlossen und gleichmäßig in die Statin- und Placebo-Gruppe randomisiert. Das Follow-up im Rahmen von 4S betrug 5-6 Jahre. Nach Abschluss der Follow-up wurde die Studie entblindet und allen Patienten die Gabe von Simvastatin angeboten („Open-Label“ Phase).

Ergebnisse

Die „Open-Label“ Phase hatte eine Dauer von zwei Jahren, wodurch die Zeitdauer der Beobachtung auf bis zu 8 Jahren erweitert werden konnte (Mittlere Nachbeobachtungszeit: 7,4 Jahre (Median)). Nach der Entblindung der Studie wurde von den meisten Teilnehmern sowohl in der Placebo- als auch der Verum-Gruppe Simvastatin eingenommen. In Verbindung mit den Ereignissen während des RCTs traten über den Zeitraum von 8 Jahren insgesamt 256 Todesfälle in der Verum-Gruppe und 353 Todesfälle in der Placebo-Gruppe auf (RR 0,7; 95% CI 0,6-0,82; $p = 0,00002$). Signifikante Unterschiede hinsichtlich krebserkrankter Todesfälle konnten nicht nachgewiesen werden (Simvastatin-Gruppe: 68; Placebo-Gruppe: 52; $p=0,087$).

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren schlussfolgern aus den vorliegenden Ergebnissen der „Open-Label“ Phase in Verbindung mit den Daten des RCTs, dass die Behandlung mit Simvastatin in einem Zeitraum von bis zu 8 Jahren sicher ist und einen bleibenden medizinischen Vorteil bietet.

Simes et al. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. Lancet 2002;59:1379-87

Zielsetzung des Berichts

Die Autoren beabsichtigen mit ihrer Arbeit eine Analyse von Langzeiteffekten von Pravastatin auf die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen sowie auf die Nebenwirkungsrate der Substanz im Rahmen der LIPID-Studie.

Methodik

In die LIPID-Studie wurden 9014 Personen eingeschlossen und in die Statin- und Placebo-Gruppe randomisiert. Das Follow-up im Rahmen des RCTs betrug 6 Jahre. Nach Abschluss der Follow-up Periode wurde die Studie entblindet und allen Patienten die Gabe von Pravastatin angeboten („Open-Label“ Phase). Entsprechend den Einschlusskriterien von LIPID wurden ausschließlich Personen mit bekanntem kardiovaskulärem Ereignis beobachtet.

Ergebnisse

In der „Open-Label“ Phase von zwei Jahren wurde von 86% der ehemaligen Placebo-Gruppe sowie von 88% der ehemaligen Verum-Gruppe die Substanz Pravastatin eingenommen. Kardiovaskuläre Ereignisse in Form von Tod aufgrund eines

kardiovaskulären Ereignisses sowie nicht-letaler Myokardinfarkt traten 176 in der ehemaligen Verum-Gruppe und 196 in der ehemaligen Placebo-Gruppe auf ($p=0,08$). Signifikant geringer war die Anzahl von Todesfällen insgesamt (219 vs. 255; $p=0,029$) sowie von Todesfällen aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses (108 vs. 137; $p=0,026$) im Nachbeobachtungszeitraum in der ehemaligen Verum-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der im Rahmen der LIPID-Studie analysierten Nebenwirkungen lagen nicht vor.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren interpretieren die Ergebnisse der Studien in der Form, dass ein Nachweis für eine Überlegenheit der Therapie mit Pravastatin im Vergleich zu Placebo auch im Rahmen einer Langzeitcholesterinsenkung mit dieser Substanz besteht. Darüber hinaus zeigt sich nach Ansicht der Autoren die Bedeutung für eine Langzeitbehandlung einer Hypercholesterinämie für annähernd alle Personen mit bekanntem kardiovaskulärem Ereignis.

Strandberg et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 2004;364:771-7

Zielsetzung des Berichts

Die Autoren präsentieren mit der Arbeit eine Analyse von Langzeiteffekten von Simvastatin hinsichtlich der Inzidenz von Krebserkrankungen. Die Arbeit basiert auf der 4S-Studie.

Methodik

In die 4S-Studie wurden 4444 Personen eingeschlossen. Das Follow-up im Rahmen des RCTs betrug 5-6 Jahre. Nach Abschluss der Follow-up Periode wurde die Studie entblindet und allen Patienten die Gabe von Simvastatin angeboten, was von der überwiegenden Anzahl der Teilnehmer beider Gruppen in Anspruch genommen wurde.

Ergebnisse

Die sich anschließende „Open-Label“ Phase umfasste einen Zeitraum von 5 Jahren, so dass in Verbindung mit dem RCT ein Zeitraum von 10,4 Jahren (Range 9,9 bis 11,3) in die Analyse einbezogen werden konnte. Die Daten in der „Open-Label“ Phase basieren auf den Angaben der einzelnen nationalen Melderegister.

Im Zeitraum von im Mittel 10,4 Jahren wurden 227 neue Krebserkrankungen in der Statin-Gruppe im Vergleich zu 248 in der Placebo-Gruppe diagnostiziert (RR 0,88; 95% CI 0,73-1,05; $p=0,15$). An Krebstodesfällen traten 85 in der Statin-Gruppe und 100 in der Placebo-Gruppe auf (RR 0,81; 95% CI: 0,6-1,08; $p=0,14$).

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Autoren interpretieren die Ergebnisse der Studien in der Form, dass eine Behandlung über einen Zeitraum von 10 Jahren zu keiner erhöhten Rate an Todesfällen aufgrund einer Krebserkrankung sowie zu keiner erhöhten Inzidenzrate für Krebserkrankungen führt.

4.5 Diskussion

4.5.1 Diskussion der Methodik

4.5.1.1 Mögliche Verzerrungen durch die Literaturrecherche

Durch eine sensitive Schlagwortkombination, die Nutzung von elektronischen Datenbanken und Internetrecherchen bei Internetsites sowie die Angaben von Fachgesellschaften wurde versucht, sowohl für die Metaanalyse als auch für die qualitative Informationssynthese möglichst alle den Einschlusskriterien entsprechenden Studien zu identifizieren. Eingeschlossen wurden ausschließlich in Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren publizierte Literaturstellen. Das Peer-Review-Verfahren durch die Fachzeitschriften stellt ein wichtiges Instrument zur Aufdeckung von Fehlern dar und erhöht die Qualität und Sicherheit der verwendeten Angaben.

Speziell für die Metaanalyse stellt sich die Frage, ob durch ein mögliches Publication bias eine Effektüberschätzung der Wirksamkeit von Statinen gegenüber Placebogabe erfolgt sein könnte. Ein Publications-Bias besteht, wenn Studien mit kleiner Stichprobengröße, die keinen statistisch signifikanten Effekt aufweisen konnten, nicht publiziert wurden. Einen Hinweis auf ein mögliches Publikations-Bias können Funnelplots geben.

Die Funnelplots zu den analysierten Parametern MACE, Gesamtmortalität, Tod anderer Ursache als auch Schlaganfällen (vgl. jeweils letzter Teil in den Abb. 6 bis 9) weisen bei den kleineren Studien keine größeren Abweichungen der Effektschätzer und insbesondere auch keine Häufung besonders großer Effekte und das Fehlen negativer Effekte auf, wie dies typisch für Funnelplots wäre, die ein Publikations-Bias zugunsten kleiner Studien mit großen Effekten anzeigen. Eine Überschätzung des Behandlungseffektes in der Metaanalyse aufgrund einer überproportionalen Einbeziehung von kleinen Studien mit großen Behandlungseffekten ist damit nicht wahrscheinlich. Dies könnte darin begründet liegen, dass durch die a priori definierten Einschlusskriterien für die quantitative Informationssynthese ausschließlich Studien mit einer hohen Qualität und entsprechenden Größe Berücksichtigung finden und bei großen, qualitativ hochwertigen Studien, die Gefahr der Nichtpublikation von Ergebnissen mit negativen Effekten geringer ist.

4.5.1.2 Faktoren, die unter Umständen das Ergebnis beeinflussen, aber nicht oder nur zum Teil berücksichtigt wurden

Eine Reihe von Faktoren bei der Intervention, die prinzipiell Einfluss auf die erhobenen Endpunkte haben können und eventuell die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen RCT und den Beobachtungsstudien beeinflussen, konnte nicht

berücksichtigt werden. So ist bekannt, dass regionale Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse existieren. Insbesondere Schottland, eine Region, in der mit WOSCOPS eine der ersten Studien zur Primärprävention von Statinen durchgeführt wurde, weist eine erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu anderen Regionen westlicher Industriestaaten auf. Ursachen für regionale Unterschiede können im Wesentlichen nur vermutet werden. Anzunehmen sind sowohl Einflüsse des Lebensstils inklusive der Ernährung als auch genetische Faktoren. Beide Bereiche lassen sich gar nicht oder nur unvollständig erfassen. Darüber hinaus liegen Unterschiede in der Komedikation vor. Die Unterschiede in der Komedikation gehen einher mit den Einschlusskriterien und variieren somit nicht nur zwischen den Studien zur Primär- und Sekundärprävention sondern auch innerhalb der Gruppe der Studien zur Sekundärprävention. Die Veränderungen in der Komedikation konnten zwar aufgeführt, aber hinsichtlich ihrer Auswirkungen nicht rechnerisch berücksichtigt werden.

Auffällig ist in diesem Zusammenhang eine differierende Heterogenität zwischen den einzelnen Endpunkten. Während bei MACE, trotz unterschiedlicher Definitionen und Nachweismethoden zwischen den einzelnen Studien zum Myokardinfarkt, kein Hinweis auf eine erhöhte Heterogenität besteht, sind insbesondere bei der Auswertung zur Gesamtmortalität als auch bei den Ereignissen „Tod aufgrund anderer Ursache“ und Schlaganfall Hinweise für eine erhöhte Heterogenität vorhanden. Bei der Auswertung zu dem Ereignis „Tod aufgrund anderer Ursache“ beschränkt sich die erhöhte Heterogenität auf die Primärprävention, beim Ereignis Schlaganfall hingegen auf die Sekundärprävention.

Als Ursache für die Heterogenität können sowohl der zwischen den Studien variierende Beobachtungszeitraum, als auch die nicht homogene Probandenpopulation angenommen werden. Hinsichtlich der erhöhten Heterogenität wurden die statistischen Methoden angepasst und zusätzlich zum „fixed effects model“ auch eine „random effects model“ Berechnung vorgenommen.

Darüber hinaus wurde die erhöhte Heterogenität durch eine Sensitivitätsanalyse analysiert. Die Differenzierung nach der Dauer des Follow-ups (< 4 Jahre bzw. > 4 Jahre) ging mit einer Reduktion der Heterogenität einher (Abbildung 11, Abbildung 12).

Review: Statintherapie
 Comparison: 02 Gesamtmortalität
 Outcome: 03 Sensitivitätsanalyse

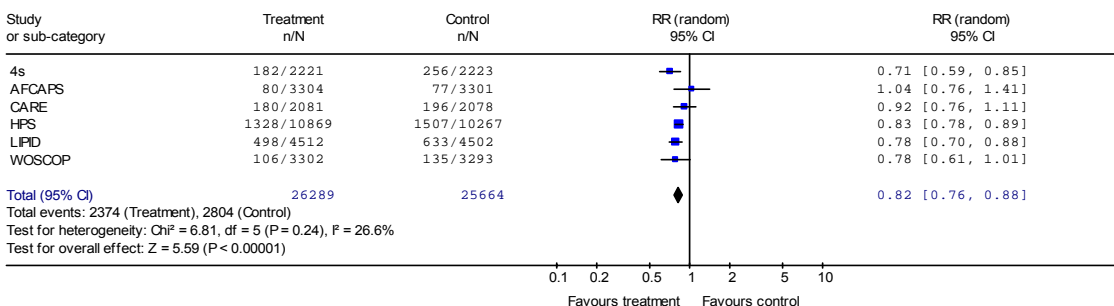


Abbildung 11: Metaanalyse zur Gesamtmortalität (Follow-up Zeitraum > 4 Jahre)

Review : Statintherapie
 Comparison: 02 Gesamtmortalität
 Outcome: 03 Sensitivitätsanalyse

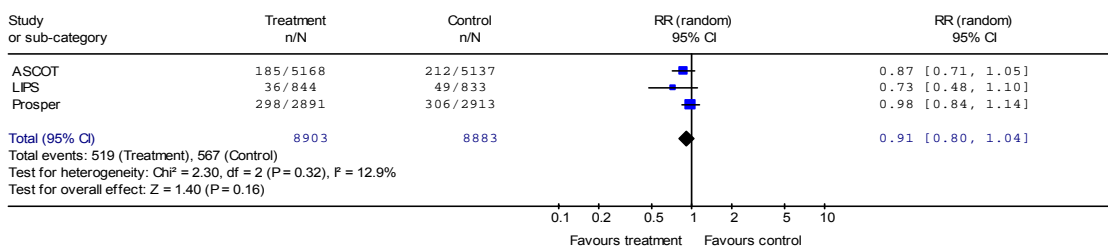


Abbildung 12: Metaanalyse zur Gesamtmortalität (Follow-up Zeitraum < 4 Jahre)

4.5.1.3 Zuordnung von Studien in Primär- und Sekundärprävention

Die mittels Literaturrecherche identifizierten Literaturstellen beinhalten sowohl Studien zur Primär- als auch zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Differenzieren lassen sich die Studien zusätzlich hinsichtlich der untersuchten Statine und des eingeschlossenen Patientenkollektivs. Einzig die ASCOT-LLA Studie stellt aufgrund ihres eingeschlossenen Patientenkollektivs eine Sonderform im Rahmen der Sekundärpräventionsstudie dar und bedarf daher einer genaueren Beobachtung hinsichtlich der Zuordnung. Entsprechend den publizierten Angaben werden in das Studiendesign der ASCOT-LLA Studie insbesondere Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen. Aufgrund des für den Einschluss erforderlichen Risikoprofils muss bei der überwiegenden Anzahl von Teilnehmer der ASCOT-LLA Studie jedoch ein „CHD risk äquivalent“ angenommen werden. Hierzu zählten im Rahmen der ASCOT-LLA Studie insbesondere das Vorliegen eines Diabetes mellitus, das Vorhandensein von mehr als zwei kardiovaskulären Risikofaktoren sowie eine anamnestisch bekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit. Dies macht eine Zuordnung der ASCOT-LLA Studie zur Sekundärprävention erforderlich.⁹⁴

⁹⁴ 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? *Circulation*. 2002 Jan 15;105:136-9

4.5.2 Diskussion der Ergebnisse

4.5.2.1 Sicherheit

In der Bewertung des Einsatzbereiches von Medikamenten kommt dem Nebenwirkungspotential eine besondere Bedeutung zu. Das Nebenwirkungspotential von Statinen kann insgesamt als gering eingestuft werden. Schwerwiegende Komplikationen in Form von Lebertoxizität oder Rhabdomyolysen werden nur mit sehr geringer Inzidenz unter Einsatz von Statinen beobachtet. So konnte für die Statinpräparate Pravastatin, Lovastatin und Simvastatin mittels Metaanalyse kein signifikanter Unterschied in einer vorherigen Metaanalyse von De Denus und Mitarbeitern nachgewiesen werden. Einzig eine signifikant erhöhte Rate an Leberfunktionsstörungen gegenüber Placebo bestand für Fluvastatin. Hierzu muss jedoch angemerkt werden, dass für dieses Statin nur zwei Studien in die quantitative Informationssynthese eingeschlossen werden konnten und die Rate der Leberfunktionsstörungen in der Placebo-Gruppe deutlich geringer angegeben wurde als in den anderen Studien. Die Rate an Patienten mit Leberfunktionsstörungen in den Verum-Gruppen war hingegen zwischen den einzelnen Statinpräparaten vergleichbar (Fluvastatin 1,13% vs. Pravastatin, Lovastatin, Simvastatin im Mittel 1,14%).

Das geringe Auftreten der wohl gefürchteten Nebenwirkung der Statine, der Rhabdomyolyse, wird neben den identifizierten und eingeschlossenen Studien auch durch die Analyse von Ballantynes und Mitarbeitern bestätigt.⁹⁵ Insgesamt wurden demnach in den Vereinigten Staaten 73 tödliche Rhabdomyolysen in Verbindung mit Statinverordnungen dokumentiert. Die Häufigkeit von tödlichen Rhabdomyolysen betrug im Mittel auf eine Million Verordnungen 0,15. Für Fluvastatin wurden in dieser Untersuchung keine tödlichen Rhabdomyolysen dokumentiert.

Neben der Lebertoxizität und der Häufigkeit von Rhabdomyolysen wurden Statine auch hinsichtlich ihres Einflusses auf nicht krankheitsbedingte Todesfälle, einschließlich Selbsttötung und Unfall, untersucht. Dabei konnte keine signifikant erhöhte Rate an nicht krankheitsbedingten Todesfällen in der Statin-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe ermittelt werden.⁹⁶

Signifikante Unterschiede hinsichtlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse wie Rhabdomyolysen, Todesfälle aufgrund eines Krebsleidens sowie Todesfälle aufgrund von Trauma oder Suizid konnten in der durchgeführten quantitativen Informations-

⁹⁵ Ballantyne et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:553-64.

⁹⁶ Muldoon et al. Cholesterol reduction and non-illness mortality: Metaanalysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2001;322:11-15

analyse nicht identifiziert werden. In keiner der drei Gruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Statin-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

Besonderes Augenmerk sollte neben den tödlichen und lebensbedrohlichen Ereignissen auch den Laborveränderungen unter Therapie gelten. Hier gibt es biologische begründete Argumente, dass Statinpräparate durch ihre Wirkung auf die HMG-CoA Reduktase zu einem Anstieg insbesondere der Transaminasen und der Kreatininkinasen führen können, die ihrerseits als erste Anzeichen für Veränderungen im Stoffwechsel der Leber (Leberzirrhose, NASH) bzw. der Muskelzellen (Rhabdomyolyse) angesehen werden.

Für die Transaminasen zeigte die Metaanalyse ein RR von 1,08 (95% CI: 0,93-1,26) und somit eine nur geringe, nicht signifikante Abweichung von 1. Hinsichtlich der Kreatininkinase ergab die Metaanalyse im „Random-Effects-Model“ ein RR von 1,43 (95% CI; 0,84-2,43). Dieser Effekt war nicht statistisch signifikant. Es fällt jedoch auf, dass nahezu alle Studien eine erhöhte Rate von erhöhten Kreatininkonzentrationen aufweisen. Einzig bei AFCAPS/TextCAPS und LIPS ist der Wert zwischen der Statin-Gruppe und der Placebo-Gruppe ausgeglichen oder sogar in der Statin-Gruppe geringer.

Insbesondere mit den oben aufgeführten Nebenwirkungen ist darauf hinzuweisen, dass noch keine Evidenz aus RCT vorliegt, ob über die derzeit verfügbaren Ergebnisse von maximal 6 Jahren hinaus, zusätzliche Risiken durch eine langfristige Statin-Therapie im Vergleich zur Placebogabe auftreten.

Die analysierten Daten ergeben keinerlei eindeutige Hinweise auf Unterschiede in der Sicherheit zwischen den in dieser Analyse eingeschlossenen verschiedenen Statinen. Subanalysen, wie im Anhang in Tabelle 65 aufgeführt, weisen jedoch daraufhin, dass bei Risikopatienten, unter anderem nach Nierentransplantation, insbesondere Statinpräparate mit einem alternativen Abbauweg eine gute Verträglichkeit aufweisen.⁹⁷

4.5.2.2 Wirksamkeit

Unabhängig vom Einsatz in der Primär- und Sekundärprävention und dem eingeschlossenen Patientenkollektiv konnte in allen Studien, die in die quantitative Informationssynthese eingeschlossen wurden, eine deutliche Senkung der Konzentration des LDL-Cholesterins in der Statin-Gruppe registriert werden. Darüber hinaus wiesen eine Reihe der eingeschlossenen RCTs einen – wenn auch geringeren – Anstieg der Konzentration des HDL-Cholesterins und eine Abnahme der Konzentration der Serumtriglyceride auf. Ein signifikanter Anstieg des HDL konnte mittels AFCAPS/TextCAPS für Lovastatin und mittels CARE für Pravastatin gezeigt

⁹⁷ siehe ALERT – Studie (Jardine et al. 2004, Holdaas et al. 2003)

werden. Bezüglich der Triglyceride konnte in AFCAPS/TexCAPS und CARE ebenfalls ein signifikanter Abfall der Konzentration beobachtet werden. Sowohl für HDL-Cholesterin als auch für Triglyceride wurde trotz zum Teil vorhandener Unterschiede bei der Mehrzahl der eingeschlossenen RCTs auf die Angabe von p-Werten bzw. Konfidenzintervallen verzichtet.

Einhergehend mit diesen Veränderungen im Lipidprofil konnte bei allen identifizierten und eingeschlossenen Studien eine statistisch signifikante Abnahme der im Vorfeld als Patienten-nah bezeichneten, in jeder Studie unterschiedlich definierten Outcomeparameter (MACE) beobachtet werden. Unterschiede ergaben sich hingegen beim Vergleich standardisierter Outcomeparameter zwischen den einzelnen Studien. Als standardisierte Outcomeparameter, die in nahezu allen Studien Berücksichtigung fanden, konnten neben dem kombinierten Endpunkt aus Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache und dem Auftreten nicht letaler Myokardinfarkte auch die Gesamtmortalität sowie der Tod nicht kardiovaskulärer Ursache und das Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen identifiziert werden.

Bezüglich des standardisierten Outcomeparameters zur kardiovaskulären Ereignisrate (MACE) bestehend aus Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache und dem Auftreten nicht letaler Myokardinfarkte konnte bei nahezu allen Studien eine statistisch signifikant geringere Rate in der Statin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ermittelt werden. Dieses annähernd einheitliche Ergebnis ist umso bemerkenswerter, aufgrund der zum Teil deutlichen Unterschiede in den Einschlusskriterien, den Lipidwerten unter Ausgangsbedingungen sowie vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankungen.

Herausgehoben werden muss in diesem Zusammenhang einzig die LIPS Studie. Bei LIPS war die Reduktion in der Anzahl standardisierter kardiovaskulärer Ereignisse mit 31% (RR: 0,69) in der Statin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe größer als die durchschnittliche Reduktion über alle eingeschlossenen RCTs mit 26% (RR: 0,74). Trotz der überdurchschnittlichen Reduktion in dem Auftreten standardisierter kardiovaskulärer Ereignisse durch den Einsatz von Fluvastatin war der Unterschied zwischen der Statin-Gruppe und der Placebo-Gruppe in LIPS nicht signifikant. Basierend auf der mittleren Ereignisreduktion durch Fluvastatin und dem deutlich größeren CI – Intervall im Vergleich zu den übrigen Studien erscheint als Grund für das Nichterreichen des Signifikanzniveaus von 0,05 eine zu geringe Teilnehmeranzahl am wahrscheinlichsten.

Im Gegensatz zum standardisierten Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse, konnte die Gesamtmortalität in der Mehrzahl der Studien durch den Einsatz eines Statinpräparates nicht signifikant reduziert werden. Dieses gilt für die beiden eingeschlossenen Primärpräventionsstudien WOSCOPS und AFCAPS/TexCAPS als auch für die Sekundärpräventionsstudien ASCOT, CARE, LIPS und PROSPER. Im Gegensatz dazu konnte bei der Teilnehmer-starken HPS als auch bei LIPID und 4s eine signifikante Reduktion hinsichtlich des Outcomeparameters Gesamtmortalität nachgewiesen werden.

Bezüglich des Einflusses auf die Gesamtmortalität ergibt sich für Fluvastatin unter Berücksichtigung gepoolter Daten ein verändertes Bild. So konnte von Ballantyne und Mitarbeitern mittels Metaanalyse der vier Studien LIPS, LiSA, FLARE und LCAS gezeigt werden, dass Fluvastatin neben dem Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache auch einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtmortalität besitzt (RR, 0.65; 95% CI, 0.45-0.94).⁹⁸

Als einheitlich muss hingegen das Ergebnis der eingeschlossenen Studien hinsichtlich des Outcomeparameters Tod nicht kardiovaskulärer Ursache beurteilt werden. Bei allen in die quantitative Informationssynthese eingeschlossenen Studien fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl von Todesfällen nicht kardiovaskulärer Ursache zwischen der Statin-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

In der Mehrzahl der eingeschlossenen Studien wurde neben kardialen Parametern auch der Outcomeparameter Schlaganfall mit in das Studiendesign integriert. Nicht zuletzt aufgrund der im Vergleich zu kardialen Outcomeparametern deutlich geringeren Inzidenz von Schlaganfällen zeigte sich bei den Studien zur Primärprävention kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Statin-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Die Ergebnisse zur Reduktion der Schlaganfallshäufigkeit in der Sekundärpräventionsgruppe sind hingegen heterogen. Während ASCOT, CARE als auch HPS eine signifikant geringere Anzahl von Schlaganfällen in der Statin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe berichten, ist bei LIPID, Prosper und 4S einzig ein Trend zu einer geringen Schlaganfallhäufigkeit zu verzeichnen. In der quantitativen Informationssynthese zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt für die Reduktion der Schlaganfallrate durch den Einsatz von Statinpräparaten.⁹⁹

Trotz der eindeutigen Effekte der Statine auf die Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate bestehen kontroverse Ansichten sowohl hinsichtlich des Patientenkollektivs, das mittels Statin-Therapie behandelt werden soll, als auch hinsichtlich des Ausmaßes, in dem die Konzentration des Serumcholesterins gesenkt werden soll. Grund hierfür sind Überlegungen, dass der positive Effekt der Statin-Therapie mit sinkender Konzentration des Serumcholesterins in der Ausgangssituation vor einem möglichen Therapiebeginn abnimmt.¹⁰⁰ Demnach liegt die Schlussfolgerung nahe, dass insbesondere Patienten mit einem deutlich erhöhten Serumcholesterin unter Ausgangsbedingungen profitieren. Diesem Patientenkollektiv müsste dementsprechend eine Therapie mit einem Statinpräparat bevorzugt ermöglicht werden.

⁹⁸ Ballantyne, C. M. et al. Fluvastatin reduces cardiac mortality in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc-Drugs-Ther* 2004;18:67-75

⁹⁹ Bezüglich des Effektes von Fluvastatin auf die Schlaganfallrate lassen sich aus der eingeschlossenen Studie LIPS keine relevanten Daten entnehmen.

¹⁰⁰ Sacks et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000;102:1893-900

Im Gegensatz zu dieser Annahme konnte in den eingeschlossenen Studien kein signifikanter Unterschied in der Reduktion des relativen Risikos bei unterschiedlichen Ausgangskonzentrationen des Serumcholesterins nachgewiesen werden. Vielmehr ist die Reduktion des relativen Risikos in den Gruppen mit unterschiedlichen Serumcholesterinkonzentrationen in der Ausgangssituation vergleichbar. Der Grund hierfür mag darin liegen, dass das absolute Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen neben den Lipidwerten durch eine Reihe weiterer Risikofaktoren bedingt wird. Die Reduktion des absoluten Risikos und die NNT/a sind daher nur im begrenzten Maße von den Cholesterinkonzentrationen vor Beginn einer Statin-Therapie abhängig. Insbesondere Patienten mit einer vorbestehenden koronaren Herzerkrankung profitieren von einer Statin-Therapie unabhängig von den Ausgangskonzentrationen des Serumcholesterins. Umgekehrt fand sich nur ein geringer positiver Effekt der Statine bei Patienten mit erhöhten Cholesterinkonzentrationen unter Ausgangsbedingungen ohne weitere Risikofaktoren oder Hinweise auf eine koronare Herzkrankheit.

4.5.3 Forschungsbedarf

Die in die quantitative Informationsanalyse eingeschlossenen Publikationen analysieren den Einfluss eines Statins auf die kardiovaskuläre Ereignisrate. Dabei wird in nahezu allen Fällen eine a priori definierte Dosierung als unabhängige Variable verwendet. Die Veränderungen auf die Konzentration der unterschiedlichen Cholesterine, aber insbesondere von LDL-Cholesterin, stellen primär einen zu dokumentierenden, abhängigen Ergebnisparameter dar. Um die Bedeutung von Statinen zur Therapie der Hypercholesterinämie zu erfassen, sind jedoch weitere randomisierte Studien erforderlich, die den Zielwert eines oder mehrerer Cholesterine – eingestellt über ein Statinpräparat - als unabhängige Variable aufweisen.

Statine sind Substanzen die über einen Zeitraum von mehreren Jahren bis Jahrzehnten eingenommen werden müssen. Diesbezüglich fehlen zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität der Substanzen randomisierte klinische Studien über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren.

Forschungsbedarf besteht darüber hinaus hinsichtlich randomisierter klinischer Studien zum Vergleich von Statinen mit Placebo zu weiteren Indikationen in Subgruppen über die bestehenden Studien zum metabolischen Syndrom, eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Nierentransplantation und Diabetes mellitus hinaus.

Lebensqualitätsdaten, insbesondere im Zusammenhang mit dem Auftreten oder Nichtauftreten von Nebenwirkungen einschließlich Myalgien, sollten differenziert mit krankheitsspezifischen und generischen Messinstrumenten erhoben werden, um den Nutzen des wesentlichen Effekts von Statinen für den Patienten besser abschätzen zu können.

4.5.4 Schlussfolgerungen

Die Statin-Therapie ist klinisch effektiv: Sie reduziert die Inzidenz des kombinierten klinischen Endpunktes (MACE) aus Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache und das Auftreten nicht letaler Myokardinfarkte nach drei bis sechs Jahren um ca. 30%. Diese Reduktion von koronaren und kardiovaskulären Ereignissen (MACE) trifft sowohl für die Primär- als auch die Sekundärprävention zu.

Im Rahmen der Sekundärprävention bestand eine Reduktion der Ereignisrate für die Gesamtmortalität um ca. 15% und für die Schlaganfallsrate um ca. 20% in der Statin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Für beide Gruppen bestand im Rahmen der Primärprävention kein signifikanter Unterschied.

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der Reduktion des relativen Risikos bei unterschiedlichen Ausgangskonzentrationen von Serumcholesterin konnte nicht nachgewiesen werden.

Im Follow-up-Zeitraum von bis zu sechs Jahren zeigte sich in der Statin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe kein signifikanter Unterschied für die Ereignisse Rhabdomyolyse, Tod aufgrund eines Krebsleidens sowie Tod aufgrund von Trauma oder Suizid.

Ein kontinuierlicher Review des Forschungsstandes in höchstens fünfjährigem Abstand ist erforderlich.

5 Ökonomische Evaluation

A. Neumann, T. Neumann, F. Hessel, V. Klauss, J. Wasem, P. Schnell-Inderst

5.1 Forschungsfragen zur ökonomischen Effektivität und gesundheitsökonomischer Evaluationsrahmen

Ziel der ökonomischen Evaluation ist es, die ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes von Statinen in der Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie anhand der derzeit verfügbaren Evidenz zu beurteilen.

Hierzu sollen insbesondere folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis des Einsatzes von Statinen in der Primär- und Sekundärprävention im Vergleich zu Placebo?

Darüber hinaus sollen Antworten generiert werden zu:

2. Wie ist das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis des Einsatzes von Fluvastatin im Verhältnis zu anderen Statinen?
3. Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem zu beurteilen?

5.1.1 Gesundheitsökonomischer Evaluationstyp

Bei einer Kosten-Effektivitäts-Analyse werden die inkrementellen Kosten (Differenz zwischen den Kosten der zu vergleichenden Technologien), der inkrementellen medizinischen Effektivität (Differenz zwischen den klinischen Effektparametern) in einer Kosten-Effektivitäts-Relation gegenübergestellt. Zur Vergleichbarkeit der Kosten-Effektivität mit anderen medizinischen Interventionen, die für eine Allokation der Ressourcen im Gesundheitssystem relevant ist, ist ein allgemein vergleichbarer Effektparameter wünschenswert. Ein generell vergleichbarer Effektparameter in der Medizin ist die Mortalität. Bei der vorliegenden Fragestellung zeigten bisherige Studienergebnisse, dass die Therapie mit Statinen die kardiovaskuläre Mortalität sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention bei dem den Studien zugrunde liegenden Zeithorizont senkt. Darüber hinaus erscheint die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und die damit verbundene Vermeidung von Kosten relevant. Als geeignetes medizinisches Effektmaß erscheinen hierbei die gewonnenen Lebensjahre, ein Parameter, der im Rahmen einer Kosten-Effektivitäts-Analyse eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Technologien ermöglicht.

Ein weiteres geeignetes Effektmaß, das Mortalitäts- und Lebensqualitätsaspekte vereint und gleichzeitig mit anderen Gesundheitsinterventionen vergleichbar ist, stellt die Verwendung von qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALY) dar. Hierbei werden Gesundheitszustände (z. B. ein Zustand nach einem Herzinfarkt) gegenüber einem Zustand vollkommener Gesundheit auf einer Skala zwischen 0 (Tod) und 1 (vollkommene Gesundheit) mit Nutzwerten versehen (Böhmer & Kohlmann, 2000, Wasem & Siebert, 1999). So wird im folgenden hypothetischen Rechenbeispiel dem Zeitraum von drei Jahren, der im Zustand von asymptomatischer KHK verbracht wird, der Nutzwert $0,80 \times 3$ zugeordnet. Wird des Weiteren angenommen, dass der Patient durch einen Herzinfarkt bereits nach einem Jahr verstirbt, so ergibt sich ein Nutzwertunterschied von $0,80 \times 2$ für dieses Ereignis. Gesundheitsökonomische Evaluationen, bei welchen den klinischen Effektmaßen Nutzwerte zugewiesen werden, werden als Kosten-Nutzwert-Analysen bezeichnet.

5.1.2 Perspektive und Zeithorizont

Die Evaluation wird aus gesellschaftlicher Perspektive durchgeführt, was bedeutet, dass alle Kosten und Nutzenkomponenten unabhängig davon, wer sie trägt, berücksichtigt werden. Da es sich bei der KHK um eine chronische Erkrankung handelt, erscheint ein lebenslanger Zeithorizont adäquat. Da die in den Studien erhobenen Daten meist einen deutlich eingeschränkten Zeithorizont aufweisen, muss für den Review der Zeithorizont der Datenlage angepasst werden. Der darüber hinausgehende Zeitraum bleibt einer Modellierung vorbehalten. Im Kontext dieses HTA wurden Publikationen mit Modellierungen identifiziert; eine eigenständige Modellierung konnte allerdings nicht geleistet werden.

5.1.3 Ergebnisparameter

Als krankheitsspezifisches Effektmaß für die klinische Wirksamkeit werden für den Vergleich der Statine gegen Placebo die gewonnenen Lebensjahre verwendet. Wenn möglich sollen als Ergebnisparameter für den Vergleich QALYs verwendet werden. Falls das QALY-Konzept in den Studien keine Verwendung findet, wird ein Vergleich anhand klinischer Effektivitätsparameter angestrebt.

Tabelle 26: Kostenkomponenten im Vergleich zwischen Statin-Therapie und Placebo

direkte medizinische Kosten
Medikamentenkosten
Therapie-Monitoring
Behandlung von Nebenwirkungen der Therapie
Kosten der Diagnostik und Therapie bei eingetretenem kardiovaskulärem Ereignis
direkte nichtmedizinische Kosten
Transport- oder Reisekosten (im Zusammenhang mit Ereignissen)
indirekte Kosten (Einkommensverluste durch Produktionsausfall)
durch Arbeitsunfähigkeitstage aufgrund eines eingetretenen kardiovaskulären Ereignisses durch teilweise oder vollständige Erwerbsminderung aufgrund eines eingetretenen Ereignisses

5.2 Methodik

5.2.1 Datenquellen und Recherchen

Zur Identifizierung von gesundheitsökonomisch relevanten Publikationen werden medizinische und ökonomische Literaturdatenbanken mit geeigneten Suchstrategien durchsucht und die Ergebnisse dokumentiert sowie Publikationslisten von HTA-Organisationen genutzt (siehe Methodik zur Evaluation der medizinischen Wirksamkeit). Außerdem werden die Referenzlisten der eingeschlossenen Artikel auf weitere geeignete Literaturstellen durchsucht.

5.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien und Informationsselektion

5.2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Bewertung der ökonomischen Effektivität der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Fluvastatin sollen alle Publikationen erfasst werden, die vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen (Kosten-Effektivitäts-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen, Kosten-Nutzen-Analysen) bei den genannten Technologien und Indikationsgruppen darstellen. Dazu kommen HTA-Berichte und publizierte Primärstudien in Frage; insbesondere sollen ökonomische Evaluationen zu den im medizinischen Teil des HTA eingeschlossenen Studien berücksichtigt werden.

5.2.2.2 Informationsselektion

Die definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Ein- und Ausschlusskriterien zur medizinische Effektivität) werden benutzt, um anhand von Titel und Abstract die identifizierten Literaturstellen vorzuselektieren. In einem zweiten Schritt werden die Publikationen, deren Daten in der Informationssynthese berücksichtigt werden sollen, anhand der Volltextversionen der Artikel nach thematischen und qualitativen Merkmalen ausgewählt. Ausschlussgründe werden festgehalten. Die Selektionsschritte und die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Studien auf den verschiedenen Selektionsebenen werden in einem Flussdiagramm dargestellt.

5.2.3 Informationsaufbereitung und –bewertung

Die in die Informationssynthese eingeschlossenen Studien werden in systematischen Kurzbeschreibungen (standardisierte Berichte) zusammengefasst, eine Bewertung der Studienqualität wird vorgenommen und die relevanten Merkmale werden extrahiert.

5.2.3.1 Standardisierte Berichte

Die Beschreibung der Ziele, des Studiendesigns und der Ergebnisse jeder gesundheitsökonomischen Studie erfolgt entsprechend der "Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien", festgelegt von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (Siebert et al. 1999; German Scientific Working Group et al. 1999). Die standardisierten Berichte basieren auf den Informationsaufbereitungsstrukturen der Datenbanken DARE und NEED und wurden an die Themenbereiche des Kriterienkatalogs angepasst (vgl. Tabelle 27).

Tabelle 27: Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)

1 Fragestellung und Evaluationsrahmen	
1.1 Technologie	
1.2 Fragestellung	
1.3 Perspektive	
1.4 Zeithorizont	
1.5 Art der ökonomischen Evaluation	
2 Studiendesign und Studien-, bzw. Zielpopulation	
2.1 Studientyp	
2.2 Datierung der zugrundeliegenden Daten	
2.3 Studienpopulation/Zielpopulation	
2.4 Setting	
2.5 Spezifikation der Technologie	
3 Gesundheitseffekte	3 Gesundheitseffekte
(1) Primärstudie	(2) Synthese von Primärstudien
3.1 Untersuchte Zielgrößen	3.1 In der Synthese untersuchte klinische Parameter
3.2 Ein-/Ausschlusskriterien	3.2 Annahmen
3.3 Rekrutierungsmodus	3.3 Berücksichtigung von Primärstudien: Studiendesigns und Ein-/Ausschlusskriterien
3.4 Teilnahmerate	3.4 Quellen und Suchstrategie bei der Literaturrecherche
3.5 Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse	3.5 Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung der Primärstudien
3.6 Auswertung der Studie	

<p>3.7 Drop-Outs</p> <p>3.8 Ergebnisse der Studie</p> <p>3.9 Effektmaße für die ökonomische Analyse</p>	<p>3.6 Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien</p> <p>3.7 Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien</p> <p>3.8 Anzahl berücksichtigter Primärstudien</p> <p>3.9 Methode der Synthese der gesundheitsbezogenen Parameter</p> <p>3.10 Untersuchung der Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter</p> <p>3.11 Ergebnisse der Synthese</p> <p>3.12 Effektmaße für die ökonomische Analyse</p>
<p>4 Kosten</p> <p>4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen</p> <p>4.2 Beschreibung des Mengengerüsts</p> <p>4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts</p> <p>4.4 Währung</p>	
<p>5 Diskontierung</p>	
<p>6 Ergebnisse</p> <p>6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte</p> <p>6.2 Ermittelte Kosten</p> <p>6.3 Synthese von Kosten und Effekten</p>	
<p>7 Behandlung von Unsicherheiten</p>	
<p>8. Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren</p>	

8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse
8.2 Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)
8.3 Schlussfolgerungen
9 Kommentar
10 Ähnliche Publikationen/Originalpublikationen/Technische Reports (wenn vorhanden)

5.2.3.2 Bewertung der Studienqualität

Die in die Evaluation eingeschlossenen Studien werden anhand des 56 Punkte umfassenden Kriterienkatalogs zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien bewertet (siehe unten). Dieser Kriterienkatalog wurde von den gesundheitsökonomischen Projektgruppen München, Hannover und Ulm im Konsensusverfahren erstellt (Checkliste 3) (Siebert et al. 1999a; Siebert et al. 1999b).

Der Kriterienkatalog umfasst Fragengruppen zur Fragestellung der Studie, zu Evaluationsrahmen, Analysemethoden und Modellierungen, Gesundheitseffekten, Kosten, Diskontierung, Ergebnispräsentation, Behandlung von Unsicherheiten, Diskussion und Schlussfolgerung. Dabei untersucht der Kriterienkatalog zur Studienqualität die Frage, ob das entsprechende Kriterium in der Primärpublikation behandelt und angegeben wurde und inwieweit das Kriterium korrekt und adäquat bearbeitet und erfüllt wurde.

Checkliste 3

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan:	1 = Kriterium erfüllt		1, ½,
	½ = Kriterium teilweise erfüllt		0, nr
	0 = Kriterium nicht erfüllt		
	nr = nicht relevant		
<p>Fragestellung</p> <p>1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?</p> <p>2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?</p>			
<p>Evaluationsrahmen</p> <p>3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?</p> <p>4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?</p> <p>5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?</p> <p>6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?</p> <p>7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?</p> <p>8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?</p> <p>9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?</p> <p>10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?</p>			
<p>Analysemethoden und Modellierung</p> <p>11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?</p>			

<p>12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?</p> <p>13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?</p> <p>14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?</p>	
<p style="text-align: center;">Gesundheitseffekte</p> <p>15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?</p> <p>16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt?</p> <p>17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)</p> <p>18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)</p> <p>19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?</p> <p>20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?</p> <p>21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)</p>	
<p style="text-align: center;">Kosten</p> <p>22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?</p> <p>23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?</p> <p>24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?</p> <p>25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?</p>	

<p>26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?</p>	
<p>27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?</p> <p>28. Wurde die Währung genannt?</p> <p>29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?</p> <p>30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?</p>	
<p>Diskontierung</p> <p>31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?</p> <p>32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?</p> <p>33. Wurden die Diskontraten angegeben?</p> <p>34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?</p>	
<p>Ergebnispräsentation</p> <p>35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?</p> <p>36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?</p> <p>37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?</p> <p>38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?</p> <p>39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?</p> <p>40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?</p> <p>41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?</p>	

<p style="text-align: center;">Behandlung von Unsicherheiten</p> <p>42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?</p> <p>43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?</p> <p>44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?</p> <p>45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?</p> <p>46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?</p> <p>47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?</p>	
<p style="text-align: center;">Diskussion</p> <p>48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?</p> <p>49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?</p> <p>50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?</p> <p>51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?</p> <p>52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?</p> <p>53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?</p> <p>54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?</p>	
<p style="text-align: center;">Schlussfolgerungen</p> <p>55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?</p> <p>56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?</p>	

5.2.3.3 Extraktion ökonomischer Parameter

Aus den berücksichtigten Studien werden die relevanten qualitativen Merkmale extrahiert und im Sinne einer Datenbank standardisiert wiedergegeben. Die Struktur der Datenbank entspricht dem von der German Scientific Working Group Technology for Health Care entwickelten Raster zur standardisierten Berichterstattung der wesentlichen methodischen Merkmale und Ergebnisparameter in den Einzelstudien (German Scientific Working Group., 1999). Die qualitativen Merkmale umfassen die Identifikation (Autor, Jahr, Land), den Evaluationstyp und die Perspektive der gesundheitsökonomischen Evaluation, Merkmale der Zielpopulation, das Setting, die zu vergleichenden Technologien, die Wirkungsdimension bzw. den Zeithorizont, den Ursprung der klinischen Effektdaten (Originalstudie, Literaturstudie, mit bzw. ohne entscheidungsanalytische Modellierung), die Berücksichtigung von Nutzwerten (z.B. QALYs), die berücksichtigten Kostenkomponenten, Art und Erhebung des Mengengerüsts, Art und Quelle der Preise, Währung und Bezugsjahr, Diskontierungsraten, Behandlung von Unsicherheiten (Variablen der Sensitivitätsanalysen) und die Autorenschlussfolgerungen. Außerdem werden die in den Publikationen diskutierten oder im Rahmen der Bewertung der Studienqualität aufgefallenen Bias-Typen systematisch dokumentiert.

Als quantitative Ergebnisparameter werden systematisch extrahiert und berichtet: Kosten (individuell oder populationsaggregiert), Effektivität, Kosten-Effektivitäts-Relation und durchschnittliche und/oder inkrementelle Werte für jede der in den einzelnen Studien untersuchten Technologie, soweit die Parameter jeweils in den Publikationen der berücksichtigten Studien vorhanden oder berechenbar sind.

Die qualitativen Studienmerkmale und die quantitativen Ergebnisparameter werden systematisch in Tabellenform zusammengestellt.

5.2.4 Informationssynthese

Kostenparameter

Im Rahmen der Darstellung der Kostenparameter werden in den Publikationen häufig die Begriffe der Brutto- und Netto-Kosten der Therapie verwendet. Die Brutto-Kosten beziehen sich auf die ermittelten Gesamtkosten, die für die Patienten der Interventions-Gruppe evaluiert wurden. In den Netto-Kosten finden die Einsparungen aufgrund vermiedener kardialer Ereignisse Berücksichtigung. Die Netto-Kosten der Therapie werden als Differenz der Gesamtkosten der Interventions-Gruppe und der Placebo-Gruppe ermittelt.

5.2.4.1 Währungskonversion und Inflationsbereinigung

Für alle zur Beantwortung der ökonomischen Forschungsfragen wesentlichen Parameter werden, sofern sie nicht in Euro angegeben sind, Währungskonversionen durchgeführt. Die Umrechnung in Euro erfolgt über Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten (BIP KKP) des jeweiligen Jahres (Quelle: OECD Health Data 2004). Wenn sich die Kostenangaben der Studien auf einen Zeitraum von mehreren Jahren erstrecken, wird eine zusätzliche Inflationsbereinigung durchgeführt. Diese wird bei Studien mit einem Bezugsjahr für die Währung ab 1991 entsprechend des Gesamt-Verbraucherpreisindex (VPI), der vom Statistischen Bundesamt ermittelt und veröffentlicht wird, durchgeführt (http://www.destatis.de/themend/thm_preise.htm#Verbraucherpreise).

5.2.4.2 Tabellarische Zusammenfassung

Die relevanten ökonomischen Parameter der berücksichtigten Studien werden zum Vergleich systematisch zusammengefasst und tabellarisch gegenübergestellt. Neben der Angabe des zugrunde liegenden ökonomischen Studientyps sind dies die Art der eingeschlossenen Kosten, und sofern vorhanden, die inkrementellen Kosten, die inkrementelle Effektivität und die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation.

5.2.5 Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen

Die Ergebnisse der identifizierten Studien wurden auf Ihre Übertragbarkeit auf die Verhältnisse des deutschen Versorgungssystems geprüft. Die Beurteilung der Übertragbarkeit erfolgt in Anlehnung an die "Prüfliste Übertragbarkeit ausländischer Studienergebnisse auf Deutschland" von Welte und Leidl (1999). Diese Prüfliste enthält folgende Aspekte: die Perspektive der Studie, Präferenzen, relative und indirekte Kosten sowie die Diskontrate, Skaleneffekte und Kapazitätsausnutzung, personelle Charakteristika, Inzidenz und Prävalenz der Krankheit, Fallmischung, Lebenserwartung, Reproduktion, prä- und postinterventionelle Versorgung, die Einbindung der Technologie in das Gesundheitssystem sowie Anreizstrukturen (Welte & Leidl 1999).

Bei der Prüfung der Übertragbarkeit werden das Setting bzw. der Kontext, in dem die Studien durchgeführt wurden, in Beziehung gesetzt zu den Gegebenheiten, wie sie für eine entsprechende Studie in Deutschland erwartet werden. Auf diese Weise sollen Studien, die auch für den deutschen Kontext aussagefähige Ergebnisse liefern (ohne in Deutschland durchgeführt worden zu sein), unterschieden werden von weniger gut auf den deutschen Kontext übertragbare Studien.

In Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Medikamentenkosten wurden die in den Studien verwendeten Kosten für die Statin-Therapie mit den aktuellen Festpreisen in Deutschland verglichen. Diese sind abhängig von der Dosierung der Wirksubstanz sowie von der Packungsgröße. Bzgl. der Vergleichbarkeit der Packungsgröße wurden die Kostendaten der Publikationen auf N3 entsprechende Abgabeeinheiten umgerechnet und alle für Deutschland relevanten Aussagen ebenfalls für N3 Packungen getroffen. Hiermit ist ein Preisvergleich bei Studien mit gleicher Wirksubstanz und gleicher Dosierung möglich, jedoch nicht für verschiedene in den unterschiedlichen Studien verwendete Statine mit z. T. zusätzlich differierenden Dosierungen.

Literatur:

Berry E., Kelly S., Hutton J., Lindsay H. S., Blaxill J. M., Evans J. A., Connelly J., Tisch J., Walker G. C., Sivananthan U. M., Smith M. A. (2000a). Intravascular ultrasound-guided interventions in coronary artery disease: a systematic literature review, with decision-analytic modelling, of outcomes and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment (Southampton, UK)* 4 (35), 1-117.

Böhmer S, Kohlmann T. Verfahren zur Bewertung von Gesundheitszuständen und Lebensqualität. In: Ravens-Sieberer UC, A., editor. *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin*. Landsberg: ecomed; 2000. p. 53-72.

German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care: "Toolkit"-Informationsmaterial für Verfasser von HTA-Berichten. Hannover 1999.

Siebert U., Behrend C., Mühlberger N., Wasem J., Greiner W., v. d. Schulenburg J.-M., Welte R., Leidl R. (1999a). Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive, Leidl R, v. d. Schulenburg JM, Wasem J, eds. Nomos, Baden-Baden.

Siebert U., Mühlberger N., Behrend C., Wasem J. (1999b). Technology Assessment for Health Care: A tool for explicitly evaluating economic studies. GMDS-Tagungsband 1999. In Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie. GMDS '99. 44. Jahrestagung der GMDS in Heidelberg September 1999, GMDS, ed. MMV Medizin, München.

Siebert U., Brundobler M., Klauss, V., Rieber J., Perleth M., Wasem J., Leidl R. (2004) Stenting versus PTCA bei koronarer Herzkrankheit – Update der ökonomischen Evaluation. Köln (im Druck)

Wasem J, Siebert U. Gesundheitsökonomische Parameter einer Evidence-based medicine. Z. Ärztl. Fortbild. Qual. sich. 1999;93:427-436.

Welte R., Leidl R. (1999). Übertragung der Ergebnisse ökonomischer Evaluationsstudien aus dem Ausland auf Deutschland: Probleme und Lösungsansätze. In Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive, Leidl R, von der Schulenburg J-M, Wasem J, eds. Nomos, Baden-Baden.

5.3 Ergebnisse des Literaturreviews zur ökonomischen Evaluation

5.3.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

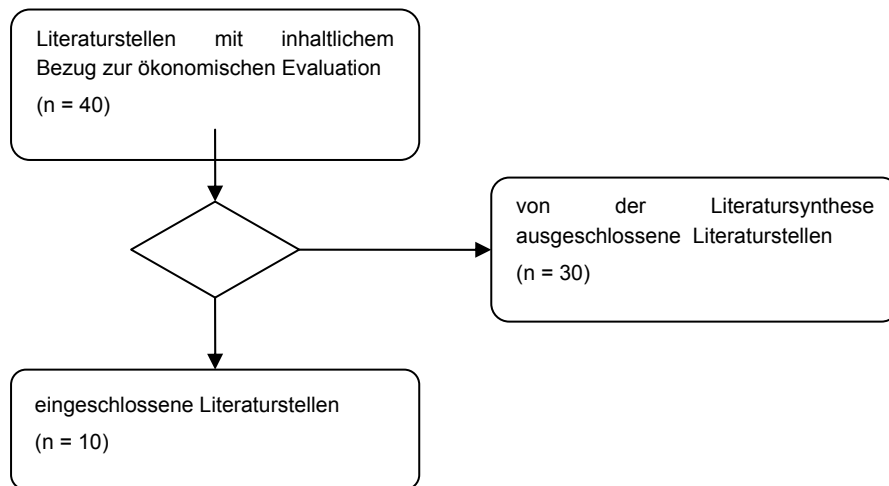


Abbildung 13: Flussdiagramm zur Selektion der identifizierten Literaturstellen

Die Suchstrategien und Anzahl der Treffer in den Datenbanken Embase und Medline sind im Anhang dokumentiert. Beim Durchsuchen der Referenzen in Reviewartikeln und eingeschlossenen Publikationen wurden weitere Literaturstellen mit ökonomischen Evaluationen zu Statinen identifiziert, so dass nach Sichtung von Titeln und Abstracts insgesamt 9 Publikationen zur weiteren Selektion und Bewertung eingeschlossen wurden.

Zusätzlich wurde als Sekundärliteratur der ökonomische Teil des HTA-Berichts von Ebrahim et al. aus dem Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programm zur Kosten-Effektivität und Ökonomie zum Einsatz von Statinen eingeschlossen.

Tabelle 28: Übersicht über die Selektion der Literaturstellen aus Datenbankrecherche und Handsuche

zum Themenbereich passende identifizierte Literatur (inkl. Handsuche & HTA-Berichten)	40
HTA-Berichte	1
über Handsuche gefundene weitere Literatur	3
eingeschlossene Literatur	10
ausgeschlossene Literatur	30

Zum Themenbereich der ökonomischen Evaluation identifizierte Studien:

[4, 6, 24, 26, 53,47, 54, 57, 77, 87, 91, 94, 103, 104, 107, 110, 112, 113, 121, 123, 139, 159, 163, 166, 181, 200, 208, 209, 213, 218, 226, 228, 244, 245, 251-253, 258, 260, 269]

5.3.1.1 Eingeschlossene Publikationen

In der folgenden Tabelle wurde die eingeschlossene Literatur aufgeführt. Zur ökonomischen Evaluation von Statinen zur Behandlung der Hypercholesterinämie in der Primärprävention konnte eine Studie zu den Kosten in AFCAPS/TexCAPS sowie eine weitere zur Beurteilung der Kosten-Effektivität von WOSCOPS eingeschlossen werden. Zu den Kosten der Statin-Therapie im Rahmen der Sekundärprävention konnten 6 Studien eingeschlossen werden. Dabei handelt es sich um Kosten-Analysen zu CARE, LIPID (2x), LIPS und 4S. Als weiteres konnte ein auf die Erhebung der Behandlungskosten von PROSPER gerichtetes trial design gefunden werden, zu dem die Publikation der Ergebnisse jedoch noch fehlt. Darüber hinaus wurde ein Health Technology Assessment zu dieser Themenstellung identifiziert.

Tabelle 29: In die Informationssynthese eingeschlossene Literaturstellen

Thema/verglichene Technologien bzw. Publikationstyp	Publikation
AFCAPS	[94]
ASCOT	[252]
CARE	[258]
LIPID	[91] [251]
LIPS	[228]
4S	[123]
WOSCOPS	[47]
HTA	[77]
AFCAPS, WOSCOPS, CARE, LIPID, 4S	[260]

5.3.1.2 Ausgeschlossene Publikationen

In Tabelle 30 wurden die im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten, jedoch nicht in die Informationssynthese eingeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund aufgeführt.

Tabelle 30: Aus der Informationssynthese ausgeschlossene Publikationen

Publikation	Ausschlussgrund
Ökonomische Evaluationen zu Statinen	
[4]	nicht-systematisches Review
[6]	veröffentlichter Brief
[24]	Kosten-Minimierungs-Analyse
[26]	keine klinischen Endpunkte
[53]	Retrospektiv; nicht randomisiertes Studiendesign
[54]	Analyse zu Cerivastatin
[57]	keine klinischen Endpunkte
[87]	retrospektiv; nicht randomisiertes Studiendesign
[103]	Dosis-abhängige Kosteneffektivität von Lovastatin
[104]	keine Analyse primärer Studiendaten, sondern Übertragung von Daten verschiedener Statin-Studien auf Patientenpopulation in der hausärztlichen Versorgung
[107]	nicht-systematisches Review
[110]	Subgruppen-Analyse zu Diabetikern
[112]	keine klinischen Endpunkte
[113]	keine klinischen Endpunkte
[121]	nicht-systematisches Review
[139]	nicht-systematisches Review
[159]	keine klinischen Endpunkte
[163]	Publikation aus 1998
[166]	Kosten-Minimierungs-Analyse; keine klinischen Endpunkte
[181]	nicht-systematisches Review
[200]	keine klinischen Endpunkte
[208]	nicht-systematisches Review

[209]	nicht gegen Placebo getestet
[213]	nicht-systematisches Review
[218]	nicht-systematisches Review
[226]	nicht-systematisches Review
[244]	keine klinischen Endpunkte
[245]	keine klinischen Endpunkte
[253]	keine klinischen Endpunkte
[269]	keine klinischen Endpunkte

5.3.2 Informationsaufbereitung und Bewertung der eingeschlossenen Publikationen

Eine Zusammenfassung der eingeschlossenen Publikationen wird im Folgenden getrennt nach Primär- und Sekundärprävention vorgenommen.

Der Health Technology Assessment- (HTA-) Bericht als Sekundärliteratur mit inhaltlicher Berücksichtigung sowohl von Publikationen mit Einsatz der Statine in der Primär- als auch der Sekundärprävention wird in strukturierter Form separat dargestellt. Danach erfolgt eine strukturierte Beschreibung einer Arbeit, in der mehrere Statin-Studien zur Primär- und Sekundärprävention bzgl. ihrer Kosteneffektivität mittels eines Modells analysiert werden.

Im Anschluss daran erfolgt eine zusammenfassende Darstellung der Studien zunächst zur Primärprävention und im Folgenden zur Sekundärprävention. Darauf folgend werden die Studien mit Bezug zum deutschen Kontext aufgrund der Einbeziehung deutscher Kostendaten dargestellt.

Die Gliederung der zusammengefassten Primärstudien orientiert sich an der Gliederungsstruktur der standardisierten Berichte.

5.3.2.1 HTA-Bericht

Ebrahim et al. What role for statins? A review and economic model. Health-Technol-Assess 3, Issue 19

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Ziel des ökonomischen Reviews ist es, die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen mittels Diät, Statinen und anderen kardiovaskulären Therapeutika zu evaluieren. Im Rahmen des ökonomischen Teils des vorliegenden HTA soll die Frage beantwortet werden, ob verschiedene Therapieoptionen, darunter auch die Behandlung mit Statinen, eine Kosten-Effektivität aufweisen.

Methodik

1. Informationsgewinnung

Es wurde eine Datenbankrecherche der Datenbank Medline mit dokumentierter Suchstrategie von 1993 bis November 1997 durchgeführt. Zusätzlich erfolgten eine Suche im Studienregister der Cochrane und eine Durchsicht der Referenzlisten von identifizierten Studien. Als Einschlusskriterium wurde als Studientyp eine randomisierte kontrollierte Studie gefordert. Die Studien mussten über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten durchgeführt worden sein und klinische Ereignisse als Outcomeparameter beobachten.

2. Bewertung der Information

Eine Bewertung der Studienqualität wird nicht beschrieben.

3. Informationssynthese

Zur Ermittlung der Kosteneffektivität wurde eine Modellierung vorgenommen. Die Modellstruktur an sich wurde nicht detailliert beschrieben. Vielmehr wurde ein Verweis auf eine entsprechende Referenz gegeben. Es erfolgte jedoch eine detaillierte Beschreibung der dem Modell zugrunde liegenden Annahmen und Methoden in den Bereichen der Berechnung der gewonnenen Lebensjahren, der Berechnung der Behandlungskosten, der Berechnung der Brutto- und Netto-Kosteneffektivität sowie der Diskontierung. Die Durchführung von Sensitivitätsanalysen wurde nicht beschrieben. Jedoch wurden in den Ergebnistabellen zur Kosteneffektivität die Ergebnisse in Abhängigkeit zum einen von einer Variation der eingehenden Daten zur jährlichen Gesamtmortalität sowie zum anderen zur Kostenkategorie der verwendeten Statine dargestellt, was der Durchführung einer univariaten Sensitivitäts-Analyse entspricht.

Ergebnisse

Es wurden fünf randomisierte klinische Studien identifiziert, deren klinische Ergebnisparameter in die Kosten-Effektivitäts-Analyse der Statin-Therapie einbezogen wurden. Dabei handelt es sich um AFCAPS/TexCAPS und WOSCOPS aus dem Bereich der Primärprävention sowie um 4S, CARE und LIPID zur Sekundärprävention.

Die diskontierten Brutto-Kosten pro gewonnenes Lebensjahr der Statin-Therapie werden in dem HTA in Abhängigkeit von der jährlichen Gesamt mortalitäts-Rate zwischen 13.260 £ und 4802 £ angegeben. Bei den Netto-Kosten liegen die Ergebnisse zwischen 12.727 £ und 2.480 £. Dies entspricht währungskonvertiert und inflationsbereinigt Brutto-Kosten zwischen 23.633 € und 8.559 € und Netto-Kosten zwischen 22.683 € und 4.420 €. Die Gesamt mortalitäts-Rate innerhalb der Studien wurde mit 1,86 % angegeben. Unter Annahme dieser Gesamt-Mortalitäts-Rate würden Brutto-Kosten der Therapie von 7.515 £ und Netto-Kosten von 6.391 £ je gewonnenem Lebensjahr entstehen. Dies entspräche währungskonvertiert und inflationsbereinigt Brutto-Kosten von 13.394 € und Netto-Kosten von 11.391 € je gewonnenem Lebensjahr.

Des Weiteren wurde bei Ebrahim et al. die Kosteneffektivität der Statin-Therapie zur Primär- und Sekundärprävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit von der Höhe der Medikamentenkosten untersucht. Dabei wurde jeweils nach geringen, mittleren und hohen Medikamentenkosten unterschieden, wobei als niedrig Kosten von 246 £ für Atorvastatin 10 mg, als mittel Kosten von 500 £ für Simvastatin 27 mg und als hoch Kosten von 606 £ für Pravastatin 40 mg jeweils pro Jahr bezeichnet wurden. Im Rahmen der Primärprävention ergaben sich diskontierte Kosten pro gewonnenes Lebensjahr von 4.889 £ netto bei niedrigen Statin-Kosten und Kosten von 12.767 £ bei hohen Medikamentenkosten, was währungskonvertiert und inflationsbereinigt Kosten von 8.714 € bzw. 22.755 € entspricht.

Bei der Evaluation zur Sekundärprävention ergaben sich diskontierte Netto-Kosten von 3.785 £ bei niedrigen und 9.318 £ bei hohen Medikamentenkosten. Dies entspricht währungskonvertiert und inflationsbereinigt Kosten von 6.746 € bzw. 16.608 € je gewonnenem Lebensjahr.

Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Nettokosten pro gewonnenes Lebensjahr bei der Therapie mit Statinen betragen ungefähr 8000 £, währungskonvertiert und inflationsbereinigt entsprechend 14.258 €, bei Patienten mit einem jährlichen Risiko eines letalen oder nicht-letalen kardiovaskulären Ereignisses von 3%. Dabei sind diese Kosten vergleichbar mit denen anderer Therapien in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Von den Autoren wird jedoch darauf verwiesen, dass die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr deutlich ansteigen, sobald Patienten mit geringerem Risiko zur Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses wie z. B. innerhalb der Primärprävention in die Behandlung einbezogen werden.

5.3.2.2 Studien mit Bezug zur Primär- und Sekundärprävention

Van Hout et al. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors

Evaluationsrahmen

Zielsetzung der Publikation ist es, in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung in den Niederlanden, eine Analyse der Kosteneffektivität der Behandlung mit Statinen durchzuführen.

Technologie

In den Studien zur Primärprävention (WOSCOPS und AFCAPS) und der Sekundärprävention (4S, CARE, LIPID) wurde der Einsatz von Simvastatin, Pravastatin und Lovastatin gegen Placebo getestet.

Fragestellung

Die Publikation von van Hout et al. beschäftigt sich mit der Fragestellung der Kosten-Effektivität der Statin-Therapie im niederländischen Kontext in Abhängigkeit vom ursprünglichen Risiko des Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse.

Perspektive

Die Perspektive der Untersuchung wird im Rahmen der Publikation nicht genannt. Die beschriebene Zielsetzung wie die Wahl der betrachteten Kosten lässt jedoch auf eine gesellschaftliche Perspektive bzw. eine Perspektive aus der Sicht des Gesundheitssystems schließen.

Zeithorizont

Im Rahmen der Modellierung wählten van Hout et al. drei verschiedene Zeithorizonte von 5 Jahren, 10 Jahren und lebenslang (25 Jahre).

Art der ökonomischen Evaluation

Van Hout et al. führen mittels einer Modellierung eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durch.

Studiendesign und Studien-, bzw. Zielpopulation

Bei den Studien, aus denen die klinischen Daten entnommen wurden, handelt es sich um doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studien. In WOSCOPS wurden Männer im Alter von 45-64 Jahre mit Hypercholesterinämie eingeschlossen. Bei der Studienpopulation von AFCAPS/TexCAPS handelt es sich um Männer im Alter von 45-73 Jahre sowie um postmenopausale Frauen zwischen 55 und 73 Jahre mit Hypercholesterinämie. In beiden Studien durften bei den eingeschlossenen Personen keine bekannten kardiovaskulären Ereignisse in der Anamnese vorliegen.

In LIPID wurden Männer und Frauen im Alter von 31-75 Jahren mit bekannter koronarer Herzkrankheit oder nach abgelaufenem Myokardinfarkt in die Studie eingeschlossen.

Bei 4S handelte es sich um Männer und Frauen im Alter von 35-69 Jahren ebenfalls mit bekannter koronarer Herzkrankheit oder bereits abgelaufenem Myokardinfarkt und erhöhten Serum-Cholesterin-Werten. Im Rahmen von CARE wurden Männer und postmenopausale Frauen im Alter von 21-75 Jahren mit abgelaufenem akutem Myokardinfarkt eingeschlossen.

Detailliertere Informationen zum Studiendesign sowie zur Studienpopulation können dem medizinischen Teil des HTA (siehe Bewertung der klinischen Effektivität in Tabellen 52 bis 56) entnommen werden.

Gesundheitseffekte

Untersuchte Zielgrößen, Ein- und Ausschlusskriterien, Follow-up-Raten und Ergebnisse sind für alle Studien dem Ergebnisteil zur medizinischen Effektivität zu entnehmen (siehe Ergebnisparameter in Tabellen 46 bis 56). In die Modellierung von van Hout et al. wurden die in den klinischen Studien dokumentierten klinischen Effekte in Form von Tod, tödlicher Schlaganfall, nicht-tödlicher Schlaganfall, tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, PTCA und CABG eingeschlossen. Einzeldaten, die in einigen Studien nicht einzeln oder gar nicht beschrieben wurden, wurden in ähnlicher Verteilung wie in vergleichbaren Studien angenommen. Dies wurde für die nicht dokumentierten Daten zu tödlichen und nicht-tödlichen Schlaganfällen für WOSCOPS und CARE mittels der Daten von 4S vorgenommen. Fehlende Daten zu AFCAPS wurden in Anlehnung an WOSCOPS aufgefüllt.

Die mittels Statin-Therapie gewonnenen Lebensjahre bzw. die Ereignis-freien Überlebensjahre wurden zuerst für jede der zugrunde gelegten Studien einzeln mittels Tabellenkalkulationsprogrammen anhand von Überlebenstabellen und den Wahrscheinlichkeiten für die Ereignisse aus den Studien ermittelt. Schließlich wurde ein vereinfachtes Metamodell gebildet.

Kosten

Bei van Hout et al. wurden direkte Kosten in Form von Medikamentenkosten für die Statin-Therapie sowie die Kosten für aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse in die Analyse einbezogen. Die Kosten für die Ereignisse wurden in Einheitskosten pro jeweiliges Ereignis berücksichtigt. Hierbei wurden wiederum nur direkte medizinische Kosten einbezogen. Die Bestimmung der Kosten pro Einheit wurde anhand verschiedener in den Niederlanden durchgeführter Studien vorgenommen. Die Kosten für den nicht-tödlichen und tödlichen Myokardinfarkt wurden mit einigen Anpassungen der Studie von Jönsson et al. zu 4 S entnommen

Indirekte Kosten wurden nicht berücksichtigt. Die Kosten wurden in niederländischen Gulden sowie in Euro angegeben.

Diskontierung

Eine Diskontierung der Kostenparameter sowie der Gesundheitseffekte erfolgte mit 5 %. Ein Bezugsjahr für die Ermittlung der Kosten wurde nicht angegeben.

Ergebnisse

Ermittelte Gesundheitseffekte

Als relevante Gesundheitseffekte wurden von van Hout et al. die mittels der Statin-Therapie gewonnenen Lebensjahre ermittelt sowie die Ereignis-freien Lebensjahre. Die Überlebenszeit unterschied sich bei einem 5-Jahres-Horizont in der Statin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 0,01 Jahre bei CARE bis zu 0,05 Jahren bei 4S, während bei AFCAPS kein signifikanter Unterschied im Überleben gefunden wurde.

Ermittelte Kosten

Die ermittelten Kosten wurden bei van Hout et al. in Abhängigkeit vom betrachteten Zeithorizont sowie der zugrunde liegenden Studie pro Patient dargestellt. Bei Betrachtung des 5-Jahres-Horizontes beliefen sich die Brutto-Kosten bei 4S auf 5.977 € in der Interventions- und 3.685 € in der Placebo-Gruppe. Bei CARE wurden in der Pravastatin-Gruppe Brutto-Kosten von 5.337 € und 3.442 € in der Placebo-Gruppe ermittelt. Im Rahmen des Modells ergaben sich für LIPID Brutto-Kosten von 4.893 € in der Interventions- und 2.978 € in der Placebo-Gruppe. Bei WOSCOPS lagen die Brutto-Kosten in der Interventions-Gruppe bei 3.095 € und in der Placebo-Gruppe bei 852 €, während sie für AFCAPS 3.281 € in der Interventions- und 792 € in der Placebo-Gruppe betragen. Bei betrachtetem 25-Jahres-Horizont beliefen sich die Brutto-Kosten bei 4S auf 27.247 € in der Simvastatin- und 18.397 € in der Placebo-Gruppe. Im Rahmen von CARE wurden Brutto-Kosten von 20.053 € in der Pravastatin- und 14.839 € in der Kontroll-Gruppe ermittelt. Bei LIPID ergaben sich Bruttokosten von 17.066 € in der Pravastatin- und 11.576 € in der Placebo-Gruppe. Bei WOSCOPS lagen die Brutto-Kosten bei 15.639 € in der Pravastatin- und 6.929 € in der Placebogruppe, während sie bei AFCAPS 13.958 € in der Lovastatin- und 6.384 € in der Placebo-Gruppe betragen.

Synthese von Kosten und Effekten

Van Hout et al. berechnen eine Kosten-Effektivitäts-Ratio von 6.695 € pro gewonnenes Lebensjahr bei 4S, 9.970 € pro gewonnenes Lebensjahr bei CARE, 8.028 € pro gewonnenes Lebensjahr bei LIPID, 26.013 € pro gewonnenes Lebensjahr bei WOSCOPS und 51.400 € pro gewonnenes Lebensjahr bei AFCAPS. Der Publikation ist nicht zu entnehmen, ob diese Angaben bereits diskontiert wurden. Da eine Diskontierung beschrieben wird und diese Kostenangaben im Ergebnisteil berichtet werden, könnte angenommen werden, dass es sich um bereits diskontierte Kosten und Effekte handelt.

Behandlung von Unsicherheiten

Im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse von van Hout et al. wurde die Stabilität der zugrunde liegenden Annahmen mittels univariater Sensitivitätsanalysen untersucht. Hierbei wurden die verschiedenen Annahmen zu den Kosten und den Effekten getestet. Dazu zählten die Annahmen zur Risikoreduktion mittels der Statin-Therapie, das Alter der Patienten sowie die Kosten der Medikamente und der verschiedenen Ereignisse wie Tod und Schlaganfall/Herzinfarkt. Dabei zeigte sich eine hohe Abhängigkeit der Ergebnisse von den Kosten der Medikamente und den Annahmen zur Effektivität, während die Kosten pro eingetretenes Ereignis nur einen relativ geringen Einfluss aufwiesen. Darüber hinaus wurden Analysen bzgl. einer lebenslangen Therapie im Vergleich zu einer nach 5 Jahren beendeten Therapie durchgeführt, die deutlich ungünstigere Kosten-Effektivitäts-Ratios zeigten.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Van Hout et al. schlussfolgerten, dass die Kosten-Effektivität des Einsatzes von Statinen in starkem Maße vom Risiko des Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden abhängt. Im Rahmen der Publikation wurde versucht, die Kosten-Effektivität der Statin-Therapie für Patienten mit ähnlichem Risiko darzustellen unabhängig von der Einteilung in Primär- und Sekundärprävention.

Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse

Bei van Hout et al. wurde darauf hingewiesen, dass die durchgeführte Analyse nur direkte medizinische Kosten einbezogen hat, während indirekte Kosten keine Berücksichtigung fanden. Diesbezüglich wurde jedoch ein Vergleich mit anderen Veröffentlichungen im Bereich kardiovaskulärer Behandlungen gezogen, deren Vorgehen ähnlich und somit eine Vergleichbarkeit gegeben sei.

Bemerkungen zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse

Im Rahmen der Publikation von van Hout et al. wurde auf die Einteilung der behandelten Personen in Gruppen gleichen Risikos, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, hingewiesen. Für diese jeweiligen Gruppen wurden Aussagen zur Kosten-Effektivität generiert. Auf die Generalisierbarkeit wurde in sofern eingegangen, als dass die zuvor beschriebene Einteilung von den Verordnern der Medikamente als Richtlinie zur Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit Statinen dienen könne.

5.3.2.3 Standardisierte Berichte

5.3.2.3.1 Primärprävention

Fragestellung und Evaluationsrahmen

In den beiden an dieser Stelle zusammengefassten Studien von Caro et al. und Gotto et al. handelt es sich um Publikationen zur ökonomischen Evaluation der randomisierten Placebo-kontrollierten Studien West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) und Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Beide Studien befassen sich mit der Evaluation des Einsatzes von Statinen in der Primärprävention.

Bei Caro et al. handelt es sich um eine Kostenstudie zum Einsatz von Lovastatin in der Primärprävention. Gotto et al. führten eine Modellierung mit der Frage nach der Kosten-Effektivität des Einsatzes von Pravastatin in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse durch.

Technologie

Im Rahmen von WOSCOPS wurde der Einsatz von Pravastatin in der Dosierung 40 mg im Vergleich zu Placebo evaluiert, in AFCAPS/TexCAPS kam Lovastatin 20-40 mg im Vergleich zu Placebo zum Einsatz (siehe Tabelle 46 des medizinischen Teils).

Fragestellung

Die Publikation von Caro et al. befasst sich mit den entstehenden Kosten aufgrund der Therapie mit Lovastatin. Die Veröffentlichung von Gotto et al. evaluiert die Kosten-Effektivität von Pravastatin im Rahmen der Primärprävention.

Perspektive

Caro et al. führten eine Analyse aus der Perspektive des Gesundheitssystems in Großbritannien durch.

Die Perspektive bei Gotto et al. ist aus der Sicht einer selbst zahlenden Person innerhalb des US-amerikanischen Gesundheitssystem durchgeführt worden.

Zeithorizont

Der in der Modellierung gewählte Zeithorizont liegt bei Caro et al. bei fünf Jahren. In der ökonomische Publikation von Gotto et al. entspricht der Zeithorizont dem Zeithorizont von AFCAPS/TexCAPS mit 5,2 Jahren.

Art der ökonomischen Evaluation

Caro et al. führen eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durch, während Gotto et al. eine Kosten-Konsequenzen-Studie auf Basis von AFCAPS/TexCAPS vornehmen.

Studiendesign und Studien-, bzw. Zielpopulation

Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studien. In WOSCOPS wurden Männer im Alter von 45-64 Jahre mit Hypercholesterinämie eingeschlossen. Bei der Studienpopulation von AFCAPS/TexCAPS handelt es sich um Männer im Alter von 45-73 Jahre sowie um postmenopausale Frauen zwischen 55 und 73 Jahre mit Hypercholesterinämie. In beiden Studien durften bei den eingeschlossenen Personen keine bekannten kardiovaskulären Ereignisse in der Anamnese vorliegen. Detailliertere Informationen zum Studiendesign sowie zur Studienpopulation befinden sich im medizinischen Teil des HTA (siehe Studiendesign und Patientencharakteristika Tabelle 47 bis Tabelle 52

Tabelle 52).

Gesundheitseffekte

Untersuchte Zielgrößen, Ein- und Ausschlusskriterien, Follow-up-Raten und Ergebnisse sind für beide Studien dem Ergebnisteil zur medizinischen Effektivität zu entnehmen (siehe Ergebnisparameter Tabelle 53-Tabelle 57).

In der Publikation von Caro et al. wurden bzgl. der in die Analyse einzubeziehenden Ereignisse verschiedene Definitionen des Übergangs zu einer kardiovaskulären Erkrankung betrachtet. Von diesen Definitionen wurde letztlich die weiteste für die Darstellung der Ergebnisse zur Kosteneffektivität gewählt. Diese Definition umfasste dabei alle in WOSCOPS beschriebenen Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, MACE, CABG oder PTCA, zerebraler Insult) sowie zusätzlich den stillen Myokardinfarkt, die Hospitalisierung aufgrund von Angina pectoris sowie die TIA.

Die Ermittlung der mittels Statin-Therapie gewonnenen Lebensjahre unter Berücksichtigung von Annahmen über den Verlauf nach Studienende erfolgte unter Verwendung von Unterschieden zwischen alters- und geschlechtsspezifischen Überlebenskurven für Schottland.

Im Rahmen der Kosten-Konsequenzen-Analyse von Gotto et al. wurden die betrachteten Gesundheitseffekte nicht in gewonnenen Lebensjahre übertragen.

Kosten

Bei Caro et al. wurden direkte Kosten in Form von Medikamentenkosten für die Statin-Therapie sowie die Kosten für aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse in die Analyse einbezogen. Die Kosten für die initiale Therapie der verschiedenen Ereignisse basierten auf den mittleren direkten Kosten für diese Ereignisse, die aus einer Kombination der mittleren Kosten aus Versicherungsdaten und der im Rahmen von WOSCOPS ermittelten mittleren Ereignis-spezifischen Verweildauern abgeleitet wurden. Die Kosten einer 40 mg Tablette Pravastatin, was der Tagestherapie entspricht, wurden mit 1,66 £ angegeben ohne Angabe, woher diese Kostenangabe entnommen wurden.

Entsprechend den Angaben von Gotto et al. erfolgte die Erfassung der Ressourcenverbräuche prospektiv. Bezüglich der Medikamentenkosten wurde in WOSCOPS die Berechnung basierend auf der Anzahl der Personen vorgenommen, die das Statinpräparat erhalten haben. Dabei wurden monatliche Veränderungen in der Anzahl der Personen mit Statin-Therapie berücksichtigt. In AFCAPS/TextCAPS erfolgte die Berechnung der Medikamentenkosten in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Dauer mit der jede der verwendeten Dosierungen des Statinpräparates verschrieben wurde. Die Kosten der Medikation basierten in AFCAPS/TextCAPS auf dem durchschnittlichen Preis für die Medikation im Jahre 1998, für WOSCOPS wurde hingegen ein Festbetrag von 1,66 £ pro 40 mg Pravastatin angenommen.

Sowohl in WOSCOPS als auch in AFCAPS/TextCAPS wurden die Kosten für das Therapiemonitoring sowie die Erkennung von Nebenwirkungen der Statin-Therapie mit

in die Kostenanalyse aufgenommen. Darüber hinaus beinhaltet die Kostenanalyse auch die Therapie von Begleiterkrankungen.

In beiden Studien wurden indirekte Kosten nicht berücksichtigt.

Die Kosten wurden für WOSCOPS in englischen Pfund, für AFCAPS/TexCAPS in US-Dollar berechnet.

Diskontierung

Eine Diskontierung der Kostenparameter erfolgte in beiden Studien, bei Caro et al. mit 6% und bei Gotto et al. mit 3%.

Als Bezugsjahre für die Ermittlung der Kosten wurden 1996 für WOSCOPS und 1998 für AFCAPS/TexCAPS angegeben. Die Gesundheitskosten für AFCAPS/TexCAPS wurden dazu an die 1996er US MEDSTAT Gesundheitskosten angelehnt und unter Berücksichtigung des Konsumentenpreis-Index auf das Jahr 1998 angepasst.

Ergebnisse

Ermittelte Gesundheitseffekte

Als relevante Gesundheitseffekte wurden von Caro et al. die mittels der Therapie mit Pravastatin gewonnenen Lebensjahre ermittelt. Diese wurden unter Einbeziehung der im Methodikteil beschriebenen Annahmen mit 2460 Jahren bezogen auf eine Population von 10.000 Männern angegeben.

Bei Gotto et al. handelt es sich um eine Kosten-Konsequenzen-Studie. In Bezug auf die klinischen Effekte berichteten Gotto et al. eine Reduktion der kumulativen Rate von Hospitalisationen und durchgeführten Eingriffen von 29 %. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung oder eines notwendigen Eingriffes aufgrund einer kardiovaskulären Ursache mittels der Lovastatin-Therapie um 28 % reduziert. In der Lovastatin-Gruppe fanden sich 28 % weniger Hospitalisierungen aufgrund von koronarer CVD CHD-Herzkrankheit und dementsprechend weniger Krankenhaustage aufgrund dieser Ursachen. Des Weiteren wurden signifikant weniger diagnostische und therapeutische Eingriffe in der Lovastatin-Gruppe als in der Placebo-Gruppe beobachtet. Revaskularisierungen und anderweitige therapeutische Eingriffe wurden um 32 % reduziert. Hierbei zeigten sich 19 % weniger koronare Bypass-Operationen und 37 % weniger Katheder-basierte Revaskularisierungen. Die Anzahl diagnostischer Prozeduren war in der Lovastatin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 23 % reduziert.

Ermittelte Kosten

Die ermittelten Kosten belaufen sich bei Caro et al. auf 23.340.984 £ für Medikamentenkosten abzüglich von 529.214 £ aufgrund von Einsparungen für verhinderte kardiovaskuläre Ereignisse. Damit ergeben sich undiskontiert (Netto-) Kosten von 22.811.769 £ für die Behandlung der 10.000 Männer mit Pravastatin, diskontiert entsprach dies Kosten von 19.973.401 £.

Gotto et al. ermittelten innerhalb der Interventionsgruppe Kosten von 6.061,67 \$ für die Therapie mit Lovastatin sowie die aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen entstehende Kosten. Dabei waren letztere Kosten in der Placebo-Gruppe mit 1.931,21 \$ höher als in der Interventionsgruppe mit 1407,35 \$. Daraus ergaben sich zusätzliche Netto-Kosten in der Interventionsgruppe von 4.130,36 \$ pro Patient im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die gesamten Behandlungskosten in der Lovastatin-Gruppe wurden mit 4.654 \$ pro Patient angegeben.

Synthese von Kosten und Effekten

Caro et al. berechnen eine Kosten-Effektivitäts-Ratio von 8.121 £ bei diskontierten Kosten jedoch nicht-diskontierten Effekten sowie bei diskontierten Kosten und Effekten von 20.375 £.

Behandlung von Unsicherheiten

Im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse von Caro et al. wurde die Stabilität der zugrunde liegenden Annahmen mittels multivariater Sensitivitätsanalysen untersucht. Hierbei wurden zum einen die Kosten und Effekte zu verschiedenen Diskontraten in Beziehung gesetzt. Des Weiteren wurden Sensitivitätsanalysen bzgl. des initialen Risikos für die Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses, der Medikamentenkosten, der Kosten der Therapieüberwachung und des Alters der behandelten Personen durchgeführt. Eine Variation der aus WOSCOPS herangezogenen Ereignisraten erfolgte nicht. Darüber hinaus wurde eine Monte Carlo Simulation zu den entsprechenden Variablen durchgeführt.

Im Rahmen der Kosten-Konsequenzen-Analyse von Gotto et al. wurde die statistische Unsicherheit unter Angabe von Konfidenzintervallen dargestellt.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Caro et al. schlussfolgerten, dass auch bei Patienten mit Hypercholesterinämie ohne bisherigen Hinweis auf einen Myokardinfarkt ein entscheidender klinischer Effekt bei nicht von vorneherein abzulehnendem Kostenniveau, insbesondere bei entsprechenden Risikogruppen, besteht. Gotto et al. resümieren eine deutliche Reduktion der Ressourcenverbräuche aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen und der damit entstehenden Kosten mittels der Therapie mit Lovastatin.

Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse

Bei Caro et al. wurde darauf hingewiesen, dass die durchgeführte Analyse nur initiale Kosten der Therapie berücksichtigte sowie keine indirekten Kosten eingeschlossen haben.

Im Rahmen der Studie von Gotto et al. wurden für den Studienzeitraum sowohl die klinischen Effekte in der Interventions- im Vergleich zur Placebo-Gruppe ermittelt als auch ein Vergleich zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bzgl. der Kostenparameter vorgenommen, die im direkten Zusammenhang mit der kardiovaskulären Erkrankung stehen. Es wurde jedoch keine Kosten-Effektivitäts-

Analyse durchgeführt, so dass ein möglicher Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien anhand der vorliegenden Studienergebnisse nicht möglich ist. Als weitere Limitationen der Studie wurde von den Autoren angegeben, dass im Rahmen der Evaluation lediglich Daten im Zusammenhang mit der kardiovaskulären Erkrankung erhoben wurden, während Ressourcenverbräuche und Kosten nicht kardiovaskulärer Ursache außer Acht gelassen wurden. Des Weiteren wurden lediglich direkte, nicht aber indirekte Kosten in die Analyse einbezogen. Eine weitere Schwäche der Untersuchung wurde darin gesehen, dass die Kostendaten nicht prospektiv im Rahmen der Studie erhoben wurden und aus diesem Grunde nicht auf komplette Datensätze für die Analyse zurückgegriffen werden konnte.

Bemerkungen zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse

Im Rahmen der Evaluation von Caro et al. wurden keine Aussagen zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse getroffen.

Gotto et al. weisen auf mögliche Probleme in der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse hin. Hierbei findet insbesondere die hohe Compliance der Studienpopulation bei regelmäßigem Therapie-Monitoring Erwähnung, die in der Versorgungsrealität bei demgegenüber deutlich reduziertem Monitoring nur schwer realisierbar scheint.

5.3.2.3.2 Sekundärprävention

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Bei den insgesamt vier in diesem Abschnitt beschriebenen Publikationen handelt es sich um ökonomische Evaluationen zu den im medizinischen Teil des HTA analysierten Studien Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID), Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) und Cholesterol and Recurrent Event Trial (Care). Die Veröffentlichungen zur Ökonomie bei LIPID erfolgte von Glasziou et al., bei 4S von Jönsson et al., bei LIPS von Scuffham et al sowie bei CARE von Tsevat et al.

Glasziou et al. sowie Jönsson et al. führten eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durch. Zusätzlich wurde bei Glasziou et al. eine Kosten-Nutzwert-Analyse vorgenommen. Eine Evaluation in Form einer Kosten-Nutzwert-Analyse erfolgte auch bei Scuffham et al. sowie bei Tsevat et al.

Die beiden letztgenannten Studien bedienten sich bei der Durchführung der Kosten-Nutzwert-Analysen einer Modellierung.

Technologie

Im Rahmen von LIPID und CARE wurde der Einsatz von Pravastatin in der Dosierung 40 mg gegen Placebo evaluiert, in 4S kam bei den meisten Patienten Simvastatin in

der Dosierung von 20 mg und in LIPS Fluvastatin 80 mg jeweils im Vergleich zu Placebo zum Einsatz (detailliertere Informationen siehe Tabelle 46).

Fragestellung

Ziel aller Publikationen war die Untersuchung der Kosten-Effektivität des jeweils eingesetzten Statins. Der Einsatz der Statine erfolgte bei allen Studien im Rahmen der Sekundärprävention.

Unterschiede bzgl. der Fragestellung gab es zum einen durch die untersuchte Wirksubstanz und zum anderen bzgl. der Studienpopulation, bei der die Kosten-Effektivität evaluiert werden sollte.

Perspektive

Die Evaluation der Kosten-Effektivität von Glasziou et al. und Scuffham et al. erfolgte aus der Perspektive des Gesundheitssystems in Australien bzw. Großbritannien. Tsevat et al. wählten eine gesellschaftliche Perspektive. Bei Jönsson et al. wurde auf die gewählte Perspektive nicht eingegangen. Anhand der herangezogenen Kostendaten liegt eine gesellschaftliche Perspektive nahe.

Zeithorizont

Glasziou et al. verfolgten die Kosten-Effektivität von Pravastatin in LIPID über einen Zeithorizont von 6,1 Jahre. Bei Jönsson et al. beträgt der Zeithorizont entsprechend der Studie von 4S 5,5 Jahre. Der in der Modellierung gewählte Zeithorizont beträgt bei Scuffham et al. 10 Jahre und bei Tsevat et al. 5,5 Jahre entsprechend der Studiendauer von CARE.

Art der ökonomischen Evaluation

In allen Studien erfolgte eine Kosten-Effektivitäts-Analyse. Glasziou et al. und Jönsson et al. führten mittels der Bestimmung der Kosten pro gewonnenes Lebensjahr eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse durch. Tsevat et al. nahmen eine Kosten-Nutzwert-Analyse unter Bestimmung der Kosten pro QALY vor. Glasziou führte zusätzlich zur Kosten-Wirksamkeits-Analyse ebenfalls eine Kosten-Nutzwert-Analyse durch.

Im Rahmen der Veröffentlichungen von Scuffham et al. sowie von Tsevat et al. handelte es sich um eine Anwendung von Modellen zur Durchführung der ökonomischen Evaluation.

Studiendesign und Studien-, bzw. Zielpopulation

Bei allen Studien handelte es sich um doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Studien. In LIPID wurden Männer und Frauen im Alter von 31-75 mit bekannter koronarer Herzkrankheit oder nach abgelaufenem Myokardinfarkt in die Studie eingeschlossen. Bei 4S handelte es sich um Männer und Frauen im Alter von 35-69 Jahre ebenfalls mit bekannter koronarer Herzkrankheit oder bereits abgelaufenem Myokardinfarkt und erhöhten Serum-Cholesterin-Werten. Im Rahmen von LIPS wurden Männer und Frauen im Alter von 18-80 Jahren nach erster perkutaner koronarer

Intervention und erhöhten Serum-Cholesterin-Werten berücksichtigt. Bei CARE wurden Männer und postmenopausale Frauen im Alter von 21-75 Jahre mit abgelaufenem akutem Myokardinfarkt eingeschlossen.

Detailliertere Informationen zum Studiendesign sowie zur Studienpopulation können dem medizinischen Teil des HTA (siehe Bewertung der klinischen Effektivität Tabelle 52 bis Tabelle 56) entnommen werden.

Gesundheitseffekte

Untersuchte Zielgrößen, Ein- und Ausschlusskriterien, Follow-up-Raten und Ergebnisse sind für alle Studien dem Ergebnisteil zur medizinischen Effektivität zu entnehmen (Bewertung der medizinischen Effektivität Tabelle 53 bis Tabelle 57).

In der Veröffentlichung von Glasziou et al. wurden die im Rahmen von LIPID ermittelten Gesundheitseffekte herangezogen. Jönson et al. berücksichtigte die in 4S ermittelten Gesundheitseffekte und Tsevat et al. die im Rahmen von CARE evaluierten Ergebnisse zu den medizinischen Effekten. Hierbei nahmen Tsevat et al. in Bezug auf die jeweiligen berücksichtigten Ergebnisse Unterscheidungen vor. Zum einen entwickelten sie ein Modell, in das die Daten zur Gesamtmortalität eingingen, zum anderen ein Modell mit Bezug auf kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse. In das Mortalitäts-Modell wurden die Daten zur Gesamtmortalität einbezogen. Das Überleben nach dem Ende des Studienzeitraumes wurde mittels eines Markov-Modells simuliert, wobei zwischen Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit und Tod aufgrund anderer Ursache unterschieden wurde. Altersspezifische nicht kardiale Todesursachen wurden US-amerikanischen Überlebenstabellen entnommen und in das Markov-Modell einbezogen. Altersspezifische Raten des Todes aufgrund koronarer Herzkrankheit bei Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt wurden dem KHK-Policy-Modell von Weinstein entnommen, an die Schwere der Erkrankung der Patienten in CARE angepasst und ebenfalls im Markov-Modell berücksichtigt. Der Unterschied zwischen den Mortalitäts-Modellen 1 und 2 liegt in der Annahme zur Häufigkeit der Mortalität nicht kardialer Ursache: Im Mortalitäts-Modell 1 wurden diese Daten entsprechend der diesbezüglichen Ergebnisse in der Interventions- und Placebo-Gruppe angenommen, während im Mortalitäts-Modell 2 eine gleich große Häufigkeit dieser Ereignisse in beiden Gruppen angenommen wurde. Im Rahmen des Ereignis-Modells wurden die in CARE beobachteten tödlichen und nicht-tödlichen Ereignisse in die Analyse einbezogen. Auch hier wurde in Bezug auf die Mortalität nicht-kardialer Ursachen zwischen einem Modell mit den Studiendaten (Ereignis-Modell 1) und einem Modell mit der Annahme gleicher Mortalität (Ereignis-Modell 2) gearbeitet. Die Daten zur Lebensqualität wurden jährlich von allen Patienten mittels einer Rating- Skala zwischen 0 und 100 erhoben und mittels Nutzung der McMaster-Transformation (Health Utility Index) in mittlere Nutzwerte übertragen.

Bei Scuffham et al. wurden die im Rahmen von LIPS ermittelten Ereignisse in die Analyse einbezogen. Eine Zuordnung von Nutzwerten zu einzelnen Gesundheitszuständen, die in das verwendete Modell einbezogen wurden, erfolgte aus publizierten Daten.

Kosten

Bei allen Studien wurden die direkten medizinischen Kosten der Patientenversorgung in die ökonomischen Analysen einbezogen und ein Vergleich der entstandenen Ressourcenverbräuche und Kosten in Hinblick auf ihren Unterschied zwischen der Interventions- und Placebo-Gruppe angestellt. Deutliche Unterschiede sind in der Art der einbezogenen indirekten Kosten sowie der verwendeten Mengengerüste, in der Art der Erhebung sowie der Bepreisung von Ressourcenverbräuchen zu finden.

Bei Glasziou et al. wurden direkte Kosten für Medikamente, ambulante Arztkontakte, Hospitalisierungen und Aufenthalte in Pflegeeinrichtungen in die Kosten-Effektivitäts-Analyse einbezogen. Die Erhebung der gesundheitsökonomischen Daten erfolgte bei Glasziou et al. prospektiv. Die Langzeitmedikation wurde anhand der gesamten Studienpopulation im Rahmen von LIPID ermittelt. Bestimmte Informationen wurden lediglich in Stichproben erfasst. Hierzu zählten die Dosierungen von Langzeitmedikamenten in einer Gruppe von 1100 Patienten, der Einsatz diagnostischer Test in einer Gruppe von 485 Patienten sowie die Kosten für Aufenthalte in Pflegeeinrichtungen bei allen 330 Patienten, die von einem Schlaganfall betroffen waren. Die Selektionsmechanismen für die Einbeziehung in die Stichproben wurden nicht genannt. Bzgl. ambulanter Kontakte und des Einsatzes diagnostischer Tests wurde die durchschnittliche Inanspruchnahme ermittelt.

Jönsson et al. bezogen ebenfalls direkte medizinische Kosten in ihre Analyse ein. Hierbei wurden von Ihnen jedoch nur die Medikamentenkosten sowie die Kosten im Rahmen von Hospitalisierungen berücksichtigt.

In die ökonomische Analyse der in LIPS gewonnenen Daten wurden wiederum direkte medizinische Kosten einbezogen in Form von Behandlungskosten für die stationäre Patientenversorgung, die Kosten für ambulante Nachkontrollen beim Angiologen und Kardiologen, ambulante Besuche beim Hausarzt sowie Medikamentenkosten für die Lipid-senkende Therapie. Im Rahmen von LIPS erfolgte keine prospektive Ermittlung der Ressourcenverbräuche und Kosten. Scuffham et al. verwendeten Ressourcen- und Kostendaten aus staatlichen Quellen von England und Wales.

Auch bei Tsevat et al. wurden die direkten Kosten berücksichtigt. Es gingen die Kosten der Hospitalisierungen, die Kosten der Statin-Therapie sowie die Kosten für anderweitige kardiale Medikationen ein, wobei diese auf der Basis von 100 Patienten eines Studienzentrums ermittelt wurden. Bzgl. ambulanter Diagnostik wurde die Annahme getroffen, dass die Kosten in beiden Studienarmen gleich sind; ein möglicher Unterschied in ambulanten Arztkontakten wurde unter Hinweis auf einen Bias zuungunsten der Interventionsgruppe nicht berücksichtigt.

Indirekte Kosten wurden in keiner der Studien in die Analyse einbezogen.

Die Zuordnung der Kosten zu den Ressourcenverbräuchen erfolgte bei Glasziou et al. wie in der „Australien Pharmaceutical Benefits Scheme`s manual of costs used for cost-effectiveness analysis“ vorgeschrieben. Kosten für Hospitalisierungen wurden anhand der DRGs zugeordnet. Bzgl. der Ressourcenverbräuche für diagnostische Tests und ambulante Kontakte wurden die Kosten mittels der „Australien Medicare

Benefits Schedule for outpatient visits and outpatient diagnostic testing“ ermittelt, die Kosten für Medikamente anhand der „schedule of pharmaceutical benefits“.

Die Einbeziehung der Kosten für Hospitalisierungen bei Jönsson et al. erfolgte über die Kosten pro Fall in Schweden anhand der DRGs. Eine Bewertungsgrundlage für die Medikamentenkosten ist in der Publikation nicht angegeben.

Scuffham et al. nutzten Kosten- und Ressourcen –Daten aus nationalen Quellen für England und Schottland.

Die Bewertung der entstandenen Ressourcenverbräuche erfolgte bei Tsevat et al. für die Hospitalisierungen mittels einer Übertragung von dokumentierten ICD 9-Kodes in DRG-Fallgruppen und Zuordnung der assoziierten Fallkosten zzgl. 16,6% zur Einbeziehung weiterer Kosten. Die Medikamentenkosten der Therapie mit Pravastatin wurden anhand der Tagesdosis von 40 mg und des Großhandelspreises sowie einer ermittelten¹⁰¹ Adhärenz von 91,2% berechnet.

Die Kosten wurden von Glasziou et al. sowie Tsevat et al. in US Dollar, von Jönsson in schwedischen Kronen und englischen Pfund und von Scuffham et al. in englischen Pfund und Euro angegeben.

Diskontierung

In allen Studien wurde eine Diskontierung sowohl der Gesundheitseffekte als auch der Kosten durchgeführt. Sowohl Glasziou et al. als auch Jönsson et al. diskontierten die Gesundheitseffekte und die Kosten mit der gleichen Rate von 5% pro Jahr. Tsevat et al. führten für die Kosten und Gesundheitseffekte eine Diskontierung mit 3% pro Jahr durch. Bei Scuffham et al. wurde eine Diskontierung der Gesundheitseffekte mit 1,5% und der Kosten mit 6% pro Jahr vorgenommen.

Als Bezugsjahre für die Ermittlung der Kosten wurden von Glasziou et al. 1998, von Jönsson et al. 1995, von Scuffham et al. 2002 und von Tsevat et al. 1996 gewählt.

Ergebnisse

Ermittelte Gesundheitseffekte

Als relevante Gesundheitseffekte wurden von Glasziou et al. die aufgrund der Statin-Therapie gegenüber der Placebo-Gruppe gewonnenen Lebensjahre sowie die qualitätsadjustierten Lebensjahre ermittelt. Hierbei wurde von den Autoren eine durchschnittliche Restüberlebenszeit von 14 Jahren bei den Patienten angenommen, bei denen mittels der Statin-Therapie ein vorzeitiger Tod verhindert werden konnte. Bzgl. der Erhebung der Lebensqualität in der 1.112 Patienten umfassenden Stichprobe ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität zwischen der Placebo-

¹⁰¹ auf der Basis des gezählten Tablettenverbrauchs

und Interventionsgruppe, so dass eine Qualitätsadjustierung der ermittelten gewonnenen Lebensjahre nicht vorgenommen wurde.

Bei Jönsson et al. erfolgte ebenfalls eine Ermittlung der gewonnenen Lebensjahre. Hierbei wurden die gewonnenen Lebensjahre im Rahmen der Studiendauer von 5,5 Jahren aus der Differenz der Kaplan-Meier-Überlebens-Kurven gebildet. Für die Zeit nach 5,5 Jahren wurde eine mittlere Lebenserwartung der Überlebenden von 10 Jahren sowie eine konstante Sterberate von 5 % über eine Periode von 20 Jahren angenommen. Mittels dieser Annahmen ermittelten die Autoren undiskontiert 0,337 und diskontiert 0,240 gewonnene Lebensjahre pro Patient bei einem Behandlungszeitraum von 5,5 Jahren.

Im Rahmen der modellierten Kosten-Nutzwert-Analyse von Scuffham et al. auf der Datenbasis von LIPS ergaben sich für die mit Fluvastatin behandelten Patienten 7,485 QALYs im Gegensatz zu 7,394 QALYs in der Placebo-Gruppe bezogen auf einen 10-Jahres-Horizont, woraus sich eine Differenz von 0,092 QALYs pro Patient zugunsten der Interventionsgruppe errechnet.

Tsevat et al. ermittelten unter Verwendung der Ergebnisse der Befragung der Patienten zur Lebensqualität mit Hilfe einer Rating-Skala und Transformation dieser Ergebnisse in Nutzwerte ebenfalls QALYs. Die gewonnenen QALYs pro Patient mittels der Therapie mit Pravastatin bewegten sich abhängig von dem verwendeten Modell zwischen 0,35 und 0,79 bezogen auf die 5,5 Jahre.

Ermittelte Kosten

Die ermittelten Kosten belaufen sich bei Glasziou et al. für die Statin-Therapie auf 4.913 \$ pro Patient. Die Kostendifferenz für die übrigen einbezogenen Kosten lagen bei 1.667 \$ pro Patient, woraus sich eine Netto-Differenz der Kosten zwischen den Gruppen von 3246 \$ ergab. Bezogen auf die Gesamtmortalität ergab sich am Studienende eine Differenz von 3,0% zwischen den Studienarmen. Für die Kosten für einen verhinderten Todesfall wurden somit 107.730 \$ (95% CI: 68.626-209.881 \$) ermittelt. Bei einer angegebenen Lebenserwartung der Patienten nach Studienende von 11 Jahren errechneten sich undiskontiert 7.695 \$ pro gewonnenes Lebensjahr. Nach Diskontierung ergaben sich Kosten von 10.938 \$ pro gewonnenes Lebensjahr.

Bei Jönsson et al. ergaben sich diskontiert Kosten von 2.059 £ für die Statin-Therapie sowie 2.318 £ für Hospitalisierungen in der Placebo-Gruppe pro Patient und 1.580 £ in der Interventionsgruppe, was einer Netto-Reduktion der Krankenhauskosten von 738 £ entspricht.

Scuffham et al. berichten in dem einbezogenen Zeithorizont von 10 Jahren Behandlungskosten von 3.658 £ in der Fluvastatin-Gruppe zu 3.357 £ in der Placebo-Gruppe, somit also ca. 300 £ Mehrkosten in der Interventionsgruppe.

Im Rahmen der Analyse von Tsevat et al. wurden in Abhängigkeit von dem verwendeten Modell unterschiedliche Kosten für die Behandlung der Patienten in der Interventionsgruppe ermittelt. Die Kosten lagen hierbei zwischen 48.734 \$ bei Einsatz des Modells 1 für kardiovaskuläre Ereignisse und 54.359 bei Verwendung des Modells 2 zur Gesamtmortalität. Die Kosten für die Placebo-Gruppe beliefen sich zwischen

37.224 \$ bei dem Modell 2 zu kardiovaskulären Ereignissen und 42.223 \$ bei dem Modell 1 zur Gesamtmortalität.

Synthese von Kosten und Effekten

Glasziou et al. berechnen eine Kosten-Effektivitäts-Ratio von undiskontiert 7.695 \$ pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr, was diskontiert 10.938 \$ pro gewonnenes Lebensjahr entspricht.

Bei Jönsson et al. wurden diskontierte Kosten in Höhe von 5.502 £ pro gewonnenes Lebensjahr ermittelt.

Im Rahmen der modellierten Kosten-Nutzwert-Analyse von Scuffham et al. ergaben sich inkrementelle Kosten von 3.207 £ pro QALY.

Tsevat et al. berechneten wiederum in Abhängigkeit von dem verwendeten Modell diskontierte inkrementelle Kosten zwischen 16.000 \$ pro QALY bei Einsatz des Modells 2 zur Gesamtmortalität und 32.000 \$ pro QALY bei Verwendung des Modells 1 zu kardiovaskulären Ereignissen.

Behandlung von Unsicherheiten

Im Rahmen der modellierten Kosten-Effektivitäts-Analyse von Scuffham et al. sowie Tsevat et al. wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Tsevat et al. variierten dabei insbesondere die Annahmen zum Langzeitüberleben und zu der Häufigkeit tödlicher Ereignisse sowie zu den Kosten der Therapie. Im Rahmen von Mortalitäts-Modell 1 wurde ein Langzeiteffekt bzgl. des Überlebens von 9 % angenommen. Bei Änderung dieses Wertes in 22 %, wie sie bei vergleichbaren Patienten im Rahmen von LIPID beobachtet wurde, ergibt sich eine deutliche Senkung der Kosten-Effektivitäts-Ratio. In Bezug auf die Häufigkeit tödlicher Ereignisse wurde, wie in CARE beobachtet, angenommen, dass die Häufigkeit in der Pravastatin-Gruppe höher lag als in der Placebo-Gruppe. Die Dauer dieses Effektes wurde mit 10 Jahren angenommen. Verändert man die Dauer des Effektes auf eine Zeitdauer von 30 Jahren, kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Kosten-Effektivitäts-Ratio sowohl im Ereignis-Modell 1 als auch 2.

Scuffham et al. führten bzgl. der Unsicherheiten Monte Carlo Simulationen mit 10.000 Durchläufen durch. Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden der Einfluss der Auftretenshäufigkeit erster MACE, des Zeithorizontes sowie der Diskontrate analysiert. Hierbei zeigte sich insbesondere ein hoher Einfluss des Zeithorizontes auf die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

In allen vier Studien wurde geschlussfolgert, dass die Therapie mit dem eingesetzten Statin in den untersuchten Studienpopulationen als kosteneffektiv einzuschätzen ist. Glasziou et al. werteten die Ergebnisse ihrer Studie auf der Datengrundlage von LIPID als Zeichen einer Kosteneffektivität der Therapie mit Pravastatin für die meisten Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit. Jönsson et al. schlussfolgerten, dass die auf der Datenbasis von 4 S berechneten Kosten pro gewonnenes Lebensjahr in

einem Bereich liegen, der weitläufig als kosteneffektiv angesehen wird. Scuffham et al. werteten ihre Ergebnisse zur Kosteneffektivität von Fluvastatin in LIPS als Hinweis auf die ökonomische Effizienz von Fluvastatin in Großbritannien bei routinemäßiger Gabe nach erfolgter PTCA. Und auch Tsevat et al. schlussfolgern eine Kosteneffektivität beim Einsatz von Pravastatin bei Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt und durchschnittlichen Serum-Cholesterin-Werten.

In ihrer Diskussion gingen Tsevat et al. auf den Vergleich des Einsatzes von Statinen in der Primär- und Sekundärprävention ein und wiesen dabei auf eine zumindest gleichwertige wenn nicht erhöhte Kosteneffektivität im Vergleich zu Patienten der Primärprävention mit hohem Cholesterin-Werten und kardiovaskulären Risikofaktoren hin.

Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse

Lediglich in einer der vier analysierten Studien wurde explizit auf die Limitationen der durchgeführten Analyse eingegangen. Zum einen wiesen Scuffham auf das Fehlen von Langzeitergebnissen hin und die daraus resultierende Notwendigkeit, sich diesbezüglich auf Annahmen zu stützen. Des Weiteren sprachen sie eine methodische Limitation im Einsatz der Monte Carlo Simulation hin, die durch angenommene Kovarianz von null bei den in das Modell einfließenden Daten entstehen könne. Letztlich wiesen sie auf die Problematik des Zeithorizontes der Analyse hin. Die Studiendauer von LIPS betrug 4 Jahre. Der Zeithorizont der ökonomischen Analyse wurde mit 10 Jahren gewählt, wodurch letztlich sowohl eine Unter- als auch Überbewertung der Kosteneffektivität von Fluvastatin entstehen könne. In den drei übrigen Publikationen finden sich von Seiten der Autoren keine Hinweise auf eventuelle Limitation, der die Studien unterliegen.

Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse wurde lediglich von Glasziou et al. diskutiert. Hierbei wiesen die Autoren darauf hin, dass die Möglichkeit der Generalisierung von einer Reihe von Faktoren wie dem relativen Risikoprofil sowie der Compliance der behandelten Patienten abhinge.

5.3.2.3.3 Studien zur Sekundärprävention mit Bezug der Daten auf den deutschen Kontext**Fragestellung und Evaluationsrahmen**

Bei den zwei in diesem Abschnitt beschriebenen Publikationen handelt es sich um ökonomische Evaluationen zu den im medizinischen Teil des HTA analysierten Studien Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) von Szucs et al.¹ sowie Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) von Szucs et al.². Ziel der Veröffentlichungen ist die Bewertung der Kosteneffektivität der Statin-Therapie bezogen auf den deutschen Kontext.

Technologie

Im Rahmen von ASCOT-LLA wurde der Einsatz von Atorvastatin 10 mg gegen Placebo evaluiert, in LIPID kam Pravastatin 40 mg gegen Placebo zum Einsatz (siehe Tabelle 46 des medizinischen Teils).

Fragestellung

Die Autoren führten in beiden Veröffentlichungen unter der Fragestellung der Kosten-Effektivität eine Übertragung der Ergebnisse aus ASCOT-LLA und LIPID auf den deutschen Kontext durch.

Perspektive

Die Evaluation der Kosten-Effektivität erfolgte in beiden Publikationen aus der Perspektive der Kostenträger.

Zeithorizont

Der betrachtete Zeithorizont entsprach in beiden Veröffentlichungen der Studiendauer der zugrunde gelegten Primärerhebung. Bei ASCOT-LLA betrug die Studiendauer 3,3 und bei LIPID 6,1 Jahre.

Art der ökonomischen Evaluation

In beiden Studien erfolgte eine Kosten-Effektivitäts-Analyse mit der Bestimmung der Kosten pro gewonnenes Lebensjahr.

Studiendesign und Studien-, bzw. Zielpopulation

Bei den primär zugrunde liegenden Studien handelt es sich um doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studien. In LIPID wurden Männer und Frauen im Alter von 31-75 mit bekannter koronarer Herzkrankheit oder nach abgelaufenem Myokardinfarkt in die Studie eingeschlossen. Im Rahmen von ASCOT-LLA wurden Männer und Frauen im Alter von 40-79 Jahren einbezogen, ohne bekannte koronare Herzkrankheit, jedoch mit mindestens drei kardiovaskulären Risikofaktoren in der Anamnese, wobei u.a. das Vorliegen eines Diabetes mellitus, aber auch eine bekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit oder ein Status nach Schlaganfall berücksichtigt wurden.

Detailliertere Informationen können dem medizinischen Teil des HTA (siehe Bewertung Studiendesign, Patientencharakteristika Tabelle 46 bis Tabelle 52) entnommen werden.

Gesundheitseffekte

Untersuchte Zielgrößen, Ein- und Ausschlusskriterien, Follow-up-Raten und Ergebnisse sind für alle Studien dem Ergebnisteil zur medizinischen Effektivität zu entnehmen (Bewertung der medizinischen Effektivität Tabelle 53 bis Tabelle 57).

In den Veröffentlichungen von Szucs et al. wurden die in ASCOT-LLA und LIPID ermittelten Ergebnisse in Form von verhinderten Krankheitsfällen auf den deutschen Kontext übertragen.

Kosten

Bei beiden Studien wurden die direkten medizinischen Kosten der Patientenversorgung in die ökonomischen Analysen einbezogen und ein Vergleich der entstandenen Ressourcenverbräuche und Kosten in Hinblick auf ihren Unterschied zwischen der Interventions- und Placebo-Gruppe angestellt. In beiden Arbeiten fanden die Kosten der Statin-Therapie, die Behandlungskosten eines Myokardinfarktes und eines Schlaganfalls sowie die Kosten einer Bypass-Operation und einer PTCA Berücksichtigung.

Bzgl. der verabreichten Medikamente wurde die Einnahme der in Deutschland empfohlenen Dosierung bei 100 % der Patienten über den Zeitraum von 6 bzw. 3,3 Jahren ausgegangen. Die Häufigkeit von notwendigen Behandlungen wurde mittels Übertragung der ermittelten Häufigkeiten von Ereignissen in den Primärerhebungen auf eine fiktive Zahl von 1000 Patienten ermittelt.

Die Zuordnung der Kosten zu den Ressourcenverbräuchen erfolgte für die Medikamentenkosten unter Einbeziehung der Erstattungspreise für die größte Packung N3. Die Kosten für die Therapie des akuten Myokardinfarktes wurden auf der Datenbasis einer empirischen Analyse von Berger et al. 1997 sowie Ruckdätschel et al. 1996 einbezogen. Die Kosten der Behandlung des Schlaganfalls entstammten einer Kosten-Nutzen-Analyse von Kempel et al. aus dem Jahre 1994. Die Kostenermittlung der Bypass-Operation erfolgte unter Berücksichtigung der entsprechenden Fallpauschale, die der PTCA unter Einbeziehung des zugehörigen Sonderentgeltes.

Währung

Die Angabe der Kosten erfolgte bei Szucs et al.¹ in DM, bei Szucs et al.² in Euro.

Diskontierung

In beiden Publikationen wurde eine Diskontierung der Kosten durchgeführt. Diese erfolgte bei Szucs et al.¹ mit 3 % und bei Szucs et al.² mit 5 %. Eine Angabe der Bezugsjahre erfolgte in beiden Veröffentlichungen nicht. Hier wurde zur weiteren Bewertung der Daten die Annahme getroffen, dass jeweils das Jahr vor der Veröffentlichung als Bezugsjahr gewählt wurde, somit für Szucs et al.¹ 1999 und für Szucs et al.² 2003. Eine Diskontierung der Effekte wurde in keiner der beiden Veröffentlichungen durchgeführt.

Ergebnisse

Ermittelte Gesundheitseffekte

Als Effektivitätsparameter wurden in beiden Veröffentlichungen die gewonnenen Lebensjahre in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe herangezogen. Hierzu wurde zunächst die durchschnittliche Rest-Lebenserwartung von koronaren Herzkrankheit-Patienten für eine der Studienpopulation entsprechende, 60jährige deutsche Population mittels des DEALE-Verfahrens ermittelt. Diese lag bei Szucs et al.¹ bei 18,1 Jahren für Männer und 22,5 Jahren für Frauen sowie bei Szucs et al.² bei 20 Jahren für Männer und 23,9 Jahren für Frauen. Es wurde die Rest-Lebenserwartung unter Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung in der ASCOT- bzw. LIPID- Studie ermittelt sowie die dazugehörige Mortalitätsrate. Anschließend wurde die krankheitsspezifische Mortalitätsrate durch Verknüpfung der Mortalitätsrate in der Placebo-Gruppe mit der mittleren Lebenserwartung in der altersadjustierten deutschen Bevölkerung berechnet. Die errechnete Lebenserwartung betrug 16,6 bzw. 13,1 Jahre. Multipliziert mit den vermiedenen Ereignissen/Todesfällen ergaben sich daraus errechnete 405 gewonnene Lebensjahre bei Szucs et al.¹ und 85 bei Szucs et al.²

Ermittelte Kosten

Die ermittelten Kosten beliefen sich bei Szucs et al.¹ auf 8.4 Millionen DM netto für 1000 Patienten, bei Szucs et al.² auf 1.059.987 € für 1000 Patienten.

Synthese von Kosten und Effekten

Bei Szucs et al.² ergaben sich diskontiert Kosten von 10.102 € pro gewonnenes Lebensjahr. Bei Szucs et al.¹ errechneten sich 17.314 DM pro gewonnenes Lebensjahr, entsprechend 8.853 €.

Behandlung von Unsicherheiten

Im Rahmen beider Publikationen wurden univariate Sensitivitätsanalysen in Hinblick auf die Parameter Medikamentenkosten sowie die Kosten der betrachteten Ereignisse durchgeführt.

In der Publikation von Szucs et al.¹ wurden als wesentliche Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die Identifikation des Medikamentenpreises als bedeutendster Einflussfaktor auf die Kosteneffektivität sowie die Zunahme der Kosten-Effektivität bei Senkung des Diskontsatzes auf 3 % ermittelt.

Die univariate Sensitivitätsanalyse bei Szucs et al.² zeigte den Einfluss der Parameter Medikamentenkosten, Kosten des Myokardinfarktes, Kosten des Schlaganfalls, Lebenserwartung und Diskontsatz auf die Kosten-Effektivität der Therapie. Trotz deutlicher Schwankungen der Ergebnisse im Rahmen der Sensitivitätsanalysen lägen die vorliegenden Kosten-Effektivitäts-Werte weiterhin in einem als kosteneffektiv einzuschätzenden Bereich.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

In beiden Studien wurde geschlussfolgert, dass die Therapie mit dem eingesetzten Statin in den untersuchten Studienpopulationen als kosteneffektiv einzuschätzen sei.

Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse

Die Autoren wiesen in beiden Publikationen auf Schwächen hin. Diese wurden jeweils darin gesehen, dass Daten, die in England/Skandinavien bzw. Australien/Neuseeland erhoben worden sind, auf den deutschen Kontext übertragen wurden. Hierbei könne es Unterschiede in der Lebenserwartung sowie im Risikoprofil im Vergleich zu der Studienpopulation des Ursprungslandes geben.

Bei Szucs et al.¹ wurde als weitere Limitation die nicht mögliche Einbeziehung von Kosten der Behandlung von Nebenwirkungen angemerkt, da an dieser Stelle eine Bewertung der Ressourcenverbräuche nicht möglich gewesen sei.

Szucs et al.² wertete als zusätzliche Schwäche der Veröffentlichung die nicht vorhandene Möglichkeit der Durchführung einer Kosten-Nutzenwert-Analyse, da entsprechende Nutzwerte im primären Datensatz nicht erhoben worden seien.

Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)

Das primäre Ziel der Studien bestand in der Übertragung der Ergebnisse von LIPID und ASCOT-LLA auf den deutschen Kontext. Im Rahmen dieser Zielsetzung kamen beide Arbeitsgruppen zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit den eingesetzten Statinen auch in vergleichbaren Studienpopulationen als kosteneffektiv einzuschätzen seien. Dementsprechend findet sich eine indirekte Aussage zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse ASCOT-LLA und LIPID auf den deutschen Kontext.

5.3.2.4 Bewertung der Studienqualität

In der folgenden Tabelle 31 und Tabelle 32 erfolgt im Einzelnen eine Bewertung der methodischen Qualität der in die ökonomische Analyse einbezogenen Studien. In der letzten Spalte ist der Punktwert bei jedem der 56 Kriterien für die Studie aufgelistet. Je nach Güte der Erfüllung eines Kriteriums wurden 0, ½ oder 1 Punkt vergeben.

5.3.2.4.1 Einsatz von Statinen zur Primärprävention

Tabelle 31: Beurteilung der eingeschlossenen und mit Qualitätskatalog bewerteten Evaluationen zum Einsatz von Statine in der Primärprävention anhand der Qualitätskriterien

Qualitätskriterien	Ebrahim et al. 1999	van Hout et al. 2001	Caro et al. (WOSCOPS)	Gotto et al. (AFCAPS)
Fragestellung				
1.	1	1	1	1
2.	1	1	½	½
Evaluationsrahmen				
3.	1	1	1	1
4.	1	1	1	1
5.	½	½	½	½
6.	½	½	½	½
7.	1	1	1	1
8.	1	1	1	½
9.	1	1	1	0
10.	½	½	1	0
Analysemethoden- und Modellierung				
11.	½	½	0	½
12.	½	½	0	nr

13.	1	1	0	nr
14.	½	½	½	nr
Gesundheitseffekte				
15.	1	1	1	1
16.	1	1	1	1
17.	nr	1	½	½
18.	½	nr	nr	nr
19.	0	0	0	0
20.	nr	nr	nr	nr
21.	½	½	½	½
Kosten				
22.	1	1	½	½
23.	1	1	½	½
24.	1	½	½	½
25.	1	½	½	½
26.	½	½	½	½
27.	0	0	0	0
28.	1	1	1	1
29.	nr	nr	nr	nr
30.	1	0	0	1
Diskontierung				
31.	1	1	1	½
32.	1	0	1	1
33.	1	1	1	1
34.	1	0	0	0
Ergebnispräsentation				
35.	½	0	0	nr

36.	1	1	½	1
37.	0	0	0	nr
38.	1	1	1	Kosten- Konsequenzen- Studie
39.	1	1	1	1
40.	½	½	½	1
41.	0	½	½	0
Behandlung von Unsicherheiten				
42.	0	1	0	nr
43.	½	0	½	nr
44.	0	1	0	nr
45.	1	1	1	nr
46.	1	1	0	nr
47.	½	nr	nr	1
Diskussion				
48.	½	½	0	1
49.	1	1	0	0
50.	0	0	0	nr
51.	1	½	½	1
52.	½	1	0	0
53.	1	1	0	0
54.	1	½	0	0
Schlussfolgerungen				
55.	1	1	1	1
56.	1	1	1	1

Nummerierung der Bewertungskriterien entspricht der Fragenfolge des Qualitätskatalogs

Durchgehend nicht erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- der Bewertung von Gesundheitszuständen mit Präferenzen (Kriterium 19)
- der Angabe von Daten zu Produktivitätsausfallkosten (Kriterium 27)

Mangelhaft erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- der schlüssigen Begründung von Vergleichstechniken (Kriterium 5)

Vollständig erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- der präzisen Formulierung der Fragestellung (Kriterium 1)
- der Vollständigkeit der im Rahmen der Fragestellung verglichenen Technologien (Kriterium 4)
- der Berücksichtigung und Aufführung der relevanten Gesundheitszustände (Kriterium 15)
- der Angabe der Quellen für die Gesundheitseffektdaten (Kriterium 16)
- der Nennung der Währung (Kriterium 28)
- der Angabe der Diskontrate (Kriterium 33)

Die Publikation von Caro et al. zur Ökonomie von WOSCOPS zeigt eine Schwäche in der Beschreibung der Modellstruktur, die annähernd nicht vorhanden ist. Eine Beschreibung des Modells findet sich in der Publikation nicht, vielmehr wird auf den korrespondierenden Autor verwiesen, bei dem weitere Details zum Modell angefragt werden können. Auf die Kontaktierung des Autors und die Bitte um Übermittlung detaillierter Informationen zur Modellstruktur erfolgte keine Reaktion. Des Weiteren zeigten sich Defizite in der Beschreibung der Mengen- und Preisgerüste.

Der HTA von Ebrahim et al. zeigte Defizite in der Darstellung der Modellstruktur. Die Beschreibung der Modellstruktur erfolgte nicht, sondern es wurde auf eine Veröffentlichung¹⁰² verwiesen, in der diese Beschreibung vorhanden sei. Es wurde versucht, diese Veröffentlichung zwecks Einblick in die Modellstruktur zu beschaffen, was jedoch aufgrund einer nicht vorhandenen Publizität dieser Arbeit nicht gelang. Eine Kontaktierung des Autors erfolgte ebenfalls ergebnislos.

¹⁰² Pickin M, Payne JN, Haq IU, McCabe CJ, Ward SE, Jackson PR, et al. Statin therapy/HMG-CoA reductase inhibitor treatment in the prevention or coronary heart disease. Sheffield: Trent Institute for Health Services Research, University of Leicester, Nottingham and Sheffield; 1996.

5.3.2.4.2 Einsatz von Statinen zur Sekundärprävention

Tabelle 32: Beurteilung der eingeschlossenen und mit Qualitätskatalog bewerteten Evaluationen zum Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention anhand der Qualitätskriterien

Qualitätskriterien	Ebrahim et al. 1999	van Hout et al. 2001	Glasziou et al. 2003 (LIPID)	Jönsson et al. 1999 (4S)	Scuffham et al. 2004 (LIPS)	Tsevat al. 2001 (CARE)	etSzucs al. ¹ 2000 (LIPID)	etSzucs al. ² 2004 (ASCOT)
Fragestellung								
1.	1	1	1	1	1	1	1	1
2.	1	1	½	½	½	½	½	½
Evaluationsrahmen								
3.	1	1	1	1	1	1	1	1
4.	1	1	1	1	1	1	1	1
5.	½	½	½	½	½	½	½	½
6.	½	½	½	½	½	½	½	½
7.	1	1	1	1	1	1	1	1
8.	1	1	1	1	1	1	1	1
9.	1	1	1	1	1	1	1	1
10.	½	½	1	0	1	1	1	1
Analysemethoden und Modellierung								
11.	½	½	1	1	1	1	0	0
12.	½	½	nr	nr	1	1	nr	nr
13.	1	1	nr	nr	½	½	nr	nr
14.	0	½	nr	nr	1	1	nr	nr

Gesundheits- effekte								
15.	1	1	1	1	1	1	1	1
16.	1	1	1	1	1	1	1	1
17.	Nr	1	½	½	½	½	½	½
18.	½	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
19.	0	0	1	0	1	1	0	0
20.	nr	nr	1	nr	1	1	nr	nr
21.	½	½	½	½	½	½	½	½
Kosten								
22.	1	1	1	1	1	1	1	1
23.	1	1	1	1	1	1	1	1
24.	1	½	1	½	1	1	1	1
25.	1	½	1	½	1	1	1	1
26.	½	½	½	½	½	½	½	½
27.	0	0	0	0	0	0	0	0
28.	1	1	1	1	1	1	1	1
29.	nr	nr	nr	?	?	nr	nr	nr
30.	nr	0	?	½	1	?	1	?
Diskontierung								
31.	1	1	1	1	1	1	½	½
32.	1	0	1	1	1	1	0	0
33.	1	1	1	1	1	1	1	1
34.	1	0	1	0	1	0	0	1
Ergebnis- präsentation								
35.	½	0	nr	nr	0	0	nr	nr
36.	0	1	1	½	½	0	0	½

37.	0	0	0	½	1	0	0	1
38.	1	1	1	1	1	1	1	1
39.	1	1	1	1	0	0	1	1
40.	½	½	1	1	1	1	0	1
41.	0	½	1	½	0	0	1	1
Behandlung von Unsicherheiten								
42.	½	1	nr	1	1	1	½	½
43.	½	0	nr	0	1	0	0	0
44.	0.	1	nr	1	0	½	0	0
45.	1	1	nr	1	1	1	1	1
46.	1	1	nr	1	1	1	½	1
47.	½	nr	1	0	nr	nr	nr	nr
Diskussion								
48.	0	½	0	0	1	0	1	1
49.	1	1	½	0	1		0	0
50.	0	0	nr	nr	0	0	1	1
51.	1	½	0	0	1	0	1	1
52.	½	1	½	0	0	0	½	1
53.	1	1	0	0	0	0	0	0
54.	1	½	0	0	1	0	1	1
Schlussfolgerungen								
55.	1	1	1	1	1	1	1	1
56.	1	1	1	1	1	1	1	1

Nummerierung der Bewertungskriterien entspricht der Fragenfolge des Qualitätskatalogs

Durchgehend nicht erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- der Angabe von Daten zu Produktivitätsausfällen (Kriterium 27)

Mangelhaft erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- der schlüssigen Begründung zur Auswahl der Vergleichstechnologie (Kriterium 5)
- der Belegung zur Evidenz von Gesundheitseffekten (Kriterium 21)

Vollständig erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- der präzisen Formulierung der Fragestellung (Kriterium 1)
- der expliziten Nennung der gesundheitsökonomischen Evaluation (Kriterium 8)
- der Untersuchung sowohl von Kosten als auch Gesundheitseffekten (Kriterium 9)
- der Einbeziehung der relevanten Gesundheitszustände und deren eindeutige Nennung sowie der Angabe der Quellen für die Gesundheitszustände (Kriterium 15 und 16)
- der Darstellung von Mengen- sowie der Nennung von Quellen und Methoden zur Ermittlung (Kriterium 22 und 23)
- der Nennung der Währung (Kriterium 28)
- der Angabe für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvollen Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekten (Kriterium 38)

5.3.3 Qualitative Informationssynthese

5.3.3.1 Berücksichtigte Kostenkomponenten

In Tabelle 33 wurden die in den Studien jeweils berücksichtigten Kostenkomponenten angegeben. Kostenkomponenten, die bei der Berechnung der Kosten zwar berücksichtigt worden waren, wurden jedoch häufig nicht gesondert berichtet. Bei Kostenkomponenten, die berücksichtigt und gesondert berichtet wurden, ist im zugehörigen Feld „x“ eingetragen. Falls eine Kostenkomponente berücksichtigt wurde, aber nicht gesondert berichtet, ist in das zugehörige Feld „ns“ für „nicht spezifiziert“ eingetragen. Falls zwar der Ressourcenverbrauch, aber nicht die zugehörigen Kosten berichtet wurden, ist ebenfalls „ns“ eingetragen. Wurde eine Kostenkomponente nicht berücksichtigt, so ist „nb“ eingetragen. Falls unklar war, ob eine Kostenkomponente berücksichtigt worden war, ist ein „?“ eingetragen.

Alle Studien, die in die Informationssynthese eingeschlossen wurden, berücksichtigen die direkten medizinischen Kosten, wobei es deutliche Unterschiede in den verschiedenen einbezogenen Teilkosten zwischen den Studien gibt. Keine der Studien berücksichtigte direkte nicht medizinische Kosten oder indirekte Kosten.

In allen Studien wurden die Kosten der Statin-Therapie aufgezeigt und berücksichtigt. Unterschiede zwischen den Studien fanden sich in der zusätzlichen Berücksichtigung von Kosten für die Therapieüberwachung der Statin-Einnahme wie z. B. Leberfunktionstests sowie der Einbeziehung von Kosten, die für eventuelle Therapienebenwirkungen entstanden sind. Die Kosten für das Therapie-Monitoring wurden in den Publikationen von Caro et al. sowie Gotto et al. berücksichtigt. Die Kosten für die Behandlungen wurden bei Gotto et al. einbezogen, Caro et al. gehen ebenfalls auf diese Kosten ein, kommen jedoch zu dem Ergebnis, dass sie aufgrund fehlender Nebenwirkungen gleich null zu setzen seien.

Ein Großteil der einbezogenen Kosten entstand bei Hospitalisierungen aufgrund eingetretener kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse. Die Kosten für Hospitalisierungen wurden in allen Studien berücksichtigt. Es gab hierbei jedoch Unterschiede in den Ursachen für Hospitalisierungen, die eingerechnet wurden sowie in dem Detailliertheitsgrad der berichteten Ursachen und Kosten von Hospitalisierungen. Bei Caro et al. wurden den relevanten kardialen und kardiovaskulären Ereignissen jeweils Kostenschätzungen zugeordnet, die im Rahmen des ersten Krankenhausaufenthaltes aufgrund der zugrunde liegenden Diagnose anfielen. Gotto et al. sowie Tsevat et al. bezogen den kardialen und kardiovaskulären Ereignissen zugeordnete Kosten von DRGs in die Analyse ein. Glasziou et al. berücksichtigte darüber hinaus auch Kosten aufgrund von Krankenhausaufenthalten nicht kardialer Ursache.

In drei Studien zur Sekundärprävention wurden Kosten für ambulante Arztkontakte der Patienten berücksichtigt von Glasziou et al., Jönsson et al. und Scuffham et al. Bei Tsevat et al., Szucs et al.¹ sowie Szucs et al.² gingen diese Kosten nicht in die Analyse

ein. Glasziou et al. bezogen darüber hinaus Kosten für die Nutzung von Pflegeeinrichtungen nach aufgetretenen Ereignissen ein.

Die Kosten für sonstige verabreichte Medikamente sind in die Gesamtkosten bei Glasziou et al., Scuffham et al. und Tsevat et al. eingegangen. Glasziou et al. berücksichtigten hierbei Medikationen für sämtliche auch nicht kardiale und kardiovaskuläre Indikationen, während Scuffham et al. lediglich die Kosten für weitere Cholesterin-senkende Medikamente und Tsevat et al. für kardiale Medikationen einbezogen.

Tabelle 33: Berücksichtigte Kostenkomponenten

	WOSCOPS Caro et al. 1997 ¹⁰³	AFCAPS Gotto et al. 2000 ¹⁰⁴	LIPID Glasziou et al. 2002	4S Jönsson et 1999	LIPS Scuffham et al. 2004	CARE Tsevat et al 2001	LIPID Szucs et al 2000	ASCOT Szucs et al. 2004
Kosten der eingesetzten Technologie								
Statin-Therapie	x	X	X	x	x	x	x	x
Therapieüberwachung	x	X	nb	nb	nb	nb	nb	nb
Behandlung von Nebenwirkungen	nb	X	nb	nb	nb	nb	nb	nb
Berücksichtigte Ereignisse/ Hospitalisierungen								
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	x		ns		ns		ns	ns
Stummer Myokardinfarkt	x		ns		ns		ns	ns
Tödlicher Myokardinfarkt	x		ns		ns		ns	ns
Angina pectoris	x		x ¹⁰⁵					
Nicht-tödlicher	x		ns				ns	ns

¹⁰³ Einschätzung der Kosten für die Behandlung des eingetretenen Ereignisses während des ersten Krankenhausaufenthalts

¹⁰⁴ Berücksichtigung über Häufigkeit und Kosten pro Fall der zutreffenden DRG

¹⁰⁵ Instabile Angina pectoris

Schlaganfall								
tödlicher Schlaganfall	x		ns				ns	ns
TIA	x		?					
Weitere Erkrankungen des Herzkreislaufsystems			X					
Nicht kardiovaskuläre Kosten	nb	nb	X					
Koronare Bypass-OP	x		X		x		x	x
PTCA	x		?		X (PCI)?		x	x
Angiographie	x		?				nb	nb
Angioplastie			X				nb	nb
Kosten für ambulante Kontakte			X	x	x ¹⁰⁶	nb	nb	nb
Kosten für Pflegeeinrichtungen			X	?	nb	nb	nb	nb
Sonstige Medikamente	?		X		x ¹⁰⁷	x ¹⁰⁸	nb	nb

¹⁰⁶ unterschieden wurde hierbei in Kosten für Kontrolluntersuchungen durch den Thoraxchirurgen bzw. den Kardiologen sowie Besuche beim Hausarzt und Hausbesuche durch den Hausarzt

¹⁰⁷ bezieht sich lediglich auf Kosten für andere Cholesterin-senkende Medikamente

¹⁰⁸ kardiale Medikationen fanden Berücksichtigung

Direkte nicht medizinische Kosten	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb
Indirekte Kosten	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb

nb= nicht berücksichtigt nr= nicht relevant ns= nicht spezifiziert ?= unklar

5.3.3.2 Kosten des Einsatzes von Statinen in der Primärprävention

In Tabelle 34 bis Tabelle 36 wird eine Übersicht über die aggregierten Kosten der medikamentösen Therapie mit Statinen zur Primärprävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse gegeben sowie die Kosten auftretender Ereignisse dargestellt. Dabei werden die Werte in Tabelle 34 und in Tabelle 35 diskontiert in der Originalwährung angegeben, in Tabelle 36 wurden die Kostendaten mittels Kaufkraftparitäten in Euro umgerechnet und entsprechend des Gesamt-Verbraucherpreisindex für Dezember 2004 inflationsbereinigt. Im Folgenden wurden die währungskonvertierten und inflationsbereinigten Werte verwendet.

In den beiden eingeschlossenen Studien zur Primärprävention, der Kosten-Konsequenzen-Studie zu AFCAPS/TextCAPS von Gotto et al. sowie der Kosteneffektivitäts-Studie von Caro et al. auf Grundlage der medizinischen Ergebnisse aus WOSCOPS, finden sich jeweils nur sehr wenig detaillierte Angaben zu den verursachten direkten medizinischen Kosten.

Caro et al. beziehen im Rahmen des von ihnen verwendeten Modells die Kosten auf eine fiktive Patientenpopulation von 10.000 Personen. Die Medikamentenkosten wurden aggregiert berichtet für diese Population bezogen auf den gesamten Studienzeitraum von 5 Jahren. Die Medikamentenkosten betragen undiskontiert 23.340.984 £ einschließlich der Ausgaben für die Therapie-Überwachung und die Behandlung von Nebenwirkungen, wobei lediglich die Kosten pro Tablette (40 mg) einzeln mit 1,66 £ angegeben wurden. Die Einsparungen aufgrund von verhinderten kardialen und kardiovaskulären Ereignissen werden undiskontiert mit 529.214 £ beziffert, was zu Netto-Kosten der Therapie von 22.811.769 £ führt. Obwohl eine tabellarische Darstellung der angenommenen Kosten pro spezifischem eingetretenem Ereignis aufgeführt ist, lässt sich nicht nachvollziehen, wie die Autoren die angegebenen Einsparungen errechnet haben, da keine detaillierten Angaben zu den Ereignissen in der Statin- und Placebo-Gruppe aufgeführt wurden. Diskontiert werden 19.973.401 £ als Kosten der Therapie für 10.000 Patienten bezogen auf 5 Jahre angegeben, demnach 1997 £ pro Patient. Eine Angabe der inflationsbereinigten und währungskonvertierten Brutto-Kosten ist für die Untersuchung von Caro et al. nicht möglich, da die entsprechenden Umrechnungen jeweils von der auf das Basisjahr bezogenen diskontierten Originalangaben der Studie berechnet worden sind, die für die Brutto-Kosten bei Caro et al. nicht angegeben waren.

Bei Gotto et al. wurden diskontierte Kosten pro Patient für den Studienzeitraum von 5,2 Jahren angegeben. Die Medikamentenkosten betragen hier 4,417 \$ (2,46 \$ pro Tag). Zusätzlich wurden die Kosten für die Therapie-Überwachung differenziert mit 237 \$ pro Patient sowie die Kosten für die Behandlung von Nebenwirkungen mit 1,25 \$ beziffert. Insgesamt wurden die diskontierten Kosten der Statin-Therapie mit 4.654 \$ angegeben. Als eingesparte Kosten aufgrund der Prävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse werden 524 \$ pro Patient angelistet. Auch bei Gotto et al. ist trotz der Angabe von Häufigkeiten von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen in den Behandlungsgruppen, der Angabe der Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten sowie der Auflistung der berücksichtigten DRGs das Ergebnis rechnerisch nicht genau nachverfolgbar. Währungskonvertiert und inflationsbereinigt auf den Stand von Dezember 2004 ergeben sich Brutto-Kosten von 5.147 € pro Patient über einen Zeitraum von 5,2 Jahren, was Brutto-Kosten pro Patient und Jahr von 990 € entspricht. Die entsprechenden Netto-Kosten der Therapie mit Lovastatin betragen 3.613 € für den Studienzeitraum von 5,2 Jahren, was Netto-Kosten von 878 € pro Patient pro Jahr entspricht.

Tabelle 34: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, undiskontiert (Primärprävention)

	Caro et al.		Gotto et al. ¹⁰⁹	
	pro Patient		pro Patient	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Lovastatin	Placebo
Währung (Basisjahr)	£ (1996)		US \$ (1998)	
Direkte medizinische Kosten				
Medikamentenkosten	2.334 (ohne Behandlung von Nebenwirkungen) für 5 Jahre		k. A.	
Therapieüberwachung			k. A.	
Behandlung von Nebenwirkungen			k. A.	
Kosten eingetretener				
Einsparungen	-52,92 für 5 Jahre			
Kardiovaskuläre health care costs	Ns		k. A.	k. A.
Brutto-Kosten	2.334 für 5 Jahre; 467 pro Jahr			
Netto-Kosten	2.281 für 5 Jahre; 452 pro Jahr			

¹⁰⁹ alle Werte sind nur in diskontierter Form angegeben.

Tabelle 35: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, diskontiert (Primärprävention)

	Caro et al.		Gotto et al.	
	Primärprävention			
	pro Patient		pro Patient	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Lovastatin	Placebo
Währung (Basisjahr)	£ (1996)		US \$ (1998)	
Direkte medizinische Kosten				
Medikamentenkosten			4.417 (2,6 pro Tag)	
Therapieüberwachung			236	
Behandlung von Nebenwirkungen			1,13	
Kosten eingetretener				
Einsparungen				
Kardiovaskuläre health care costs	ns		1.407	1.931
Brutto-Kosten			4.654 für 5,2 Jahre; 895 pro Jahr	
Netto-Kosten	1997 für 5 Jahre; 399 pro Jahr		4.130 für 5,2 Jahre; 794 pro Jahr	

Tabelle 36: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten in €2004, diskontiert, währungskonvertiert und inflationsbereinigt (Primärprävention)

	Caro et al.		Gotto et al.	
	pro Patient		pro Patient	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Lovastatin	Placebo
Währung (Basisjahr)	£ (1996)		US \$ (1998)	
Direkte medizinische Kosten				
Medikamentenkosten			4.884	
Therapieüberwachung			262	
Behandlung von Nebenwirkungen			1,25	
Kosten eingetretener				
Einsparungen				
Kardiovaskuläre health care costs	ns		1.556	2.135
Brutto-Kosten			5.147 für 5,2 Jahre; 990 pro Jahr	
Netto-Kosten	3.613 für 5 Jahre; 723 pro Jahr		4.567 für 5,2 Jahre; 878 pro Jahr	

5.3.3.3 Kosten des Einsatzes von Statinen in der Sekundärprävention

In den Tabellen 37 bis 39 wird eine Übersicht über die aggregierten Kosten der medikamentösen Therapie mit Statinen zur Sekundärprävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse gegeben sowie die Kosten aufgetretener Ereignisse dargestellt. Dabei werden die Werte in Tabelle 37 in der Originalwährung undiskontiert und in Tabelle 38 in der Originalwährung diskontiert angegeben, in Tabelle 39 wurden die Kostendaten mittels Kaufkraftparitäten in Euro umgerechnet und entsprechend des Gesamt-Verbraucherpreisindex für Dezember 2004 inflationsbereinigt. Im Folgenden wurden die währungskonvertierten und inflationsbereinigten Werte verwendet.

Bei Glasziou et al. werden Gesamtkosten von undiskontiert 95.611.388 A\$ in der Statin- und 80.787.768 A\$ in der Placebo-Gruppe für alle Studienteilnehmer über die gesamte Behandlungszeit angegeben, was Netto-Kosten von 14.823.620 A\$ entspricht. Berechnet auf die Behandlung pro Person und Jahr ergibt dies Brutto-Kosten in der Interventionsgruppe von 3.483 A\$ und 2.957 A\$ in der Placebo-Gruppe. Die Netto-Kosten berechnen sich mit 529 A\$ pro Patient und Jahr. Da eine Angabe der Brutto- und Netto-Kosten in diskontierter Form nicht gegeben ist, ist eine Berechnung der währungskonvertierten und inflationsbereinigten Kosten nicht möglich. Jönsson et al. geben die diskontierten Brutto-Kosten in der Statin-Gruppe mit 8.083.039 £ für 3.639 Patienten sowie in der Placebo-Gruppe mit 5.150.000 £ für 2.317 Patienten über den Studienzeitraum von 5,5 Jahren an. Die Netto-Kosten belaufen sich auf gesamt 2.933.039 £. Dies entspricht Kosten pro Patient und Jahr von 241 £. Scuffham et al. beschreiben im Rahmen ihrer Analyse von LIPS diskontierte Brutto-Kosten von 5.163 € pro Patient in der Fluvastatin und 4.739 € pro Patient in der Placebo-Gruppe über den in der Modellierung gewählten Zeithorizont von 10 Jahren. Entsprechend ergeben sich Netto-Kosten von 42 € pro Patient pro Jahr. Bei Tsevat et al. belaufen sich die Brutto-Kosten in der Statin-Gruppe in diskontierter Form abhängig von dem in der Modellierung gewählten Modell zwischen 48.734 US\$ und 54.359 US\$ in der Interventions- und 37.224 US\$ und 42.223 US\$ in der Placebo-Gruppe. Die Netto-Kosten belaufen sich diskontiert auf 10.954 US\$ bis 12.571 US\$.

Währungskonvertierte und inflationsbereinigte Angaben lassen sich lediglich bei Jönsson et al. Scuffham et al. sowie Tsevat et al. berechnen, die in ihren Arbeiten jeweils Daten zu den in Hinblick auf das jeweilige Basisjahr diskontierten Brutto- und/oder Netto-Kosten gemacht haben. Bei Glasziou et al. fehlen die diskontierten Kosten-Angaben mittels derer die Berechnung durchgeführt wird. Die währungskonvertierten Netto-Kosten der Statin-Therapie liegen bei Jönsson et al. bei gesamt 5.481.337 €, entsprechend 2.468 € pro Patient über den gesamten Zeitraum und 450 € pro Patient und Jahr. Die Netto-Kosten der Therapie mit Fluvastatin belaufen sich bei Scuffham et al. in währungskonvertierter und inflationsbereinigter Form auf 438 € pro Patient für einen Zeitraum von 10 Jahren und entsprechen 44 € pro Patient und Jahr. Bei Tsevat et al. lagen die Netto-Kosten abhängig vom verwendeten Modell zwischen 12.405 € und 14.236 €.

In den Untersuchungen von Szucs et al. zu LIPID und ASCOT-LLA werden bei Szucs et al.¹ zu LIPID Netto-Kosten von undiskontiert 8.400.000 DM für die Behandlung von 1.000 Patienten über 6 Jahre angenommen. Dies entspricht Netto-Kosten von 1.400 DM pro Patient pro Jahr. Die Angabe der Brutto-Kosten findet sich in der Arbeit nicht. In der von Szucs et al.² durchgeführten Untersuchung zu ASCOT-LLA werden undiskontiert Brutto-Kosten in der Statin-Gruppen von 2.398.589 € und in der Placebo-Gruppe von 1.303.469 € für 1.000 Patienten über eine Behandlungszeitraum von 3,3 Jahren angegeben. Die Netto-Kosten belaufen sich damit insgesamt auf 1.005.987 €; entsprechend 305 € pro Patient und Jahr.

Tabelle 37: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, Originalangabe (bezogen auf ein Jahr)

	Glasziou et al. 2003 (LIPID)		Jönsson et al. 1999 (4S)		Scuffham et al. 2004 ¹¹⁰ (LIPS)		Tsevat et al. 2001 ¹¹¹ (CARE)	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Simvastatin	Placebo	Fluvastatin	Placebo	Pravastatin	Placebo
Währung	A \$		£)		€		US \$	
Bezugsjahr	1998		1995		2002		1998	
Direkte medizinische Kosten			Ns					
Medikamentenkosten Statin	22.166.895 (808)		1,19 pro Patient pro Tag					
Therapieüberwachung	nb	nb	nb					
Behandlung von Nebenwirkungen	nb	nb	nb					
Medikamentenkosten nicht-Statin	10.407.729 (379)	12.007.273 (438)	nb					

¹¹⁰ Eine entsprechende Angabe ist nicht möglich, da die Kosten nur in diskontierter Form angegeben sind.

¹¹¹ Eine entsprechende Angabe ist nicht möglich, da die Kosten nur in diskontierter Form angegeben sind.

Hospitalisierungen	40.132.270 (1462)	46.279.131 (1690)	3.870.000 (317)	5.730.000 (489)				
Kosten für ambulante Kontakte	17.109.639 (623)	16.871.056 (616)	nb					
Kosten für diagnostische Tests	5.011.405 (183)	4.940.859 (180)	nb					
Kosten für Pflegeeinrichtungen	783.450 (29)	689.449 (25)	nb					
Brutto-Kosten	95.611.388 (3483)	80.787.768 (2957)						
Netto-Kosten	14.823.620 (529)							

Fortsetzung Tabelle 37

	Szucs et al. ¹ 2000 (LIPID)		Szucs et al. ² 2004 (ASCOT)	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Atorvastatin	Placebo
Währung	DM		€	
Bezugsjahr	1999 ¹¹²		2003 ¹¹³	
Direkte medizinische Kosten				
Medikamentenkosten Statin	10.200.000		1.398.063 für 1.000 P. über 3,3 Jahre	
Therapieüberwachung	nb	nb	nb	nb
Behandlung von Nebenwirkungen	nb	nb	nb	nb

¹¹² Aufgrund einer fehlenden Angabe zum Basisjahr wurde der Dezember des Jahres vor der Veröffentlichung als Basisjahr angenommen.

¹¹³ Aufgrund einer fehlenden Angabe zum Basisjahr wurde der Dezember des Jahres vor der Veröffentlichung als Basisjahr angenommen.

Behandlungskosten für eingetretenen Ereignisse	1.834.000		911.393	1.303.469
Medikamentenkosten nicht-Statine	nb		nb	
Hospitalisierungen	ns		ns	
Kosten für ambulante Kontakte	ns		nb	
Kosten für diagnostische Tests	ns		nb	
Kosten für Pflegeeinrichtungen	ns		nb	
Brutto-Kosten			2.398.589 für 1.000 P. über 3,3 Jahre	1.303.469 für 1.000 P. über 3,3 Jahre
Netto-Kosten	8.400.000 für 1.000 P. über 6 Jahre (1400)		1.005.987 für 1.000 P. über 3,3 Jahre (305)	

Tabelle 38: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, Originalangabe, diskontiert (bezogen auf ein Jahr)

	Glasziou et al. 2003 ¹¹⁴ (LIPID)		Jönsson et al. 1999 (4S)		Scuffham et al. 2004 (LIPS)		Tsevat et al. 2001 (CARE)	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Simvastatin	Placebo	Fluvastatin	Placebo	Pravastatin	Placebo
Währung	A \$		(SEK), £		(£), €		US \$	
Bezugsjahr	1998		1995		2002			
Direkte medizinische Kosten			ns		ns		ns	
Medikamentenkosten Statin			4.573.039 2.059 pro Patient über 5,5 Jahre					
Therapieüberwachung			nb					
Behandlung von Nebenwirkungen			nb		ns		ns	

¹¹⁴ Eine entsprechende Angabe ist nicht möglich, da die Angabe der Kosten in differenzierter Form lediglich undiskontiert vorliegt.

Medikamentenkosten nicht-Statine			nb					
Hospitalisierungen			3.510.000 1580 pro P. (287)	5.150.000 2318 pro P. (421)				
Kosten für ambulante Kontakte			nb		ns			
Kosten für diagnostische Tests			nb					
Kosten für Pflegeeinrichtungen			nb					
Brutto-Kosten			8.083.039 3639 pro P. für 5,5 Jahre (662)	5.150.000 2317 pro P. für 5,5 Jahre (421)	5163 pro P. für 10 Jahre (516)	4739 pro P. für 10 Jahre (474)	abh. vom verwendeten Modell: M1: 53.177 M2: 54.359 R1: 48.734 R2: 49.087	abh. vom verwendeten Modell: M1: 42.223 M2: 41.788 R1: 37.435 R2: 37.224
Netto-Kosten			2.933.039 1320 pro P. (241)		424 pro P. für 10 Jahre (42)		M1: 10.954 M2: 12.571 R1: 11.510 R2: 11.863	

Fortsetzung
Tabelle 38

	Szucs et al. ¹ 2000 (LIPID)		Szucs et al. ² 2004 (ASCOT)	
	Pravastatin	Placebo	Atorvastatin	Placebo
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Atorvastatin	Placebo
Währung	DM		€	
Bezugsjahr	1999		2003	
Direkte medizinische Kosten			ns	
Medikamentenkosten Statin	nb			
Therapieüberwachung	nb		nb	
Behandlung von Nebenwirkungen	nb		nb	
Medikamentenkosten nicht-Statin	nb		nb	
Hospitalisierungen	nb			
Kosten für ambulante Kontakte	ns			

Kosten für diagnostische Tests	ns			
Kosten für Pflegeeinrichtungen	ns		nb	
Brutto-Kosten	ns			
Netto-Kosten	nb		856.383 für 1000 Patienten über 3,3 Jahre	

Tabelle 39: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten in €2004, währungskonvertiert und inflationsbereinigt (Sekundärprävention)

	Glasziou et al. 2003 (LIPID)		Jönsson et al. 1999 (4S)		Scuffham et al. 2004 (LIPS)		Tsevat et al. 2001 (CARE)	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Simvastatin	Placebo	Fluvastatin	Placebo	Pravastatin	Placebo
Währung	€		€		€		€	
Bezugsjahr	Dez. 2004		Dez. 2004		Dez. 2004		Dez. 2004	
Direkte medizinische Kosten			ns		ns		ns	
Medikamentenkosten Statin			8.546.408 3.848 pro Patient über 5,5 Jahre					
Therapieüberwachung			nb					
Behandlung von Nebenwirkungen			nb		ns		ns	
Medikamentenkosten nicht-Statin			nb					
Hospitalisierungen			6.559.998 2954 pro P. für 5,5 Jahre	9.625.069 4330 pro P. für 5,5 Jahre				

			(537)	(787)				
Kosten für ambulante Kontakte			nb		ns			
Kosten für diagnostische Tests			nb					
Kosten für Pflegeeinrichtungen			nb					
Brutto-Kosten			15.106.406 6802 pro P. (1237)	9625.069 4330 pro P. (787)	5327 pro P. für 10 Jahre (533)	4889 pro P. für 10 Jahre (489)	abh. Vom verwendeten Modell: M1: 60.219 M2: 61.557 R1: 55.186 R2: 55.587	abh. vom verwendeten Modell: M1: 47.814 M2: 47.321 R1: 42.392 R2: 42.153
Netto-Kosten			5.481.337 2468 pro P. (450)		438 pro P. für 10 Jahre (44)		M1: 12.405 M2: 14.236 R1: 13.034 R2: 13.434	

Fortsetzung Tabelle 39

	Szucs et al. ¹ 2000 (LIPID)		Szucs et al. ² 2004 (ASCOT)	
	Pravastatin	Placebo	Atorvastatin	Placebo
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Atorvastatin	Placebo
Währung	€		€	
Bezugsjahr	Dez. 2004		Dez. 2004	
Direkte medizinische Kosten			ns	
Medikamentenkosten Statin				
Therapieüberwachung			nb	
Behandlung von Nebenwirkungen			nb	
Medikamentenkosten nicht-Statin			nb	
Hospitalisierungen				
Kosten für ambulante Kontakte				
Kosten für				

diagnostische Tests				
Kosten für Pflegeeinrichtungen				
Brutto-Kosten				
Netto-Kosten	Nicht berechenbar, da keine diskontierten Kosten vorliegen		874.309	

5.3.4 Inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelationen bei Studien zur Therapie der Hypercholesterinämie mit Statinen

In den Tabellen 40 und 41 sind Kosten, medizinische Effekte und die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen für gesundheitsökonomische Studien zur Therapie der Hypercholesterinämie zur Prävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse dargestellt. In Tabelle 39 sind die Daten in der Originalwährung, in Tabelle 40 währungskonvertiert und inflationsbereinigt in € für Dezember 2004 angegeben. Im Folgenden wurden die währungskonvertierten und inflationsbereinigten Angaben aus den jeweiligen Publikationen übernommen. Bei der Aussage, ob eine Intervention als kosteneffektiv bewertet wird, ist die Definition eines Schwellenwertes erforderlich. In den USA wird diese Schwelle bei 50.000-100.000 \$ pro QALY von Autoren von Kosten-Effektivitäts-Analysen angegeben. Für Großbritannien sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Kostenerstattung durch den National Health Service etwa jenseits der 30.000 £ (ca. 46.000 €) pro QALY (Rothgang 2004) und in Deutschland werden keine definierten Kosten-Effektivitäts-Relationen als Entscheidungskriterium für die Aufnahme in den Leistungskatalog herangezogen.

Bei sieben Studien wurden Kosten-Effektivitäts-Relationen mit klinischen Effektmaßen gebildet. Dabei wurden in sechs Publikationen gewonnene Lebensjahre als Effektmaß gewählt (Caro et al., Glasziou et al., Jönsson et al., Scuffham et al., Szucs et al.¹, Szucs et al.²). Bei zwei Studien wurden QALYs als allgemeines, nicht krankheitsspezifisches Effektmaß in der Kosten-Effektivitäts-Relation verwendet (Scuffham et al., Tsevat et al.).

Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) pro gewonnenes Lebensjahr betrug währungskonvertiert in € und inflationsbereinigt auf Dezember 2004 in der Publikation zur Primärprävention von kardialen und kardiovaskulären Ereignissen mittels Therapie mit Statinen bei Caro et al. 37.013 €. Im Rahmen der Studien zur Sekundärprävention lagen die IKERs bei 9.233 € für Glasziou et al., bei 10.283 € für Jönsson et al., bei 4.490 € bei Scuffham et al., bei 9.585 € für Szucs et al.¹ und bei 10.313 € für Szucs et al.².

Die Kosten-Nutzwert-Analyse von Scuffham et al. ergab eine IKER von 4.671 € pro QALY. Im Rahmen dieser Modellierung wurde für die Analyse ein Zehnjahres-Horizont gewählt. Dieser Zeithorizont wurde mittels Durchführung von Sensitivitätsanalysen variiert, wodurch sich eine IKER von 27.232 € pro QALY bei Eingrenzung des Zeithorizontes auf 5 Jahre ergab. Bei Ausdehnung des Zeithorizontes auf 25 Jahre dominierte die Fluvastatin-Gabe die Strategie der Placebo-Gabe. Einen weiteren starken Effekt zeigte die Reduktion der Wahrscheinlichkeit für den Tod kardialer Ursache in der Fluvastatin-Gruppe. Bei Reduktion dieser Wahrscheinlichkeit um eine Standardabweichung wurde die IKER auf 3.838 € pro QALY gesenkt, bei Erhöhung um eine Standardabweichung stieg die IKER auf 5.520 € pro QALY. Die Kosten für eine PTCA, einen akuten Myokardinfarkt und eine Bypass-Operation sowie die Nutzwerte bei Zustand nach akutem Myokardinfarkt und koronarer Bypass-Operation genauso wie

die negativen Nutzenwerte für die PTCA, den akuten Myokardinfarkt und die Bypass-Operation hatten nur relativ geringe Effekte auf die Ergebnisse. Demgegenüber stellte der negative Nutzenwert des Zustandes nach PTCA einen bedeutenden Faktor dar.

Bei Tsevat et al. ergaben sich abhängig von dem gewählten Modell IKERs von 18.119 €, 24.913 €, 35.105 € und 36.238 € pro QALY. Bei Tsevat wurden zwei verschiedene Modelle verwendet. Zum einen kam ein Mortalitäts-Modell zum Einsatz. In dieses Modell sind die Daten zur Gesamtmortalität der Therapie mit Pravastatin aus den Jahren 1 bis 6 für die Interventions- und Kontrollgruppe eingegangen. In das verwendete Markov-Modell wurden Daten zur altersspezifischen nicht kardialen Mortalität aus US-amerikanischen Sterbetafeln sowie altersspezifischen kardialen Mortalitätsraten aus einem Präventions-Modell zur koronaren Herzkrankheit mit Anpassung an die Patientenpopulation von CARE aufgenommen. Das Mortalitäts-Modell fand in zwei Variationen Anwendung. Im Rahmen des Mortalitäts-Modells 1 wurden die in CARE ermittelten Daten zur kardialen und nicht kardialen Mortalität einbezogen, wobei sich eine geringere Gesamtmortalität in der Pravastatin-Gruppe zeigte. Die Berechnung ergab eine Kosten-Nutzwert-Relation von 35.105 € pro QALY ermittelt wurde. In einer zweiten Variation des Mortalitäts-Modells wurde eine gleiche Häufigkeit der nicht kardialen Mortalität in der Interventions- und Placebo-Gruppe angenommen, was zu einer IKER von 18.119 € pro QALY führte. Beim zweiten verwendeten Modell handelte es sich um ein Ereignis-Modell, in das tödliche und nicht-tödliche Ereignisse im Rahmen von CARE einbezogen wurden. Auch hier wurde das Modell in zwei verschiedenen Variationen eingesetzt, zum einen unter Eingang der in CARE ermittelten Daten zur Mortalität nicht-kardialer Ursache, was eine IKER von 36.238 € pro QALY ergab, zum anderen unter Annahme einer gleichen Rate nicht kardialer Mortalität, was zu einer IKER von 24.913 € führte.

In Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurde von Tsevat et al. die Annahme des Langzeit-Benefit der Therapie mit Pravastatin variiert. Während im Mortalitäts-Modell 1 ein Langzeiteffekt von 9 % angenommen wurde, wurde dieser in Anlehnung an den in LIPID gefundenen Überlebensvorteil von 22 % adaptiert, wobei eine IKER von 15.854 € pro QALY ermittelt wurde.

Bei Tsevat et al. wurden Subgruppenanalysen zur Kosten-Nutzwert-Analyse durchgeführt. Bei CARE zeigte sich eine etwas höhere Effektivität der Therapie bei Frauen gegenüber Männern. Aufgrund jedoch nur geringfügiger Unterschiede im Überleben der Patienten zeigte sich eine bessere Kosten-Nutzwert-Relation nur in Ereignis-Modell 1 mit einer IKER von 41.900 € pro QALY bei Männern gegenüber 19.251 € pro QALY bei Frauen. Des Weiteren wurde eine Subgruppenanalyse bei Patienten über 60 Jahren im Vergleich zu unter 60 Jahren durchgeführt. Hier zeigte sich eine IKER von 10.305-13.589 € pro QALY für Patienten \geq 60 Jahren. Bei Patienten unter 60 Jahren lag aufgrund höherer angenommener Mortalitätsraten in der Pravastatin-Gruppe keine Kosteneffektivität vor.

Tabelle 40: Kosten, medizinischer Nutzen und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation, Originalwährung, diskontiert bezogen auf das gewählte Basisjahr der Studie

Autor/Jahr/Währung/	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
Caro et al. (1996; £)	KEA	Ressourcenverbrauch bei WOSCOPS; direkte medizinische Kosten; Bewertung mit Kosten aus Großbritannien	Netto-Kosten von 19.973.401 £ für 10.000 Patienten für 5 Jahre; entsprechend 399 £ pro Patient pro Jahr	k. A. des diskontierten medizinischen Nutzens	IKERs: 20.375 £/ gewonnenes Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deut. Kontext
Gotto et al. (1996; US\$)	Kostenstudie	Ressourcenverbrauch bei AFCAPS; direkte medizinische Kosten	Brutto-Kosten 4.654 \$ pro Patient für 5,2 Jahre; Netto-Kosten 4130 \$ pro Patient für 5,2 Jahre; entsprechend Netto-Kosten 794 \$ pro Patient pro Jahr	nicht aggregiert angegeben	nb

Autor/Jahr/Währung/	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
Glasziou et al. (1998; A\$)	KEA	Ressourcenverbrauch bei LIPID; direkte medizinische Kosten;	k. A. der diskontierten Brutto-Kosten Netto-Kosten 2.943 \$A pro Patient für 6 Jahre; entsprechend 491 \$A pro Patient pro Jahr	3% absolute Reduktion der Gesamtmortalität in Statingruppe vs. Placebo durchschnittlich 3 zusätzliche Lebensjahre pro zusätzlich überlebendem in Statingruppe bezogen auf Studienzeitraum von 6 Jahren	10.938 \$A /gewonnenes Lebensjahr kosteneffektiv für deutschen Kontext
Jönsson et al. (1995; £)	KEA	Ressourcenverbrauch bei 4S; direkte medizinische Kosten	Inkrementelle Kosten pro Patient 1.321 £ ¹¹⁵	0,240 gewonnene Lebensjahre pro Patient über 5,5 Jahre (diskontiert)	IKER 5.502 £/diskontiertem gewonnenen Lebensjahr

¹¹⁵Berechnung:

Inkrementelle diskontierte Kosten pro Statin-Patient=
 diskontierte Hospitalisierungskosten Simvastatingruppe + diskontierte Simvastatinkosten –
 diskontierte Hospitalisierungskosten Placebogruppe
 1580 £+2059 £ - 2318 £=1321 £ zusätzliche Kosten pro Patient

Autor/Jahr/Währung/	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
Scuffham et al. (2002; €)	KNA/ KEA	Ressourcenverbrauch bei LIPS; direkte medizinische Kosten	Brutto-Kosten 3.658 £ pro Patient für 10 Jahre; Netto-Kosten 300 £ pro Patient für 10 Jahre	Brutto-QALYs 7,485 Pro Patient über 10 Jahre; Netto-QALYs 0,092 pro Patient über 10 Jahre	IKER 4.527 €/QALY 3.083 €/gewonnenes Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext

Autor/Jahr/Währung/	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
Tsevat et al. (1996; US\$)	KNA	Ressourcenverbrauch bei CARE; direkte medizinische Kosten Prozedurkosten;	Brutto-Kosten 53.177 \$ (Mortalitäts-Modell 1) 54.359 \$ (Mortalitäts-Modell 2) 48.734 \$ (Ereignis-Modell 1) 49.087 \$ (Ereignis-Modell 2) Netto-Kosten 10.954 \$ (Mortalitäts-Modell 1) 12.571 \$ (Mortalitäts-Modell 2) 11.510 \$ (Ereignis-Modell 1) 11.863 \$ (Ereignis-Modell 2)	Netto-QALYS 0,35 QALY (Mortalitäts-Modell 1) 0,79 QALY (Mortalitäts-Modell 2) 0,35 QALY (Ereignis-Modell 1) 0,55 QALY (Ereignis-Modell 2)	IKERs: abh. vom Verwendeten Modell M1: 31.000 \$/QALY M2: 16.000 \$/QALY R1: 32.000 \$/QALY R2: 22.000 \$/QALY

Autor/Jahr/Währung/	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
Szucs et al. 2000 (1999(angenommen); DM)	KEA	Ressourcenverbrauch bei LIPID; direkte medizinische Kosten Prozedurkosten;	k. A. der diskontierten Kosten	405 gerettete Lebensjahre pro 1000 Patienten für 6 Jahre; entsprechend 0,405 pro Patient für 6 Jahre; entsprechend 0,0675 pro Patient pro Jahr	IKER: 17.314 DM /gewonnenes Lebensjahr
Szucs et al. 2004 (2003 (angenommen); €)	KEA	Ressourcenverbrauch bei ASCOT; direkte medizinische Kosten Prozedurkosten;	k. A. der diskontierten Brutto-Kosten Netto-Kosten: 856.383 € für 1000 Patienten für 3,3 Jahre Netto-Kosten 856 € pro Patient für 3,3 Jahre; entsprechend 259 € pro Patient pro Jahr	0,085 gerettete Lebensjahre Pro Patient für 3,3 Jahre; entsprechend 0,0258 pro Patient pro Jahr	10.102 €/ gewonnenes Lebensjahr

Tabelle 41: Kosten, medizinischer Nutzen und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation, Preise währungskonvertiert und inflationsbereinigt

Autor/Jahr/-Währung/	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
Caro et al. 2000 (1996; £)	KEA	Ressourcenverbrauch bei WOSCOPS; direkte medizinische Kosten; Bewertung mit Kosten aus Großbritannien	Netto-Kosten von 36.131.571 € für 10.000 Patienten über 5 Jahre; entsprechend 723 € pro Patient pro Jahr		IKER: 37.013 €/ gewonnenes Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext
Gotto et al. 2000 (1996; US\$)	Kostenstudie	Ressourcenverbrauch bei AFCAPS; direkte medizinische Kosten	Brutto-Kosten 5.147 € pro Patient für 5,2 Jahre; Netto-Kosten 4.567 € pro Patient für 5,2 Jahre; entsprechend Netto-Kosten 878 € pro Patient pro Jahr	nb	nb

Autor/Jahr/-Währung/	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
Glasziou et al. 2002 (1998; A\$)	KEA	Ressourcenverbrauch bei LIPID; direkte medizinische Kosten;	k. A. der diskontierten Brutto-Kosten Netto-Kosten 2.484 € pro Patient für 6 Jahre; entsprechend 414 € pro Patient pro Jahr		9.233 € /gewonnenes Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext
Jönsson et al. 1996 (1995; £)	KEA	Ressourcenverbrauch bei 4S; direkte medizinische Kosten	k. A.		IKER 10.283 € /gewonnenes Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext
Scuffham et al. 2004 (2002; €)	KNA	Ressourcenverbrauch bei LIPS; direkte medizinische Kosten	Brutto-Kosten 3.774 € pro Patient für 10 Jahre; Netto-Kosten 310 € pro Patient für 10 Jahre		IKER 4.671 €/QALY 4.490 € /gewonnenes Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext

Autor/Jahr/-Währung/	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
Tsevat et al. 2001 (1996; US\$)	KNA	Ressourcenverbrauch bei CARE; direkte medizinische Kosten	Brutto-Kosten: 60.219 € (Mortalitäts-Modell1) 61.557 € (Mortalitäts-Modell2) 55.188 € (Ereignis-Modell 1) 55.587 € (Ereignis-Modell 2) Netto-Kosten 12.405 € (Mortalitäts-Modell1) 14.236 € (Mortalitäts-Modell2) 13.034 € (Ereignis-Modell 1) 13.434 € (Ereignis-Modell 2) (diskontiert)		IKERs: abh. vom verwendeten Modell M1: 35.105 €/QALY M2: 18.119 €/QALY R1: 36.238 €/QALY R2: 24.913 €/QALY kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext

Autor/Jahr/- Währung/	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
Szucs et al. 2000 (1999; DM)	KEA	Ressourcenverbrauch bei LIPID; direkte medizinische Kosten	k. A. der diskontierten Kosten		IKER: 9.585 €/gewonnenes Lebensjahr ¹¹⁶ kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext
Szucs et al. 2004 (2003; €)	KEA	Ressourcenverbrauch bei ASCOT; direkte medizinische Kosten	k. A. der diskontierten Brutto-Kosten Netto-Kosten: 874.309 € für 1000 Patienten für 3,3 Jahre Netto-Kosten 874 € pro Patient für 3,3 Jahre; entsprechend 264 € pro Patient pro Jahr		IKER: 10.313 €/ gewonnenes Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext

¹¹⁶ Zur Umrechnung von DM in € wurde der Umrechnungsfaktor von 1,95583 verwendet.

5.4 Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext

Von den eingeschlossenen Studien zu Kosten und zur Kosteneffektivität bzw. von den in den Studien verwendeten Daten stammt keine aus Deutschland. Auch bei den multizentrischen Studien waren keine Zentren in Deutschland lokalisiert. Im Rahmen der Publikationen von Szucs et al.¹ und Szucs et al.² wurden Daten aus ASCOT-LLA und CARE auf den deutschen Kontext übertragen. Abgesehen von LIPS, in der eines der drei Studienzentren Patienten in Brasilien rekrutiert hat, handelt es sich um Studienpopulationen aus Westeuropa, Nordamerika und Australien/Neuseeland, so dass Lebensverhältnisse und medizinische Versorgung soweit sie die medizinische Wirksamkeit beeinflussen, grundsätzlich vergleichbar sind. Unterschiede sind jedoch in der Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung zu finden. Hier zeigen sich allein in Europa regional unterschiedliche Risiken an einer koronaren Herzkrankheit zu versterben mit deutlich erhöhtem Risiko in Großbritannien, Finnland und Osteuropa.¹¹⁷

Eine weitere Limitation, die die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die Alltagssituation generell und somit auch die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Kontext betrifft, ist die Selektion von Studienpopulationen im Rahmen von klinischen Studien. Eine solche Selektion wird häufig in Bezug auf bestehende Komorbidität relativ restriktiv durchgeführt, was die Möglichkeit zum Vergleich mit der Alltagssituation verringert. Darüber können Differenzen in der Compliance und der Qualität der Betreuung vorliegen bei einer in der Regel recht frequenten und engen Betreuung der Patienten im Rahmen von klinischen Studien im Vergleich zum Versorgungsalltag.

Was die Kosten betrifft, ist bei der Bewertung der Ressourcenverbräuche mit Preisen eher von der Nichtvergleichbarkeit auszugehen, da die Vergütungen in den verschiedenen Gesundheitssystemen und auch die Marktpreise für Medikamente verschieden sind. Die in den Studien ermittelten Mengengerüste insbesondere die der sehr stark ins Gewicht fallenden Mengengerüste für die Statin-Therapie erscheinen wiederum auf Deutschland übertragbar. Im Rahmen der Studien wurden hier in der Regel feste Dosierungen über die Studiendauer festgelegt. Dies entspricht nicht der in der Praxis durchgeführten Therapie mit Statinen, in der i. d. R. Zielwert-orientiert anhand der Cholesterin-Werte die Dosis ermittelt wird. Jedoch erscheint das Mengengerüst bei Festlegung der Tagesdosis durchaus übertragbar. So besteht grundsätzlich die Möglichkeit, die Daten zur medizinischen Effizienz und den entsprechenden Mengengerüsten aus internationalen Studien mit in Deutschland erhobenen Daten zu Preisen und Vergütungen zu kombinieren, was im Rahmen der Publikationen von Szucs et al.¹ und Szucs et al.² bereits Anwendung gefunden hat. Für

¹¹⁷ Conroy RM et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003

die Mengengerüste, die die Häufigkeit insbesondere stationärer Maßnahmen im Rahmen von eingetretenen kardialen und kardiovaskulären Ereignissen erfassen, lässt sich eine weitgehende Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext annehmen. Als potenzielle Einschränkung müssen hierbei Verschiebungen zwischen dem stationären und ambulanten Bereich bei bestimmten Leistungen in verschiedenen Gesundheitssystemen betrachtet werden. Schwierig stellt sich in diesem Kontext jedoch die Bepreisung der Maßnahmen aufgrund der unterschiedlichen Vergütungssysteme in den Gesundheitssystemen dar.

5.4.1 Kosten der Therapie mit Statinen

Die Preise der Statin-Präparate haben einen erheblichen direkten Einfluss auf die Kosteneffektivität. In den Tabellen 42 bis 44 sind die Preise der Statine angegeben. In Tabelle 42 finden sich die Preise in der Originalwährung aus den analysierten Studien, in Tabelle 43 wurden die Preise währungskonvertiert und bezogen auf Dezember 2004 angegeben. In Tabelle 44 finden sich die Preise für den deutschen Markt in Form der Angabe des Festpreises für das verwendete Statin in der entsprechenden Dosierung. In Tabelle 45 werden die für die verschiedenen Publikationen einbezogenen Statin-Preise in währungskonvertierter und inflationsbereinigter Form den zurzeit in Deutschland relevanten Festpreisen für die Statine gegenübergestellt.

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass die aktuellen in Deutschland geltenden Festpreise auf einem geringeren Preisniveau befinden als im Rahmen der Publikationen einbezogenen Kosten für die Statin-Therapie. Dieser Vergleich zeigt sich in Tabelle 45, in der die in den Studien eingerechneten Kosten mit den aktuellen Preisen in Deutschland verglichen werden. Die Preise für die Therapie mit Pravastatin 40 mg variieren von 504,56 € im Rahmen der Studie von Szucs et al.¹ in Bezug auf den deutschen Kontext im Jahr 1999 bis hin zu 225,96 € bei Glasziou et al. bezogen auf das Jahr 1998 anhand australischer Preise. Demgegenüber liegt der aktuelle Preis für Packungen der Größe N3 bei 112,76 €, demnach abhängig von der betrachteten Publikation bis zum Vierfachen niedriger als in den Kosten-Effektivitäts- bzw. Kosten-Nutzwert-Analysen. Auch bei den Publikationen von Jönsson et al. zum Einsatz von Simvastatin, Gotto et al. zu Lovastatin sowie der Veröffentlichung von Szucs et al.² zu Atorvastatin sind die in die Berechnungen einbezogenen Preise mit 222,40 € für Simvastatin im Vergleich zu 84,13 €, 272,04 € im Vergleich zu 110,59 € für Lovastatin und 125,57 € im Vergleich zu 67,36 € für Atorvastatin aktuell in Deutschland deutlich niedriger.

Tabelle 42: Preise der Statine, Originalwährung

Quelle	Originalwährung/ Jahr	Statin	Preis N3 = 100 Tabl.
Caro et al. 1997	£ 1996	Pravastatin, 40 mg	1,66 pro Tabl., entsprechend 166
Gotto et al. 2000	US\$ 1998	Lovastatin 20-40 mg	2,46 pro Tag, entsprechend 246
Glasziou et al. 2002	A\$ 1998	Pravastatin 40 mg	80,30 für 30 Tage, entsprechend 267,67
Jönsson et al. 1999	£ 1995	Simvastatin 20 mg	1,19 pro Tabl., entsprechend 119
Scuffham et al. 2004	€ 2002	Fluvastatin 80 mg (2x40 mg)	17,38 pro Monat, entsprechend 57,93
Tsevat et al. 2001	US\$ 1998	Pravastatin 40 mg	925 pro Jahr, entsprechend 253,42
Szucs et al. ¹ 2000	DM 1999	Pravastatin 40 mg	4,66 pro Tabl., entsprechend 466
Szucs et al. ² 2004	€ 2003	Atorvastatin 10 mg	1,23 pro Tabl., entsprechend 123

Tabelle 43: Preise der Statine, währungskonvertiert und inflationsbereinigt

Quelle	Originalwährung/ Jahr	Statin	Preis N3 = 100 Tabl.
Caro et al. 1997	£ 1996	Pravastatin, 40 mg	300,29
Gotto et al. 2000	US\$ 1998	Lovastatin 20-40 mg	272,04
Glasziou et al. 2002	A\$ 1998	Pravastatin 40 mg	225,96
Jönsson et al. 1999	£ 1995	Simvastatin 20 mg	222,40
Scuffham et al. 2004	€ 2002	Fluvastatin 80 mg	59,77

		(2x40 mg)	
Tsevat et al. 2001	US\$ 1998	Pravastatin 40 mg	288,18
Szucs et al. ¹ 2000	DM 1999	Pravastatin 40 mg	504,56
Szucs et al. ² 2004	€ 2003	Atorvastatin 10 mg	125,57

Tabelle 44: Preise der Statine in Deutschland

Quelle	Originalwährung/ Jahr	Statin	Preis N3 = 100 Tabl. Deutschland Festpreise Festpreise abzgl. GKV-Rabatt ¹¹⁸
Caro et al. 1997	£ 1996	Pravastatin, 40 mg	112,76 101,48 abzgl. GKV-Rabatt
Gotto et al. 2000	US\$ 1998	Lovastatin 20-40 mg	110,59 99,53 abzgl. GKV-Rabatt
Glasziou et al. 2002	A\$ 1998	Pravastatin 40 mg	112,76 101,48 abzgl. GKV-Rabatt
Jönsson et al. 1999	£ 1995	Simvastatin 20 mg	84,13 75,72 abzgl. GKV-Rabatt
Scuffham et al. 2004	€ 2002	Fluvastatin 80 mg (2x40 mg)	2x83,31=166,62 149,96 abzgl. GKV-Rabatt
Tsevat et al. 2001	US\$ 1998	Pravastatin 40 mg	112,76 101,48 abzgl. GKV-Rabatt
Szucs et al. ¹ 2000	DM 1999	Pravastatin 40 mg	112,76 101,48 abzgl. GKV-Rabatt
Szucs et al. ² 2004	€ 2003	Atorvastatin 10 mg	67,36 60,63 abzgl. GKV-Rabatt

¹¹⁸ Es wurde der gesetzlich festgelegte Rabatt zugunsten der gesetzlichen Krankenkasse in Höhe von 10 % abgezogen.

Tabelle 45: Preisvergleich Studiendaten - aktuelle Statin-Preise in Deutschland

Quelle	Statin	Preis N3 = 100 Tabl. Studiendaten währungskonv. u. inflationsbereinigt	Preis N3 = 100 Tabl. Deutschland Festpreise abzgl. GKV-Rabatt
Caro et al. 1997	Pravastatin, 40 mg	300,29	112,76 101,48 abzgl. GKV-Rabatt
Gotto et al. 2000	Lovastatin 20-40 mg	272,04	110,59 99,53 abzgl. GKV-Rabatt
Glasziou et al. 2002	Pravastatin 40 mg	225,96	112,76 101,48 abzgl. GKV-Rabatt
Jönsson et al. 1999	Simvastatin 20 mg	222,40	84,13 75,72 abzgl. GKV-Rabatt
Scuffham et al. 2004	Fluvastatin 80 mg (2x40 mg)	93,65	2x83,31=166,62 149,96 abzgl. GKV-Rabatt
Tsevat et al. 2001	Pravastatin 40 mg	288,18	112,76 101,48 abzgl. GKV-Rabatt
Szucs et al. ¹ 2000	Pravastatin 40 mg	504,56	112,76 101,48 abzgl. GKV-Rabatt
Szucs et al. ² 2004	Atorvastatin 10 mg	125,57	67,36 60,63 abzgl. GKV-Rabatt

5.4.2 Kosten für kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse im stationären Bereich

Einen weiteren wesentlichen Bestandteil der relevanten Kosten im Einsatz von Statinen zur Therapie der Hypercholesterinämie stellen die Kosten für kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse dar. Diese Kosten bilden die potentiellen Einsparungen aufgrund verhinderter kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse, die durch den Einsatz der Statine erzielt werden.

Die Kosten der Behandlung kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse im stationären Bereich wurden bei einigen Studien mittels der Einbeziehung der entsprechenden DRG

in die Kosten aufgenommen, bei einem anderen Teil wurden jedoch andere landesspezifische Quellen herangezogen. Eine Übertragbarkeit der einbezogenen Kosten stellt sich jedoch auch bei Verwendung der DRG als Grundlage für die Berechnung der Kosten für Hospitalisierungen als schwierig dar. Grund hierfür ist die Unterschiedlichkeit in den DRG-Systemen unterschiedlicher Staaten, die eine gute Vergleichbarkeit ohne Beschaffung der jeweiligen Grouper, um mit diesen Fälle vergleichend zu klassifizieren, nicht ermöglichen.

Selbst in Hinblick auf die Kostendaten aus den auf den deutschen Kontext bezogenen Studien muss bzgl. der Veröffentlichung von Szucs et al.¹ aus dem Jahre 1999 vor Einführung des DRG-Systems in Deutschland in Frage gestellt werden, ob die in die Behandlungskosten eingegangenen Kosten für stationäre Aufenthalte noch mit den aktuellen Kostendaten in Deutschland vergleichbar sind.

Die Beurteilung der Effekte durch die Einführung des DRG-System auf die Behandlungskosten für eingetretene Ereignisse im stationären Bereich stellt sich schwierig dar. Hier kann es im Rahmen der primären Einführung des DRG-Vergütungssystems für bestimmte Diagnosen primär zu einer Erhöhung der Vergütung von Behandlungs-intensiven Erkrankungen wie z. B. dem Herzinfarkt kommen. Längerfristig sind jedoch dynamische Anpassungsprozesse durch Reduktion der Kostenstrukturen der Krankenhäuser und damit verbundene Verringerungen der Basisfallpreise denkbar, die einen gegenläufigen Effekt bewirken können. Dies wiederum würde zu einer Verschlechterung der Kosten-Effektivitätsrelation führen, da den verursachten Medikamentenkosten im Rahmen dieser Annahme geringere Einsparpotentiale aufgrund der Verhinderung kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse und der damit verbundenen stationären Behandlung gegenüber stehen würden.

5.5 Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfragen

5.5.1 Das Kosten-Effektivitätsverhältnis des Einsatzes von Statinen in der Primärprävention

An Publikationen zu den Kosten der Statin-Therapie im Einsatz zur Primärprävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse wurden die Veröffentlichungen von Caro et al. mit Analyse der Kosten im Rahmen von WOSCOPS in Form einer Kosten-Effektivitäts-Analyse sowie von Gotto et al. unter Bewertung der Kosten von AFCAPS/TexCAPS in Form einer Kosten-Konsequenzen-Studie einbezogen.

Die Kosten-Konsequenzen-Studie von Gotto et al. zeigte währungskonvertierte und inflationsbereinigte Netto-Kosten in Höhe von 878 € pro Patient und Jahr. Ein Bezug zu Gesundheitseffekten in Form einer Kosten-Effektivitäts- oder Kosten-Nutzwert-Analyse erfolgte nicht.

Im Rahmen der Publikation von Caro et al. wurde eine Kosten-Effektivitäts-Analyse anhand der Daten von WOSCOPS mittels einer Modellierung durchgeführt. Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation betrug 37.013 € pro gewonnenes Lebensjahr. Caro et al. kamen zu dem Schluss, dass entgegen bisheriger Annahmen die Studie eine Evidenz für die Kosteneffektivität des Einsatzes von Pravastatin in der Primärprävention liefert. Die Autoren gaben im Rahmen der Diskussion an, eher konservative Annahmen bzgl. der relevanten Kosten getroffen zu haben. So seien in Bezug auf die Behandlung von kardiovaskulären Ereignissen nur initiale Kosten der Therapie einbezogen worden. Bei Anpassung der einbezogenen Kosten an die Annahmen im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse zu 4S würde es zu einem Absinken der Kosten-Effektivitäts-Relation auf 21.514 € (währungskonvertiert und Inflationsbereinigt) kommen, da in 4S u. a. keine Monitoring-Kosten berücksichtigt worden sowie höhere Kosten pro eingetretenem Ereignis veranschlagt worden seien.

Die Studienqualität der Kosten-Effektivitäts-Analyse ist als mäßig zu beurteilen, insbesondere da wesentliche Angaben zu dem verwendeten Modell fehlten. Diese konnten laut Publikation von Seiten des Autors bezogen werden. Eine Reaktion auf ein Anschreiben mit der Bitte um Zusendung weiterer Informationen blieb jedoch aus.

5.5.2 Das Kosten-Effektivitätsverhältnis des Einsatzes von Statinen in der Sekundärprävention

Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Analysen und Kosten-Nutzwert-Analysen stehen für die Evaluation des Einsatzes in der Sekundärprävention von Glasziou et al. sowie Szucs et al.¹ zu LIPID, von Jönsson et al. zu 4S, von Scuffham et al. zu LIPS, von Tsevat et al. zu CARE und von Szucs et al.² zu ASCOT-LLA zur Verfügung. Dabei handelt es sich bei den Publikationen von Glasziou et al., Jönsson et al., Szucs et al.¹

und Szucs et al.² um Kosten-Effektivitäts-Analysen, in denen als medizinischer Effektparameter jeweils die gewonnenen Lebensjahre gewählt wurden. Scuffham et al. sowie Tsevat et al. führten Kosten-Nutzwert-Analysen durch. Bei Scuffham et al. wurden in den Ergebnissen zusätzlich Kosten pro gewonnenes Lebensjahr angegeben. Die Kosten-Effektivitäts-Analysen zu LIPID, 4S und ASCOT-LLA wurden ohne Verwendung von Modellierungen vorgenommen. Glasziou et al. ermittelten für den Einsatz von Pravastatin in LIPID eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation von 9.233 € pro gewonnenes Lebensjahr. Ebenfalls mittels Verwendung der Daten von LIPID, in der zweiten Studie jedoch bezogen auf den deutschen Kontext, berechneten Szucs et al. eine IKER von 9.585 € pro gewonnenes Lebensjahr. Beide Autorengruppen schlussfolgern eine Kosteneffektivität der Pravastatin-Therapie für einen Großteil von Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, weisen jedoch darauf hin, dass die Kosten-Effektivität abhängig ist von Faktoren wie dem Risikoprofil von Patientenpopulationen wie auch von der Compliance der Patienten. Diesbezüglich empfiehlt insbesondere Glasziou et al. eine Modellierung zur Kosteneffektivität mit Stratifizierung der Subpopulationen hinsichtlich des Risikoprofils.

Jönsson et al. hat im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse zu 4S eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation von 10.283 € pro gewonnenes Lebensjahr evaluiert. Die Autoren vergleichen die Ergebnisse zur Kosteneffektivität des Einsatzes von Simvastatin in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse mit denen anderer Verfahren in der Kardiologie und schlussfolgern eine Vergleichbarkeit der Kosten dieser Verfahren mit der Behandlung der Hypercholesterinämie zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse.

Bei Scuffham et al. wurde in den Ergebnissen eine Kosten-Effektivitäts-Relation von 4.490 € pro gewonnenes Lebensjahr berichtet.

Die anhand der Daten von ASCOT-LLA, übertragen in den deutschen Kontext, durchgeführte Untersuchung von Szucs et al.² berichtet eine IKER von 10.313 € pro gewonnenes Lebensjahr, die von den Autoren als kosteneffektiv bezeichnet werden.

Scuffham et al. sowie Tsevat et al. führten eine Modellrechnung mittels eines Markov-Modells zur Ermittlung der Kosteneffektivität von Fluvastatin in LIPS und Pravastatin in CARE durch. Bei Scuffham et al. ergab die Evaluation eine IKER von 4.671 € pro QALY. Die Autoren der Untersuchung schlussfolgern, dass es sich bei der Behandlung von Patienten nach PTCA zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse um eine kosteneffektive Methode handelt. Im Rahmen der Evaluation von Tsevat et al. wurden in Abhängigkeit von der Verwendung der verschiedenen Modelle, die unterschiedliche medizinische Effektparameter einschlossen IKERs zwischen 18.119 € pro QALY und 36.238 € pro QALY ermittelt. Dabei zeigten sich die IKERs insbesondere deutlich höher, wenn die in der Studie beobachteten Häufigkeiten zur Mortalität nicht kardialer Ursache in der Interventions- und Kontrollgruppe in das Modell einbezogen wurden. Entgegen dieser Tatsache lagen die IKERs in beiden verwendeten Modellen deutlich niedriger, wenn die Häufigkeit der Mortalität nicht kardialer Ursache in beiden Gruppen als gleich angenommen wurde. Die Autoren weisen in der Veröffentlichung darauf hin, dass die Kosten-Effektivität der Pravastatin-

Therapie bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und mittleren Cholesterin-Werten mit deren anderer Interventionen im Bereich der koronaren Herzkrankheit zu vergleichen sei und eine deutlich bessere Kosteneffektivität als beim Einsatz in der Primärprävention vorläge. Ebrahim et al. sowie van Hout et al. kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Statinen zur Sekundärprävention als kosteneffektiv zu bezeichnen sei und weisen auf eine eingeschränkte Kosteneffektivität im Bereich der Primärprävention hin, die sich auf Patienten mit einem hohen Risiko zur Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse beziehe.

Die in den Studien ermittelten Kosten-Effektivitäts-Relationen von Fluvastatin im Einsatz zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse lagen sowohl im Bereich der durchgeführten Kosten-Effektivitäts-Analysen als auch den Kosten-Nutzwert-Analysen unterhalb der der anderen Statin-Präparate, so dass die Studienlage einen Hinweis auf die höhere Kosten-Effektivität von Fluvastatin im Vergleich zu anderen Statin-Präparaten gibt. Auffällig sind bzgl. der in den Studien angegebenen Kosten die bei der Evaluation der Therapie mit Fluvastatin angegebenen geringen Medikamentenkosten, die deutlich unter denen der anderen Statine liegen. Bei dem Vergleich dieser einbezogenen Kosten mit den aktuellen Marktpreisen der Statine in Deutschland unter zugrunde gelegten Festpreisen, zeigten sich bei allen Statinen bis auf Fluvastatin deutlich niedrigere aktuelle Kosten in Deutschland im Vergleich zu den in den Veröffentlichungen angegebenen Kosten. Lediglich bei Fluvastatin waren die Kosten zum aktuellen Zeitpunkt in Deutschland eher höher anzusetzen als in der Publikation zugrunde gelegt. Von daher ist die zuvor beschriebene günstigere Kosten-Effektivitäts-Relation bei Fluvastatin kritisch zu betrachten und bedarf einer weiteren Überprüfung.

5.5.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem

Wie in Abschnitt 5.4 beschrieben bestehen eine Reihe von Faktoren wie z. B. die Unterschiede im Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in verschiedenen Regionen, aber auch die unterschiedlichen Kosten für Medikamente und Hospitalisierungen, die berücksichtigt werden müssen und die eine Übertragbarkeit der Ergebnisse erschweren.

Die Arbeiten von Szucs et al.¹ und Szucs et al.² weisen jedoch darauf hin, dass sich bei Übertragung von Studienergebnissen zum Einsatz von Statinen in der Prävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse auf den deutschen Kontext ebenfalls eine Kosteneffektivität darstellt. Nichts desto trotz finden sich im Rahmen dieser Übertragbarkeit, wie zuvor beschrieben, noch einige Einschränkungen, die in weiteren Untersuchungen evaluiert werden sollten.

5.5.4 Zusammenfassende Aussagen zu einzelnen Statinen

Atorvastatin: Für Atorvastatin konnte im Rahmen der ASCOT-Studie eine signifikante Reduktion der kardialen Ereignisrate in Hinblick auf die Sekundärprävention gezeigt werden. Eine signifikante Abnahme der Gesamtmortalität wurde hingegen in der ASCOT-Studie nicht beobachtet. Hinsichtlich der Primärprävention besteht eine unzureichende Datenlage zu Atorvastatin. Bezüglich der ökonomischen Analyse der Ergebnisse der ASCOT-Studie in Übertragung auf den deutschen Kontext wurde eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation von 10.313 € pro gewonnenem Lebensjahr ermittelt.

Fluvastatin: Mit der LIPS-Studie konnte eine Reduktion der kardialen Ereignisrate mittels Fluvastatin bei Patienten nach interventionsbedürftiger koronarer Herzerkrankung nachgewiesen werden. Eine Metaanalyse existierender RCTs zu Fluvastatin bestätigt die signifikante Risikoreduktion der Substanz sowohl für kardiale Ereignisse insgesamt, Tod kardialer Ursache oder Myokardinfarkt, des kombinierten Endpunktes Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt als auch für die Gesamtmortalität. Im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse zu LIPS wurden 4.490 € pro gewonnenem Lebensjahr ermittelt. Hinsichtlich der Primärprävention besteht eine unzureichende Datenlage zu Fluvastatin.

Lovastatin: In Bezug auf den Einsatz zur Primärprävention konnte für Lovastatin im Rahmen der AFCAPS-Studie eine Senkung der kardialen Ereignisrate, jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität, nachgewiesen werden. Bezüglich der Sekundärprävention ist die Datenlage zu Lovastatin unzureichend. Auch in Hinblick auf eine ökonomische Analyse liegt keine ausreichende Datenlage vor.

Pravastatin: Pravastatin weist hinsichtlich seiner medizinischen Effektivität in der Behandlung der Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention eine breite Datengrundlage auf. Ein signifikanter Effekt bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse konnte für die Sekundärprävention im Rahmen der Studien CARE, LIPID und PROSPER, für die Primärprävention im Rahmen der WOSCOPS Studie gezeigt werden. Im Rahmen der Primärprävention wurde in einer ökonomischen Analyse der WOSCOPS-Studie eine inkrementelle Kosten-Effektivität-Relation von 37.013 € pro gewonnenem Lebensjahr ermittelt. In Bezug auf die Sekundärprävention liegen ökonomische Analysen zu LIPID mit einer Kosten-Effektivität-Relation von 9.585 € pro gewonnenem Lebensjahr bei Übertragung auf den deutschen Kontext vor.

Simvastatin: Für Simvastatin konnte unter Einbeziehung von 4S und HPS eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate sowie der Gesamtmortalität für die Sekundärprävention nachgewiesen werden. Die Datenlage hinsichtlich der Primärprävention für Simvastatin ist hingegen unzureichend. Bzgl. der ökonomischen Analyse liegt eine Berechnung zu 4S mit einer ermittelten Kosten-Effektivitäts-Relation von 10.283 € pro gewonnenem Lebensjahr vor.

5.6 Diskussion

5.6.1 Limitationen

5.6.2 Literaturrecherche

Um möglichst alle publizierten Studien zur ökonomischen Evaluation des Einsatzes von Statinen zu erfassen, wurde eine sensitive Schlagwortkombination benutzt. Die Literatursuche wurde wie auch die Suche für die Evaluation der medizinischen Effektivität auf die Zeit ab 1999 begrenzt, da zuvor der ebenfalls in die Untersuchung einbezogenen HTA datiert ist und die wesentlichen Ergebnisse umfasst. Ebenfalls wie im medizinischen Teil wurden aber auch hier für die aus dem HTA als relevant identifizierten Studien die primären Quellen gesucht und für die Analyse verwendet.

5.6.3 Studiendesign der eingeschlossenen Studien

5.6.3.1 Zeithorizont

Die der gesundheitsökonomischen Evaluation des Einsatzes von Statinen in der Primär- und Sekundärprävention zugrunde liegenden Studien umfassen einen Zeithorizont zwischen 3,3 und 6,1 Jahren, eine Zeitperiode, die für die gewählten medizinischen Endpunkte in Form kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse als durchaus angemessen erscheint. Die gesundheitsökonomischen Untersuchungen wählten entweder den entsprechenden Zeithorizont der zugrunde liegenden Erhebung oder erweiterten den untersuchten Zeithorizont mittels Anwendung eines Markov-Modells.

Im Rahmen der Studien zur ökonomischen Evaluation des Einsatzes von Statinen in der Primär- bzw. Sekundärprävention wird ein relativ langer Zeithorizont von mehreren Jahren benötigt. Dies liegt zum einen am zeitlich verzögerten Einsatz des Effektes der Statin-Therapie in Bezug auf klinische Ereignisse. Ein solcher mehrjähriger Nachbeobachtungszeitraum war im Rahmen aller einbezogenen Untersuchungen gegeben. Neben dem Einsatz des Effektes in Bezug auf klinische Ereignisse ist jedoch ebenfalls als relevant anzusehen, ob sich ein anhaltender Effekt auch über den Therapiezeitraum hinaus auswirkt. Dies kann insbesondere auf die Kosteneffektivität einen erheblichen Einfluss ausüben. Eine Berücksichtigung eines Anhaltens des klinischen Effektes in einer gesundheitsökonomischen Analyse benötigt entweder eine verlängerte Nachbeobachtung des behandelten Patientenkollektivs oder verlangt nach einer Modellierung der erfassten klinischen und gesundheitsökonomischen Parameter. Eine solche Modellierung im Rahmen von entscheidungsanalytischen Modellen wurde von einigen der Arbeitsgruppen durchgeführt, die damit die Möglichkeit eröffneten,

auch über einen noch längerfristigen Zeithorizont Aussagen bzgl. der Kosteneffektivität der Statintherapie zu treffen.

Ein Anhalten des Behandlungseffektes auch über den Behandlungszeitraum hinaus kann zu einer deutlichen Verbesserung der Kosteffektivität führen, da mit Wegfall der medikamentösen Therapie zusätzliche Kosten ausbleiben, während die Kostenersparnis aufgrund einer weiterhin verminderten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erhalten bleibt.

5.6.3.2 Einbezogene Kostenarten

Bei keiner der gesundheitsökonomischen Evaluationen wurden direkte nicht-medizinische Kosten oder indirekte Kosten durch Produktionsausfall aufgrund von Arbeitsunfähigkeit oder vorzeitigem Tod berücksichtigt. Kosten für verlorene Arbeitstage wie sie beispielsweise bei eingetretenen Ereignissen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall sowie bei notwendigen Eingriffen in Form von PTCA oder koronarer Bypass-Operation zu veranschlagen wären, machen in der Regel, sofern sie einbezogen werden, einen nicht unerheblichen Anteil an den Gesamtkosten aus. Pro verlorenem Arbeitstag sind in Deutschland ca. 156 € zu veranschlagen. Der Anteil berufstätiger Personen in den Studienpopulationen wurde in keiner der Studien berichtet. Eine Berücksichtigung indirekter Kosten würde die Kosteneffektivität des Einsatzes von Statinen in der Primär- und höchst wahrscheinlich noch stärker in der Sekundärprävention verbessern, da bei jedem verhinderten Ereignis in der Interventionsgruppe nicht nur die Kosten für die medizinische Behandlung dieses Ereignisses entfielen, sondern zusätzlich auch noch der Produktionsausfall aufgrund des eingetretenen Ereignisses entfallen würde.

5.6.3.3 Einbezogene Kostenkomponenten

Da es in den verschiedenen Studien keine standardisierte Vorgehensweise gab, welche Kostenkomponenten einbezogen werden sollten und die einzelnen einbezogenen Kostenkomponenten häufig nicht spezifiziert wurden, kann die Vergleichbarkeit der berechneten inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen zwischen den Studien nicht vorausgesetzt werden. Allerdings wurden die besonders kostenintensiven Maßnahmen – wie die durch die Gabe des Statins verursachten Medikamentenkosten sowie die aufgrund von eingetretenen kardialen oder kardiovaskulären Ereignissen verursachten Behandlungskosten – einbezogen. Dabei liegt jedoch kein einheitliches Vorgehen in der Form der Einbeziehung dieser Kosten vor. Hierbei muss zunächst einmal betrachtet werden, inwiefern die Wahl der

einbezogenen Kostenparameter einen Einfluss auf die ermittelten Kosten-Effektivitäts-Relationen hat und ob diese hierdurch eher über- oder unterbewertet wurden.

Betrachtet man die Unterschiede bzgl. einbezogener Kostenkomponenten, fällt zum einen auf, dass in den Studien von Caro et al. sowie von Gotto et al. die Kosten einbezogen wurden, die aufgrund der Überwachung der Statin-Therapie angefallen sind. Bei Gotto et al. wurden zusätzlich noch die Kosten der Behandlung von Nebenwirkungen berücksichtigt. Diese Kosten nehmen jedoch im Vergleich zu den Kosten der Statintherapie und der Behandlung kardiovaskulärer Ereignisse lediglich einen sehr kleinen Teil der Gesamtkosten ein, so dass sie eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht wesentlich beeinflussen dürften. Einen etwas stärkeren Einfluss dürfte die Tatsache haben, dass in einigen Publikationen ambulante Behandlungskosten eingetretener kardiovaskulärer Ereignisse Berücksichtigung fanden. Diese Kosten wurden bei Glasziou et al., Jönsson et al. sowie Tsevat et al. einbezogen, wodurch die Kosten-Effektivitäts-Relation in gewissem Maße günstig beeinflusst sein dürfte.

Insgesamt ist zu bemerken, dass in allen Studien die indirekten Kosten nicht einbezogen wurden. Bei einer Studienpopulation, in der zumindest ein Teil der Patienten noch erwerbstätig ist, können aufgrund eintretender kardiovaskulärer Ereignisse und damit verbundenen Arbeitsunfähigkeitstagen sowie teilweiser oder vollständiger Erwerbsminderung der betroffenen Personen nicht unerhebliche Kosten entstehen. Diese Kosten würden zu einer Verringerung der Netto-Kosten der Statin-Therapie und somit zu einer günstigeren Kosten-Effektivitäts-Relation führen. Aufgrund dieser Tatsachen kann an dieser Stelle eine eher konservative Betrachtung der Kosten-Effektivität geschlussfolgert werden.

Des Weiteren wurde in einem Teil der Studien darauf hingewiesen, dass in Bezug auf die berücksichtigten Krankenhauskosten insbesondere die initialen Kosten für Hospitalisierungen berücksichtigt wurden, nicht jedoch im weiteren Verlauf entstehende Kosten. Auch dies zeigt ein eher konservatives Vorgehen in der Ermittlung der Kosten-Effektivitäts-Relation, das ein eher ungünstigeres Ergebnis bzgl. der Kosten-Effektivität zur Folge hat.

5.6.3.4 Diskontierung

In Bezug auf die Diskontierung, die im Rahmen der Publikationen durchgeführt wurde, gibt es im Vergleich der Studien untereinander unterschiedliche Herangehensweisen. Die meisten Arbeitsgruppen führten eine Diskontierung sowohl der Kosten als auch der Effekte durch. Dies erfolgte in einer Publikation hinsichtlich der Kosten und Effekte mit unterschiedlichen Diskontraten. Scuffham et al. diskontierten die Kosten mit 6 % und die Gesundheitseffekte mit 3 %. Dies kann in Hinblick auf die Ermittlung der Kosteneffektivität zu Verzerrungen führen, stellt jedoch eine von NICE vorgeschriebene

Verfahrensweise dar. Szucs et al.¹ und Szucs et al.² hingegen führten lediglich eine Diskontierung der Kosten durch, was zu einer günstigeren IKER führen müsste.

Darüber hinaus variierten die von den Arbeitsgruppen verwendeten Diskontraten sowie der Zeithorizont der verschiedenen Studien erheblich. Auch dies kann zu einer verminderten Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienergebnisse führen. Bei Glasziou et al. wurde mit 5 % pro Jahr bei einem Zeithorizont von 6,1 Jahren diskontiert, bei Jönsson et al. ebenfalls mit 5 % bei einer Studiendauer von 5,5 Jahren und bei Tsevat et al. mit 3 % bei einem Zeithorizont von 5,5 Jahren. Die Ergebnisse von Glasziou et al. und Jönsson et al. sind aufgrund der nur geringen Unterschiede in der Studiendauer hinsichtlich der Diskontrate vergleichbar. Bei Tsevat et al. führt die geringe Diskontrate bei vergleichbarem Zeithorizont zu einer verminderten Vergleichbarkeit. Auch bei Scuffham et al. ist ein Vergleich zu den Ergebnissen der anderen Publikationen zum einen durch die unterschiedliche Diskontierung der Kosten und Effekte sowie den vergleichsweise langen Zeithorizont von 10 Jahren eingeschränkt.

5.6.4 Generalisierbarkeit der Ergebnisse aus den randomisierten Studien

Die ermittelten Kosten-Effektivitäts-Relationen sind im Rahmen von oder anhand der Daten von randomisierten Placebo-kontrollierten Studien ermittelt worden. Ob die Ergebnisse aus diesem Evaluationsrahmen vollständig auf den alltäglichen Versorgungskontext übertragbar sind, erscheint an einigen Stellen problembehaftet. Die Studienpopulationen unterlagen in den meisten Untersuchungen einer Reihe von Ausschlusskriterien, die eine gewisse Positiv-Auswahl gegenüber dem Patientengut in der Versorgungsrealität aufweisen. Darüber hinaus kann gemutmaßt werden, dass aufgrund der i. d. R. recht engmaschigen Kontrolle die Compliance bzgl. der Medikamenteneinnahme im Rahmen von Studien gegenüber dem Versorgungsalltag eher erhöht ist und somit negative Auswirkungen auf das medizinische Ergebnis der Therapie und somit auch auf die Kosteneffektivität aufweisen kann.

Soweit die Kostenseite angesprochen ist, ist in Modellen, die für andere Gesundheitssysteme entwickelt worden sind, deren Rahmen zugrunde gelegt worden. Eingesetzte Mengen von Ressourcen sowie deren monetäre Bewertung unterscheiden sich aber zwischen den Gesundheitssystemen, so dass nur eine begrenzte Übertragbarkeit gegeben ist. In zwei Publikationen wurde eine Übertragung auf den deutschen Kontext durchgeführt. Ein Vergleich der Preise in der Statin-Therapie mit dem deutschen Kontext wurde auch im vorliegenden HTA-Bericht durchgeführt.

5.6.5 Forschungsbedarf

Für den Bereich der ökonomischen Evaluation liegen bereits einige aussagekräftige Untersuchungen sowohl zum Einsatz der Statine in der Primär- als auch Sekundärprävention vor. Diese wurden jedoch außerhalb des deutschen Kontextes durchgeführt. Es bestehen bereits einige Veröffentlichungen, die eine Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Kontext unter Einbeziehung deutscher Kostendaten vornehmen. Insbesondere aufgrund der Schwierigkeiten im Vergleich der Kostendaten anderer Staaten mit Deutschland und der erst kürzlichen Einführung des DRG-Systems in Deutschland erscheint im Bereich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Kontext weiterer Forschungsbedarf gegeben.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	
AFCAPS/TexCAPS	Air Force / Texan Coronary Atherosclerosis Prevention Study
ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm
CARE	Cholesterol and Recurrent Events Trial
CHD	Coronary Heart Disease
CoA	Coenzym A
EbM	Evidenz Based Medicine
et al.	et al (und andere [Mitarbeiter])
HPS	MRC / BHF Heart Protection Study
MACE	Major adverse coronary event
griech.	Griechisch
HMG	β -Hydroxy- β -Methylglutaryl
HDL	high density lipoproteins (Lipoproteine hoher Dichte)
HTA	health technology assessment
LDL	Low density lipoproteins
VLDL	very low density lipoproteins (Lipoproteine sehr niedriger Dichte)

d. h.	das heißt
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
EU	Europäische Union
TIA	transitorische ischämische Attacke (transient ischemic attack)
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit (prolonged reversible ischemic neurologic deficit)
NO	Stickstoffmonoxid
HIV	Human immunodeficiency virus
p. o.	per os
k. A.	keine Angabe
LIPID	Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease
LIPS	Lescol Intervention Prevention Study
IL1	Interleukin 1
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
SSSS (4S)	Scandinavian Simvastatin Survival Study
TNF-a	Tumornekrosefaktor-a
RCT	Randomized clinical trial
u.a.	unter anderem
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study Group
www	World wide web

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosis/Wirkungsbeziehung von Statinen bezogen auf die LDL-Cholesterinkonzentration	25
Tabelle 2: Pharmakokinetik von Statinen (Aufnahme)	32
Tabelle 3: Pharmakokinetik von Statinen (Verteilung und Abbau)	33
Tabelle 4: Pharmakokinetik von Statinen (Abbau und Elimination)	33
Tabelle 5: kardiovaskuläre Endpunkte in Studien zum Einsatz von Statinen	36
Tabelle 6: Ergebnisliste zu den eingeschlossenen kontrollierten und randomisierten Studien	43
Tabelle 7: Ergebnisliste zu den eingeschlossenen Health Technology Assessments (HTA)	45
Tabelle 8: Ergebnisliste zu den eingeschlossenen Leitlinien	45
Tabelle 9: Ergebnisliste zu den eingeschlossenen Metaanalysen	46
Tabelle 10: Ergebnisliste zu den eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten	47
Tabelle 11: Eingeschlossenen randomisierte, Placebo-kontrollierte, klinische Studien	47
Tabelle 12: Berichte zum Trial Design und/oder zum Patientenkollektiv der eingeschlossenen Studien	48
Tabelle 13: Follow-up Analysen zu den eingeschlossenen Studien	50
Tabelle 14: Subanalysen zu den eingeschlossenen Studien	50
Tabelle 15: Ausgeschlossene Leitlinien	52
Tabelle 16: Ausgeschlossene Metaanalysen	52
Tabelle 17: Ausgeschlossene systematische Übersichtsarbeiten	52
Tabelle 18: In die Informationssynthese eingeschlossene Leitlinien	55
Tabelle 19: In die Informationssynthese eingeschlossene Metaanalysen	61
Tabelle 20: In die Informationssynthese eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten	82
Tabelle 21: Verwendete Statine	89
Tabelle 22: Gesamtcholesterin	100
Tabelle 23: LDL-Cholesterin	102
Tabelle 24: HDL-Cholesterin	105
Tabelle 25: Langzeitergebnisse zur Statintherapie	107
Tabelle 26: Kostenkomponenten im Vergleich zwischen Statin-Therapie und Placebo	122
Tabelle 27: Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)	125
Tabelle 28: Übersicht über die Selektion der Literaturstellen aus Datenbankrecherche und Handsuche	136
Tabelle 29: In die Informationssynthese eingeschlossene Literaturstellen	137
Tabelle 30: Aus der Informationssynthese ausgeschlossene Publikationen	138
Tabelle 31: Beurteilung der eingeschlossenen und mit Qualitätskatalog bewerteten Evaluationen zum Einsatz von Statine in der Primärprävention anhand der Qualitätskriterien	162
Tabelle 32: Beurteilung der eingeschlossenen und mit Qualitätskatalog bewerteten Evaluationen zum Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention anhand der Qualitätskriterien	166
Tabelle 33: Berücksichtigte Kostenkomponenten	171

Tabelle 34: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, undiskontiert (Primärprävention).....	175
Tabelle 35: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, diskontiert (Primärprävention).....	176
Tabelle 36: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten in € 2004, diskontiert, währungskonvertiert und inflationsbereinigt (Primärprävention).....	177
Tabelle 37: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, Originalangabe (bezogen auf ein Jahr).....	180
Tabelle 38: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, Originalangabe, diskontiert (bezogen auf ein Jahr).....	184
Tabelle 39: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten in € 2004, währungskonvertiert und inflationsbereinigt (Sekundärprävention).....	188
Tabelle 40: Kosten, medizinischer Nutzen und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation, Originalwährung, diskontiert bezogen auf das gewählte Basisjahr der Studie.....	194
Tabelle 41: Kosten, medizinischer Nutzen und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation, Preise währungskonvertiert und inflationsbereinigt.....	199
Tabelle 42: Preise der Statine, Originalwährung.....	205
Tabelle 43: Preise der Statine, währungskonvertiert und inflationsbereinigt.....	205
Tabelle 44: Preise der Statine in Deutschland.....	206
Tabelle 45: Preisvergleich Studiendaten - aktuelle Statin-Preise in Deutschland.....	207
Tabelle 46: In die Informationssynthese eingeschlossene RCTs.....	225
Tabelle 47: Eingeschlossenen Studien: Ein- und Ausschlusskriterien, Endpunkte.....	227
Tabelle 48: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Patientencharakteristika.....	237
Tabelle 49: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Patientencharakteristika (Laborparameter).....	239
Tabelle 50: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Patientencharakteristika (Laborparameter).....	241
Tabelle 51: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Patientencharakteristika.....	243
Tabelle 52: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Patientencharakteristika.....	246
Tabelle 53: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Ergebnisparameter.....	249
Tabelle 54: Übersicht über Ergebnisparameter verschiedener Definitionen kombinierter klinischer Ereignisse in den RCT.....	252
Tabelle 55: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Ergebnisparameter.....	256
Tabelle 56: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT: Ergebnisparameter Subpopulationen ...	259
Tabelle 57: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT: Ergebnisparameter Subpopulationen zu Fluvastatin.....	265
Tabelle 58: Richtwerte für Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin.....	277
Tabelle 59: Therapierichtwerte.....	277
Tabelle 60: Verwendete Datenquellen zur Literatursuche.....	284
Tabelle 61: HTA-Organisationen.....	285
Tabelle 62: Liste der berücksichtigten Fachtagungen.....	285
Tabelle 63: Internetseiten der berücksichtigten Institutionen.....	286
Tabelle 64: Handsuche.....	287

Tabelle 65: Subgruppenanalysen zur Statin-Therapie durchgeführt mittels randomisierter klinischer Studien (Focus II) 357

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Molekulare Struktur	7
Abbildung 2: Cholesterinsynthese	10
Abbildung 3: Cholesterinstoffwechsel	11
Abbildung 4: Korrelation zwischen LDL-Cholesterin und dem relativen Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung entsprechend den Angaben des Coordinating Committee des National Cholesterol Education Programs	14
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Selektion der identifizierten Literatur	42
Abbildung 6: Metaanalyse zu MACE	93
Abbildung 7: Metaanalyse zur Gesamtmortalität	95
Abbildung 8: Metaanalyse zu Tod a.U.	96
Abbildung 9: Metaanalyse zu Schlaganfall	97
Abbildung 10: Metaanalyse zum Nebenwirkungsprofil	98
Abbildung 11: Metaanalyse zur Gesamtmortalität (Follow-up Zeitraum > 4 Jahre).....	112
Abbildung 12: Metaanalyse zur Gesamtmortalität (Follow-up Zeitraum < 4 Jahre).....	113
Abbildung 13: Flussdiagramm zur Selektion der identifizierten Literaturstellen	136
Abbildung 14: Metaanalyse zu MACE	268
Abbildung 15: Metaanalyse zur Gesamtmortalität	269
Abbildung 16: Metaanalyse zu Tod anderer Ursache	270
Abbildung 17: Metaanalyse zu Schlaganfällen	271
Abbildung 18: Funnel-Plots I.....	272
Abbildung 19: Funnel-Plots II.....	273

6.4 Tabellen Ergebnisteil

Tabelle 46: In die Informationssynthese eingeschlossene RCTs

	Design Randomisierung	Rekrutierung Ort und Zeit	Anzahl rekrutierter Patienten	Inter- Placebo	vention Statin	Wirkstoff Dosierung in mg	Follow-up Zeitraum in Jahre (Range)
AFCAPS/TexCAPS	doppelblind	2 Zentren US (Texas) (2) 5/1990-9/1997 ¹¹⁹	G 6605 S 3304 P 3301	ja	Lovastatin	20-40	5,2
WOSCOPS	doppelblind	Multicenter Schottland 2/1989-9/1991	G 6595 S 3302 P 3293	ja	Pravastatin	40	4,9
ASCOT-LLA	doppelblind	Multicenter Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden, UK und Irland 2/1998-5/2000	G 10305 S 5168 P 5137	ja	Atorvastatin	10	3,3 ¹²⁰
CARE	doppelblind	Multicenter (80) Kanada (13) US (67) R 12/1989-12/1999	G 4159 S 2078 P 2081	ja	Pravastatin	40	5,0 (4,0-6,2)
HPS	doppelblind	Multicenter (69)	G 20536	ja	Simvastatin	40	5,0

¹¹⁹ Gesamtdauer der Studie

¹²⁰ Geplant war eine Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren. Die Studie wurde nach jedoch nach 3,3 Jahren beendet. Angegeben ist der Median

		UK 7/1994-5/1997	S 10269 P 10267				
LIPID	doppelblind	Multicenter (87) Australia (67) Neuseeland (20) R 6/1990-12/1992 F 7/1997-9/1997	G 9014 S 4512 P 4502	ja	Pravastatin	40	6,1
LIPS	doppelblind	Multicenter (77) Europa, Canada, Brasilien R ¹²¹ 4/1996- 10/1998	G 1677 S 844 P 833	ja	Fluvastatin	80 (2x40)	3,9 J ¹²²
PROSPER	doppelblind	Multicenter Schottland, Irland, Niederlande R 12/1997-5/1999 F 5/2001-10/2001	G 5804 S 2891 P 2913	ja	Pravastatin	40	3,2 J (2,8-4,0)
4S	doppelblind	Multicenter (94) Dänemark, Finnland, Irland, Schweden Norwegen 2/1988-8/1989	G 4444 S 2221 P 2223	ja	Simvastatin	20 ¹²³	5,4 (4,9-6,3)

¹²¹ Rekrutierungsphase

¹²² Median von CHD (Coronary Heart Disease)

¹²³ In 37% der Verum-Gruppe fand eine Titration auf 40 mg/d Simvastatin, bei zwei Patienten wurde entsprechend dem Protokoll die Dosierung auf 10 mg/d gesenkt

Tabelle 47: Eingeschlossenen Studien: Ein- und Ausschlusskriterien, Endpunkte

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Primärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt (ggf. tertiärer Endpunkt)	Definition MACE	Kothesapien
AFCAPS/TexCAPS	Männer 45-73 Jahre; Postmenopausale Frauen 55-73 Jahre; Gesamt-Cholesterin 180-264 mg/dl; LDL 130-190 mg/dl; HDL \leq 45 mg/dl für Männer und \leq 47 mg/dl für Frauen; Triglyceride \leq 400 mg/dl; Anamnestisch keine Hinweise auf einen Myokardinfarkt, Angina pectoris, Claudicatio, zerebrovaskulären Event oder TIA	Unkontrollierte Hypertonie; sekundäre Hyperlipidämie; Typ 1 oder 2 Diabetes mellitus (medikamentös therapiert); mehr als 50%iges Übergewicht (Metropolitan life insurance tables)	Rate erstmalig aufgetretener akuter MACE	Fatale oder nicht-fatale Koronar-Bypass-Operation; instabile Angina pectoris; fatale oder nicht-fatale Myokardinfarkt; fatale oder nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse; fatale oder nicht-fatale Koronarereignisse; kardiovaskuläre Mortalität; CHD Mortalität	Fataler oder nicht-fataler MI, instabile Angina pectoris oder plötzlicher Herztod	Diätberatung 12 Wochen vor Randomisation entsprechend den Vorgaben der American Heart Association Step 1 Diät
WOSCOPS	Männer; 45-64 Jahre, LDL >174 mg/dl	Bekannter therapierter Herzinfarkt mit dokumentierte EKG- oder Enzymveränderungen; Krankenhausaufenthalt aufgrund von Angina pectoris in den letzten 12 Monaten; elektrokardiographische Hinweise auf Erkrankungen; untherapierter Hypertonus Syst. >180 mmHg, diast. > 110 mmHg, bekannte	Erstmalig aufgetretener nicht-fataler Herzinfarkt oder Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung; nicht-fataler Myokardinfarkt	Tod aufgrund kardiovaskulärem Ereignis, Gesamtmortalität; Häufigkeit koronarer Revaskularisationsmaßnahmen; Koronarangiographie; Angina; Claudicatio intermittens; Zerebrovaskuläre Erkrankung	s. primäre Endpunkt	Regelmäßige Diätberatung zur Erreichung oder Erhaltung des idealen Körpergewichtes und des Cholesterinwertes. Aufforderung zur Beendigung des Nikotinabusus

		rheumatische Herzerkrankung; congenitale Herzerkrankung; cardiomegaly, Herzinsuffizienz, signifikante Herzklappenerkrankung; andere schwere Erkrankung; psychische Erkrankung; lipid-senkende Therapie; Labortechnische Ausschlusskriterien				
ASCOT-LLA	Männer und Frauen 40-79 Jahre mit unbehandelten Hypertonus (systolischer RR \geq 160mmHg, diastolischer RR \geq 100mmHg) oder therapierter Hypertonus (systolischer RR \geq 140mmHg, diastolischer RR \geq 100mmHg) sowie Gesamtcholesterol \leq 6,5mmol/l und 3 der folgenden Risikofaktoren: Linksventr. Hypertrophie, andere	Z. n. Herzinfarkt, aktuell therapierte Angina, Z. n. cerebrovask. Ereignis innerhalb der letzten 3 Monate, Nüchtern-Triglyceride > 4,5 mmol/l; Herzinsuffizienz (NYHA II-IV); unkontrollierte Arrhythmien, klinisch relevante hämatologisch oder biochemische Abnormalitäten im Routine-Screening (Ausführliche Liste der Ausschlusskriterien Sever 2001 Tabelle 3)	Nicht-fataler MI, fatales CHD Ereignis	Sekundäre Endpunkte Nicht fataler MI (nur symptomatisch) + fatales CHD Ereignis; Gesamtmortalität; Kardiovaskuläre Mortalität; Fataler und nicht-fataler Schlaganfall; Fatale und nicht fatale Herzinsuffizienz; Gesamte koronare Ereignisse (= fatales CHD Ereignis + nicht fataler Infarkt + chronisch stabile Angina pectoris + instabile Angina pectoris + fatale + nicht fatale Herzinsuffizienz); Gesamte	s. primäre Endpunkte	Antihypertensive Kotherapie entweder mit Amlodipine (5/10 mg) + Perindopril (4/8 mg) oder Atenolol (50/100 mg) + Benbroflumethiazid (1,25/2,5 mg)

	Spez. Abnormalitäten des EKG, Typ 2 Diabetes, pAVK, Z. n. Schlaganfall oder TIA, männliches Geschlecht, Alter ≥ 55 , Mikroalbuminuria oder Proteinurie, Rauchen, Gesamtcholesterin ≥ 6 , Familiäre Belastung mit CHD			<p>kardiovaskuläre Ereignisse (= Kardiovaskulärer Tod + nicht fataler MI + instabile Angina pectoris + chronisch stabile Angina pectoris + lebensbedrohende Arrhythmien + nicht fatale Herzinsuffizienz + periphere Verschlusskrankheit (pAVK) + revaskularisations Prozedur + Retinathrombose</p> <p>Tertiäre Endpunkte: Stiller MI; instabile Angina pectoris; Chronisch stabile Angina pectoris; periphere Verschlusskrankheit (pAVK); lebensbedrohende Arrhythmien; Entwicklung eines Diabetes mellitus; Entwicklung einer Verschlechterung der Nierenfunktion</p>		
CARE	Männer und postmenopausale Frauen mit akutem Myokardinfarkt 3	Ejektionsfraktion unter 25%; chronische Herzinsuffizienz (mit Symptomen trotz	Kombinierter Endpunkt bestehend aus Tod aufgrund einer koronaren	Sekundärer Endpunkt: Tod aufgrund eines koronaren Ereignisses	s. primärer Endpunkt	Beratung zu Diät basierend auf den Vorgaben des National

	<p>Monate bis 20 Monate vor Randomisierungszeitpunkt; Alter 21-75 Jahre; Gesamtcholesterinkonzentration (Plasma) < 240 mg/dl; LDL-Cholesterinkonzentration (Plasma) 115-174 mg/dl; Triglyceridkonzentration (nüchtern) < 350 mg/dl</p>	<p>medikamentöser Therapie); Überempfindlichkeit gegenüber Statinen; Bekannte Unwirksamkeit von Statinen (Senkung der Cholesterinkonzentration unter 10%); kein Hinweis auf eine koronare Herzkrankheit in der Angiographie; nephrotisches Syndrom oder andere Nierenerkrankung; Alkoholabusus (> 3 alkoholische Getränke pro Tag); Lebererkrankung; chronische Hepatitis; biliäre Zirrhose; alkoholbedingte Leberzirrhose; anderer Grund für Ikterus oder bedeutsame weitere Lebererkrankung; verminderte Lebenserwartung aufgrund einer malignen oder anderweitigen medizinischen Erkrankung; bekannte Immunerkrankungen (Dysproteinämie, Porphyrie; Lupus Erythematodes) oder die Einnahme von</p>	<p>Herzerkrankung (letaler Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, aufgrund einer koronaren Diagnostik oder Therapie) und nicht letalem Myokardinfarkt</p>	<p>Tertiärer Endpunkt: Gesamtmortalität Weitere Endpunkte: Myokardinfarkt letal und nicht letal, instabile Angina pectoris, Revaskularisationen (PTCA und CABG), Auftreten einer Herzinsuffizienz, Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache, letaler oder nicht letaler Schlaganfall, pAVK, Gesamtzahl koronarer und kardiovaskulärer Ereignisse sowie primärer Endpunkt differenziert u.a. nach Geschlecht, vaskulären und kardialen Vorerkrankungen und Risikofaktoren.</p>		<p>Cholesterol Education Programs (Step 1 Diät)</p>
--	--	--	---	---	--	---

		immunsuppressiven Medikamenten; unbehandelte endokrinologische Erkrankungen; bedeutende gastrointestinale Erkrankungen oder Operationen, die die Medikamentenaufnahme beeinflussen könnten; schwerwiegende Herzklappenerkrankung; psychosoziale Erkrankungen, die die Person ungeeignet zur Teilnahme an einer klinischen Studie machen; geographische Gründe (z.B. Entfernung zur Klinik); Teilnahme an einer anderen klinischen Studie				
HPS	Männer und Frauen 40-80 Jahre Gesamtcholesterol $\geq 3,5\text{mmol/l}$ mit koronarer Herzkrankheit oder Verschlusskrankheit anderer Gefäße oder Diabetes mellitus oder behandelte Hypertonie	Chronische Lebererkrankung, Nachweis abnormaler Leberfunktion, schwere Nierenerkrankung oder Anhalt einer eingeschränkten Nierenfunktion, inflammatorische Muskelerkrankung, Nachweis von	Gesamtmortalität, Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung; Tod anderer Ursache	Tod nicht koronar bedingter Ursache (hämorrhagischer Schlaganfall; Schlaganfall anderer Ursache; nicht-koronare, nicht-zerebrale vaskuläre Erkrankung; neoplastischer Ursache;	s. sekundärer Endpunkt	Vitamintherapie mit 600 mg Vitamin E, 250 mg Vitamin C, 20 mg β -Carotin oder Placebo

		Muskelproblemen, Therapie mit Ciclosporin, Fibraten, Hochdosiertem Niacin, weitere lebenszeitbegrenzende Erkrankungen unabhängig von vaskulären Veränderungen und Diabetes mellitus, schwere Herzinsuffizienz, Erkrankungen, die die Langzeit-Compliance senken könnten		respiratorischer Ursache; hepatischer Ursache; renaler Ursache; anderer medizinischer Ursache; Selbstmord; anderer nicht-medizinischer Ursache); MACE (nicht-fataler Myokardinfarkt oder Tod aufgrund koronarer Herzerkrankung); MAVE (koronares Ereignis, Schlaganfall, Revaskularisation); nicht-fataler oder fataler Schlaganfall		
LIPID	31-75 Jahre; Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris zwischen 3 und 36 Monaten vor Studieneintritt	Klinisch signifikantes internistisches oder chirurgisches Ereignis 3 Monate vor Studieneintritt; Herzinsuffizienz (NYHA III oder NYHA IV); Nieren- oder Lebererkrankung; endokrinologische Erkrankung, aktuelle Therapie mit anderen Cholesterin-senkenden Medikamenten, Cyclosporin oder anderen Studienmedikationen	Tod aufgrund eines koronaren Ereignisses (letaler akuter Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Tod im Krankenhaus nach vermutetem MI, Herzinsuffizienz oder weitere koronare Ursachen)	Gesamtmortalität, Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, Tod aufgrund eines koronaren Ereignisses oder nicht-letaler MI, MI mit letalem und nicht-letalem Ausgang, Schlaganfall, Revaskularisationen (PTCA und CABG), Krankenhaus-aufenthaltstage, Lipidwerte und deren Veränderungen	Tod aufgrund eines koronaren Ereignisses oder nicht-letaler MI	Diätberatung

LIPS	Männer und Frauen 18-80 Jahre nach erster percutaner koronarer Intervention (PTCA) mit Gesamtcholesterin 135-270 mg/dl und Nüchtern-Triglyceride <400 mg/dl vor dem Eingriff; obere Grenze für Gesamtcholesterin bei Patienten 24h bis 4 Wochen nach MI 212 mg/dl, bei Patienten mit Typ I oder II Diabetes mellitus 232 mg/dl	Hypertonus syst. >180 mmHg und diast. <100 mmHg ohne medikamentöse Therapie; linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30%; anamnestisch frühere PTCA oder CABG; schwere Klappen-erkrankung; idiopathische Kardiomyopathie; kongenitaler Herzfehler; schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin >1,8mmol/dl, Adipositas (BMI >35 kg/m ²); maligne oder anderweitige Erkrankung mit Verminderung der Lebenserwartung unter 4 Jahre	Tod kardialer Ursache (jeder Tod, falls keine nicht-kardiale Ursache festgestellt werden kann), nicht-letaler MI; notwendige Reintervention (CABG, wiederholte PTCA, PTCA aufgrund einer neuen Läsion)	MACE, ausgenommen Reinterventionen während der ersten 6 Monate für Läsionen, die im Rahmen der Index-Intervention behandelt wurden; Mortalität kardialer Ursache; Mortalität nicht-kardialer Ursache; Gesamtmortalität; Kombination von Mortalität kardialer Ursache und MI; Kombination von Gesamtmortalität und MI; Lipidspiegel; Sicherheit und Verträglichkeit von Fluvastatin	s. primärer Endpunkt	Beratung zu Diät und Lebensgewohnheiten
PROSPER	Männer und Frauen 70-82 Jahre; Gesamtcholesterin 4,0-9,0 mmol/l; Stabile Angina oder intermittierende Claudicatio, Schlaganfall, TIA, MI, arterielle Gefäß-OP oder Amputation aufgrund vaskulärer Ursache > 6 Monate	Schlaganfall, TIA, MI, arterielle Gefäß-OP oder Amputation aufgrund vaskulärer Ursache < 6 Monate bevor Einschluss Operativer Eingriff mit Krankenhausaufenthalt (> 1d) einschließlich Angioplastie in den letzten 6 Monaten vor Einschluss	Kombinierter Endpunkt bestehend aus Tod aufgrund einer koronaren Herzerkrankung, nicht-letale Myokardinfarkte, letale sowie nicht-letale Schlaganfälle (In den primären Endpunkt wurden	Primäre Endpunkt differenziert nach Geschlecht, vaskulären und kardialen Vorerkrankungen und Risikofaktoren. Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit, Hospitalisierung und	s. primärer Endpunkt	Beratung zu Diät basierend auf den Vorgaben des National Cholesterol Education Programs Beratung zu gesunder Lebensweise (Lebensgewohn-

	bevor Einschluss; ein oder mehrere der folgenden Risikofaktoren: Raucher, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, oder Nüchtern glukose über 7 mmol/l	Reduzierte geistige Fähigkeit (Mini Mental Score Examination < 24) Physische oder mentale Unfähigkeit zum Besuch der Klinik Gesamtcholesterin <4,0 oder >9,0 mmol/l; Triglyceride > 6,0 mmol/L; Maligne Erkrankung in den letzten 5 Jahren (Ausnahme Basaliom der Haut); Herzinsuffizienz NYHA III oder IV; Vorhofflimmern, anderweitige Rhythmusstörungen oder WPW-Syndrom; Schrittmacher (Ventrikelstimulation); Z.n. Organtransplan- tation; medikamentöse Lipidsenkung; Cyclosporin Behandlung; vorherige Teilnahme an einer Statinstudie; keine Einverständis- erklärung; längerer Auslandsaufenthalte oder Emigration in den nächsten 3 Jahren; Alkoholabusus; unzureichende Compliance;	eingeschlossen sowohl ange- nommene als auch nachgewiesene Ereignisse)	Heimeinweisung.		heiten)
--	---	--	--	-----------------	--	---------

		<p>abnormale Laborwerte, einschließlich: Hämoglobin < 11 g/dl Hämatokrit < 33% TSH > 20 U/l oder > 10 U/l mit erhöhtem freiem Thyroxin Glukose > 15 mmol/l Thrombozyten < 100.000/mm³ WBC < 3.500/mm³ oder > 15.000/mm³ S-Kreatinin > 200µmol/l GPT u. GOT über dem 3 fachen der Norm. CK über dem 3 fachen der Norm.</p>				
4S	<p>35-69 Jahre; bekannte Angina pectoris (> 3 Monate mit dokumentierter Arteriosklerose oder myokardialer Ischämie) oder akutem MI (> 6 Monate) Serum-Cholesterol >212 mg/dl (zwischen 5,5 und 8,0 mmol/L)</p>	<p>Prämenopausale Frauen; sekundäre Hypercholesterinämie; instabile Prinzmetal Angina; Handflächen Xanthoma; geplante koronare Intervention oder CABG; antiarrhythmische Therapie; Herzinsuffizienz mit der Notwendigkeit zur Behandlung mit Digitalis,</p>	Gesamtmortalität	<p>Erstmalig aufgetretener MACE (= Tod aufgrund koronarer Ursache + nicht-fataler MI + Herzstillstand mit anschließender Wiederbelebung + stiller Infarkt)</p> <p>Tertiäre Endpunkte: Koronares Ereignis; Tod oder</p>	s. sekundärer Endpunkt	<p>Diätberatung entsprechend den Vorgaben der European Atherosclerosis Society¹²⁴</p>

¹²⁴ Study Group, European Artherosclerosis Society, Strategies for the prevention of coronary heart diseases: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 1987;8:77-88.

		Diuretika oder Vasodilatoren; persistierendes Vorhofflimmern; Kardiomegalie; hämodynamisch relevante Klappenerkrankung; Schlaganfall in der Vorgeschichte; eingeschränkte Leberfunktion; partieller Ileusbypass; Vorbekannter Drogen oder Alkoholabusus; eingeschränkte geistige Funktion; weitere schwerwiegende Erkrankungen; Teilnahme an einer anderen interventionellen Arzneimittelstudie; Überempfindlichkeit auf HMG-CoA Reduktase Inhibitoren; Nüchtern-Triglyceride < 2,5 mmol/l		kardiovaskuläres Ereignis; Revaskularisationsmaßnahmen; Hospitalisierung aufgrund eines akuten koronaren Ereignisses (kein MI)		
--	--	--	--	--	--	--

Tabelle 48: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Patientencharakteristika

Studie	männlich n (%)	Alter Mw/Median (SD) Jahre	Bluthochdruck n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Aktuelle Raucher n (%)	Fam. Disposition n (%)
AFCAPS/TexCAPS	G 5608 (85) S 2805 (85) P 2803 (85) ns	G 58 S 58 (±7) P 58 (±7) ns	S 719 (22) P 729 (22) ns	S 84 (3,0) P 71 (2,0) ns	S 429 (13) P 389 (12) ns	S 497 (15) P 538 (16) ns
WOSCOPS	G 6595 (100) S 3302 (100) P 3293 (100)	G 55 S 55,3 (±5,5) P 55,1 (±5,5) ns	S 531 (16) P 506 (15) ns	S 41 (1) P 35 (1) ns	S 1445 (44) P 1460 (44) ns	S k.A. P k.A.
ASCOT-LLA	G 8363 (81) S 4189 (81) P 4174 (81)	G 63 S 63,1 (±8,5) P 63,2 (±8,6) ns	G 10305 (100) S 5168 (100) P 5137 (100)	S 1258 (24,3) P 1274 (24,8)	S 1718 P 1656	S k.A. P k.A.
CARE	G 3583 (86) S (86) P (86) ns	S 59 (9) P 59 (9) ns	S (42) P (43) ns	S (14) P (15) ns	S (21) P (21) ns	S k.A. P k.A. ns
HPS	G 15454 (75) S 7727 (75) P 7727 (75)	S k.A. P k.A.	G 8457 (41) S 4211 (41) P 4246 (41) ns	G 3982 (29) S 2978 (29) P 2985 (29) ns	G 2913 (14) S 1446 (14) P 1467 (14)	S k.A. P k.A.
LIPID	G 7503 (83) S 3756 (83) P 3742 (83)	Median S 62 P 62	S 1867 (41) P 1891 (42) ns	S 396 (9) P 386 (9) ns	S 425 (9) P 444 (10) ns	S k.A. P k.A.

	ns	ns				
LIPS	G 1406 (84) S 711 (84,2) P 695 (83,4) ns	S 60,0 ($\pm 10,1$) P 60,0 ($\pm 9,8$) ns	S 330 (39,1) P 317 (38,1) ns	S 120 (14,2) P 82 (9,8) ¹²⁵ p < 0,05	S 211 (25,0) P 235 (28,2) ns	S 239 (28,3) P 251 (30,1) ns
PROSPER	G 2806 (48,3) S 1396 (48,3) P 1408 (48,3) ns	S 75,4 ($\pm 3,3$) P 75,3 ($\pm 3,4$) ns	S 1799 (62,2) P 1793 (61,6) ns	S 303 (10,5) P 320 (11,0) ns	S 753 (26,0) P 805 (27,6) ns	S k.A. P k.A.
4S	G 3617(81) S 1814 (82) P 1803 (81) ns	G 59 S M 58,2 ($\pm 7,3$) W 60,5 ($\pm 6,4$) P M 58,1 ($\pm 7,2$) W 60,5 ($\pm 5,7$) ns	S 570 (26) P 584 (26) ns	S 105 (5) P 96 (4) ns	S 542 (24) P 596 (27) ns	S 24 P 27

¹²⁵ Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in der Baselineerhebung

Tabelle 49: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Patientencharakteristika (Laborparameter)

Studie	BMI Mw (SD) Kg/m ²	sBP Mw (SD) Mm Hg	dBp Mw (SD) mm Hg	Heart rate Mw (SD)	Ejektionsfraktion Mw (SD) %	Sonstige Mw (SD)
AFCAPS/TexCAPS	Männer S 27,1 (±3,1) P 27,0 (±3,0) ns Frauen S 26,4 (±3,5) P 26,4 (±3,8) ns	S 138 (±17) P 138 (±17) ns	S 78 (±10) P 78 (±10) ns	S 69 (±11) P 69 (±11) ns	S k.A. P k.A.	Alkoholkonsum (drinks per week) S 6,1 (±6,1) P 5,9 (±6,3) ns (Gewicht und Rasse s. Downs 1998 Tabelle 1)
WOSCOPS	S 26,0 (±3,2) P 26,0 (±3,1) ns	S 135(±18) P 136 (±17) ns	S 84(±11) P 84 (±10) ns	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	Alkoholkonsum (units per week) S 12 (±14) P 11 (±13) ns
ASCOT-LLA	S 28,6 (±4,7) P 28,7 (±4,6) ns	S 164,2 (±17,7) P 164,2 (±18,0) ns	S 95,0 (±10,3) P 95,0 (±10,3) ns	S 71,3 (±12,8) P 71,8 (±12,6) ns	S k.A. P k.A.	Alkoholkonsum (units per week) S 8,0 (±11,3) P 8,2 (±12,0) ns (Altersverteilung, Rassenzugehörigkeit, s. Sever 2003 Tabelle 1)
CARE	S 28 (4) P 28 (4) ns	S 129 (18) P 129 (18) ns	S 79 (10) P 79 (10) ns	S k.A. P k.A.	S 53 (12) P 53 (12)	Angaben zu Rasse und Wohnort s. Sacks 1996 Table 1)

HPS	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	
LIPID	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	
LIPS	S 26,7 (3,3) P 26,4 (3,3) ns	S 128,1 (±18,2) P 128,4 (±18,4) ns	S 75,1 (±10,3) P 75,6 (±10,3) ns	S k.A. P k.A.	S 62,2 (±12,0) P 61,8 (±12,0) Ns	
PROSPER	S 26,8 (4,1) P 26,8 (4,3) ns	S 154,7 (±21,9) P 154,6 (±21,8) Ns	S 83,6 (±11,2) P 83,9 (±11,7) Ns	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	Alkohol (units per week) S 5,2 (±9,7) P 5,1 (±8,9) ns (Größe, Gewicht, Minimal Mental State examination score und Barthel Index score s. Shepherd 2002 Tabelle 1)
4S	S 26,0 (±3,4) P 26,0 (±3,3) ns	S 138,5 (±19,6) P 139,1 (±19,6) ns	S 83,2 (±9,5) P 83,7 (±9,5)	S 64,8 (±10,1) P 64,2 (±10,1)	S k.A. P k.A.	keine (Baseline Charakteristika für eingeschlossene Patienten in 4S s. Am J Cardiol 1993 Table II)

Tabelle 50: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Patientencharakteristika (Laborparameter)

Studie	G-Chol. Mw (SD) mg/dl	LDL Mw (SD) Mg/dl	HDL Mw (SD) mg/dl	Triglyceride Mw (SD) mg/dl	Sonstige Lipidwerte Mw (SD) mg/dl
AFCAPS/TexCAPS ¹²⁶	G 221 (±21)	G 150 (±17)	Männer G 36 (±5) Frauen G 40 (±5)	G 158 (±76)	keine
WOSCOPS	G 272 (±23) S 272 (±23) P 272 (±22) ns	G 192 (±17) S 192 (±17) P 192 (±17) ns	G 44 (±9) S 44 (±9) P 44 (±10) ns	S 162 (±70) P 164 (±68) ns	keine
ASCOT-LLA	S 5,5 (±0,8) mmol/l P 5,5 (±0,8) mmol/l ns	S 3,4 (±0,7) mmol/l P 3,4 (±0,7) mmol/l ns	S 1,3 (±0,4) mmol/l P 1,3 (±0,4) mmol/l ns	S 1,7 (±0,9) mmol/l P 1,6 (±0,9) mmol/l ns	keine
CARE	S 209 (17) P 209 (17) ns	S 139 (15) P 139 (15) ns	S 39 (9) P 39 (9) ns	S 156 (61) P 155 (61) ns	VLDL S 27 (16) P 27 (16) ns
HPS	G 5,9 (±1) mmol/l	G 3,4 (±0,8) mmol/l	G 1,06 (±0,33) mmol/l	G 2,1 (±1,4) mmol/l	Apolipoprotein A1 1,2 g/L (0,22) Apolipoprotein B 1,14 g/L (0,23)

¹²⁶ Zwischen den beiden Therapiegruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Baseline lipidwerten

LIPID ¹²⁷	Median S 218 (196-241) P 218 (196-240)	Median S 150 (130-170) P 150 (131-170)	Median S 36 (31-41) P 36 (31-42)	Median S 142 (104-196) P 138 (105-188)	keine
LIPS	S 200 ($\pm 30,9$) P 199 ($\pm 32,9$) ns	S 131 ($\pm 29,0$) P 132 ($\pm 30,5$) ns	S 38 ($\pm 12,0$) P 37 ($\pm 11,6$) ns	S 160 ($\pm 70,8$) P 160 ($\pm 61,9$) ns	keine
PROSPER	G 5,7 S 5,7 ($\pm 0,9$) P 5,7 ($\pm 0,9$) ns	G 3,8 S 3,8 ($\pm 0,8$) P 3,8 ($\pm 0,8$) ns	G 1,3 S 1,3 ($\pm 0,4$) P 1,3 ($\pm 0,3$) ns	G 1,5 S 1,5 ($\pm 0,7$) P 1,5 ($\pm 0,7$) ns	keine
4S	S 6,74 ($\pm 0,67$)mmol/dl P 6,75 ($\pm 0,66$)mmol/dl ns	S 4,87 ($\pm 0,66$)mmol/dl P 4,87 ($\pm 0,65$)mmol/dl ns	S 1,18 ($\pm 0,30$)mmol/dl P 1,19 ($\pm 0,29$)mmol/dl ns	S 1,49 ($\pm 0,49$)mmol/dl P 1,51 ($\pm 0,52$)mmol/dl ns	keine

¹²⁷ Angegeben nicht bei LIPID nicht SD sondern der Range zwischen der 25. und 75. Percentile

Tabelle 51: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Patientencharakteristika

Studie	Myokardinfarkt n (%)	Angina pectoris n (%)	CABG n (%)	PTCA n (%)	Periphere Gefäßerkrankung ¹²⁸ n (%)	Schlaganfall n (%)	TIA n (%)	Herzerkrankung %
AFCAPS/TextCAPS ¹²⁹	S 0 (0) P 0 (0)	S 0 (0) P 0 (0)	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S 0 (0) P 0 (0)	S 0 (0) P 0 (0)	S 0 (0) P 0 (0)	S 0 (0) P 0 (0)
WOSCOPS ¹³⁰	S 0 (0) P 0 (0)	S 164 (5) P 174 (5) ns	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S ¹³¹ 93 (3) P 96 (3) ns	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	
ASCOT-LLA	S 0 (0) P 0 (0)	S 0 (0) P 0 (0)	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S 261 (5,1) P 253 (4,9) ns	S ¹³² 485 (9,4) P 516 (10,0) ns	s. Schlaganfall	
CARE	S 2081 (100) P 2078 (100) ns	S (21) P (20) ns	S (26) P (28) ns	S (34) P (32) ns	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	Herzinsuffizienz S (4) P (4) ns
HPS	G 8510 (41) S 4257 (41)	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	G 6748 (33) S 3384 (33)	G ¹³³ 1820		koronaren Herzkrankheit

¹²⁸ LIPID: Claudicatio; LIPS: Peripheral vascular disease (periphere arterielle Verschlusskrankheit)

¹²⁹ Bei AFCAPS/TextCAPS stellen Myokardinfarkt, Angina pectoris, cerebrale Ereignisse und transiente ischämische Attacken ein Ausschlusskriterium dar.

¹³⁰ Bei WOSCOPS stellt ein stattgehabter Myokardinfarkt ein Ausschlusskriterium dar.

¹³¹ Claudicatio Intermittens (ermittelt mittels ROSE Fragebogen)

¹³² Schlaganfall und TIA wurden zusammengefasst angegeben

	P 4253 (41) ns				P 3364 (33)			insgesamt: S 6694 (65) P 6692 (65)
LIPID	S 2879 (64) P 2875 (64) ns	S 1633 (36) P 1627 (36) ns	S 1217 (27) P 1219 (27) ns	S 502 (11) P 486 (11) ns	S 438 (10) P 467 (10) ns	S 171 (4) P 198 (4) ns	S 156 (3) P 176 (4) ns	
LIPS	S 371 (44,0) P 373 (44,8) ns	Instabile AP S ¹³⁴ 417 (49,4) P 407 (48,9) Stabile AP S 346 (41,0) P 325 (39,0) beide ns	S 0 (0) ¹³⁵ P 0 (0)	S ¹³⁶ 844 (100) P 833 (100) ns	S 50 (5,9) P 57 (6,8) ns	S 17 (2,0) P 27 (3,2) k.A.	S k.A. P k.A.	
PROSPER	S 377 (13,0) P 399 (13,7) ns	S ¹³⁷ 806 (27,9) P 753 (25,8) ns	S ¹³⁸ 129 (4,5) P 108 (3,7) ns	s. CABG	S 198 (6,8) P 192 (6,6) ns	S ¹³⁹ 328 (11,3) P 321 (11,0) ns	s. Schlaganfall	

¹³³ Angabe für cerebrovaskuläre Erkrankungen (keine Spezifikation für Schlaganfall)

¹³⁴ Instabile Angina pectoris und stabile Angina pectoris als Indikation zur PTCA

¹³⁵ CABG stellte in LIPS Ausschlusskriterium dar

¹³⁶ PTCA war Einschlusskriterium in LIPS

¹³⁷ Angina pectoris in der Vorgeschichte bei Patienteneinschluss

¹³⁸ Zusammengefasste Angabe von PTCA oder CABG vor Patienteneinschluss

¹³⁹ Zusammengefasste Angabe von Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte bei Patienteneinschluss

4S	S 1399 (63) + 360 (16) ¹⁴⁰ P 1385 (62) + 381 (17)	S 462 (21) + 360 (16) ¹⁴¹ P 456 (21) + 381 (17)	G 344 (8) ¹⁴²	s. CABG	G 230 (5)	S 0 (0) ¹⁴³ P 0 (0)	G 84 (2)	
----	---	---	--------------------------	---------	-----------	-----------------------------------	----------	--

¹⁴⁰ Patienten mit MI und Angina pectoris

¹⁴¹ Patienten mit MI und Angina pectoris

¹⁴² Angaben zusammen mit PTCA

¹⁴³ Ausschlusskriterium

Tabelle 52: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Patientencharakteristika

Studie	Aspirin n (%)	Beta-Blocker n (%)	Kalzium-Antag. n (%)	Nitrate n (%)	ACE-Hemmer n (%)	Diuretika n (%)	Alpha-Blocker n (%)	Sonstige n (%)
AFCAPS/TextCAPS	S 571 (17,3) P 561 (17,0) ns	S 141 (4,3) P 156 (4,7) ns	S 171 (5,2) P 170 (5,1) ns	S k.A. P k.A.	S 244 (7,4) P 257 (7,8)	S 203 (6,1) P 203 (6,1) ns	S 68 (2,1) P 67 (2,0) ns	Östrogene S 155 (31,1) P 137 (27,5) NSAID S 494 (15,0) P 445 (13,5) Orale Antidiabetiker S 41 (1,2) P 43 (1,3) TSH S 132 (4,0) P 107 (3,2)
WOSCOPS	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.
ASCOT-LLA	S 882 (17,1) P 868 (16,9) Ns	S (50) P (50)	S (50) P (50)	S k.A. P k.A.	S (50) P (50)	S (50) P (50)	S k.A. P k.A.	Orale Antidiab. k.A. Insulin k.A.
CARE	S (83) P (83) ns	S (41) P (39) ns	S (40) P (38) ns	S (32) P (33) ns	S (15) P (14) ns	S (11) P (11) ns	S k.A. P k.A. ns	Insulin S (2,4) P (2,6) ns orale Antidiab. S (5)

								P (7) p < 0,05 Östrogene (Frauen) S (8,4) P (10,3) ns
HPS	S 6482 (63) P 6502 (63) ns	S 2661 (26) P 2618 (26) ns	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S 1989 (19) P 1990 (19) ns	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	Vitaminkombinati on (Kotherapie) S 5135 (50) P 5134 (50)
LIPID	S 3726 (83) P 3689 (82) ns	S 2090 (46) P 2156 (48) ns	S 1563 (35) P 1610 (36) ns	S 1599 (35) P 1610 (36) ns	S 720 (16) P 719 (16) ns	S 727 (16) P 761 (17) ns	k.A.	Insulin S 60 (1) P 49 (1) ns orale Antidiab. S 236 (5) P 262 (6) ns
LIPS	S 822 (97,4) P 815 (97,8) ns	S 584 (69,2) P 591 (70,9) ns	S 496 (58,8) P 469 (56,2) ns	S 462 (54,7) P 468 (56,2) ns	S 321 (38,0) P 317 (38,1) ns	S 167 (19,8) P 159 (19,1) ns	S k.A. P k.A.	orale Antidiab. k.A. Insulin k.A.
PROSPER	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.
4S	S 822 (37) P 815 (37) ns	S 1258 (57) P 1266 (57) ns	S 712 (32) P 668 (30) ns	S 684 (31) P 727 (33) ns	k.A.	k.A.	k.A.	Thiazide S 151 (7) P 138 (6) Warfarin

								S 29 (1) P 51 (2)
--	--	--	--	--	--	--	--	----------------------

Tabelle 53: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Ergebnisparameter

Studie	Gesamtmortalität n (%)	Kardiovaskuläre Mortalität n (%)	Tod a. U. n (%)	MACE ¹⁴⁴ n (%)	Myokardinfarkt n (%)	CABG n (%)	PTCA n (%)	CABG or PTCA n (%)
AFCAPS/TextCAPS	S 80 (2,4) P 77 (2,3) ns	S 17 (1,0) P 25 (1,4) k.A.	S 63 (1,9) P 52 (1,6) ns	S 116 (6,8) P 183 (10,9) RR 0,63 (0,50-0,79; p < 0,01)	S 57 (3,3) P 95 (5,6) RR 0,6 (0,43-0,83; p 0,02)	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	106 (6,2) P 157 (9,3) RR 0,67 (0,52-0,85; p 0,001)
WOSCOPS ¹⁴⁵	S 106 (3,2) P 135 (4,1) p 0,051 RR 22 (0-40)	S 50 (1,6) P 73 (2,3) p 0,033 RR 32 (3-53)	S 56 (1,7) P 62 (1,9) p 0,54 RR 11 (-28-38)	S 174 (5,5) P 248 (7,9) p < 0,001 RR 31 (17-43)	S 182 (5,8) P 246 (7,8) p 0,001 RR 27 (12-40)	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S 51 (1,7) P 80 (2,5) p 0,009 RR 37 (11-56)
ASCOT-LLA	S 185 (3,6) P 212 (4,1) RR 0,87 (0,71-1,06; p 0,165)	S 74 (1,4) P 82 (1,6) RR 0,4 (0,66-1,23; p 0,51)	S 111 (2,2) P 130 (2,5) k.A.	S 100 (1,9) P 154 (3,0) RR 0,64 (0,5-0,83; p 0,0005)	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.
CARE	S 180 (8,6) P 196 (9,4)	S 96 (4,6) P 119 (5,7)	S 57 P 84	S 212 (10,2) P 274 (13,2)	nicht-letaler MI S 135 (6,5)	S 156 (7,5) P 207 (10,0)	S 172 (8,3) P 219 (10,5)	S 294 (14,1) P 391 (18,8)

¹⁴⁴ MACE entsprechend der Definitionen im Studiendesign (s. Tabelle 1)¹⁴⁵ p Wert basierend auf log-rank Test. RR angegeben in Prozent (95% CI)

	RR 0,91 (0,74-1,12; p 0,37)	RR 0,8 (0,61-1,05; p 0,1)	k.A.	RR 0,76 (0,64—0,91; p 0,003)	P 173 (8,3) RR 0,77 (0,61-0,94; p 0,02) letaler MI S 24 (1,2) P 38 (1,8) RR 0,63 (0,38-1,05; p 0,07) nicht-letaler und letaler MI S 175 (7,5) P 207 (10,0) RR 0,75 (0,61-0,92; p 0,006)	RR 0,74 (0,6-0,92; p 0,005)	RR 0,77 (0,64-0,94; p 0,01)	RR 0,73 (0,63-0,85; p < 0,001)
HPS	S 1328 (12,9) P 1507 (14,7) p = 0,0003	S 781 (7,6) P 937 (9,1) RR 0,83 (0,75- 0,91; p < 0,0001)	S 547 (5,3) P 570 (5,6) p = 0,4	S 898 (8,7) P 1212 (11,8) RR 0,73 (0,67-0,79; p < 0,0001)	S ¹⁴⁶ 357 (3,5) P 574 (5,6) RR 0,62 (0,54-0,70; p < 0,0001)	S 324 (3,2) P 452 (4,4) p < 0,0001	S 210 (2,0) P 305 (3,0) p < 0,0001	S 513 (5,0) P 725 (7,1) nicht koronare Revaskularisa- tionen S 450 (4,4) P 532 (5,2) Revaskularisa- tionen gesamt

¹⁴⁶ Aufgeführt wurden nicht – letale Myokardinfarkte

								S 939 (9,1) P 1205 (11,7) RR 0,76 (0,7-0,83; p< 0,0001)
LIPID	S 498 (11,0) P 633 (14,1) RR 0,78 (0,69-0,87; p< 0,001)	S 331 (7,3) P 433 (9,6) RR 0,75 (0,65-0,87; p< 0,001)	S 167 P 200	S 557 (13,2) P 715 (15,9) RR 0,76 (0,68-0,85; p < 0,001)	S 336 (7,4) P 463 (10,3) RR 0,71 (0,62-0,82; p < 0,001)	S 415 (9,2) P 520 (11,6) RR 0,78 (0,69-0,89; p < 0,001)	S 210 (4,7) P 253 (5,6) RR 0,81 (0,67-0,97; p 0,024)	S 585 (13,0) P 708 (15,7) RR 0,8 (0,72-0,9; p < 0,001)
LIPS	S 36 (4,3) P 49 (5,9) p 0,11 RR 0,69 (0,45-1,07; p 0,1)	S 13 (1,5) P 24 (2,9) p 0,06 RR 0,53 (0,27-1,05; p 0,07)	S 23 (2,7) P 25 (3,0) p 0,65 RR 0,84 (0,48-1,49; p 0,56)	S 181 (21,4) P 222 (26,7) p 0,006 RR 0,78 (0,64-0,95; p 0,01)	S ¹⁴⁷ 30 (3,6) P 38 (4,6) k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S 167 (19,8) P 193 (23,2) k.A.
PROSPER	S 298 (10,3) P 306 (10,5) RR 0,96 (0,83-1,14; p 0,74)	S 94 (3,3) P 122 (4,2) RR 0,76 (0,58-0,99; p 0,043)	S 163 (5,6) P 149 (5,1) RR 1,11 (0,89-1,38; p 0,38)	S 408 (14,1) P 473 (16,2) RR 0,85 (0,74-0,97; p 0,014)	S ¹⁴⁸ 222 (7,7) P 254 (8,7) RR 0,86 (0,72-1,03; p 0,1)	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S 39 (1,3) P 48 (1,6) RR 0,82 (0,54-1,26;p 0,36)
4S	S 182 (8,2) P 256 (11,5)	S 136 (6,1) P 207 (9,3)	S 46 (2,1) P 49 (2,2)	S 353 (15,9) P 502 (22,6)	S 279 (12,6) P 418 (18,8)	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S 252 (11,3) P 383 (17,2)

¹⁴⁷ Aufgeführt wurden nicht-letale Myokardinfarkte

¹⁴⁸ Aufgeführt wurden nicht-letale Myokardinfarkte

	RR 0,70 (0,58-0,85; 0,0003)	p	RR 0,65 (0,52-0,8)	ns	RR 0,60 (0,59-0,75; 0,00001)	p <	RR 0,63 (0,54-0,73)			RR 0,63 (0,54-0,74; 0,00001)	p <
--	-----------------------------------	---	-----------------------	----	------------------------------------	-----	------------------------	--	--	------------------------------------	-----

Tabelle 54: Übersicht über Ergebnisparameter verschiedener Definitionen kombinierter klinischer Ereignisse in den RCT

Studie	Instabile Angina pectoris n (%)	Kardiovaskuläre Mortalität + MI n (%)	Gesamtmortalität + MI n (%)	zerebraler Insult n (%)	Todesfälle kardiovaskulär / nicht-kardiovaskulär	Maligne Tumore Art S/P	Sonstige Art S/P
AFCAPS/TexCAPS	S 60 (3,5) P 87 (5,1) RR 0,68 (0,49-0,95; p 0,02)	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S 17/63 P 25/52	Maligne Tumore ¹⁴⁹ 252/259 p = 0,75	S k.A. P k.A.
WOSCOPS	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S 46 (1,6) P 51 (1,6) p 0,57 RR 11 (-33-40)	S 50/56 P 73/62	S 44 (1,3) P 49 (1,5) P 0,56 RR 11 (-33-40)	Selbsttötung 2/1 Trauma 3/5 Sonstige 7/7
ASCOT-LLA	S 21 (0,4) P 24 (0,5) RR 0,87 (0,49-1,57; p	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.	S 89 (1,7) P 121 (2,4) RR 0,73 (0,56-0,96; p 0,024)	S 74/111 P 82/130	S k.A. P k.A.	S k.A. P k.A.

¹⁴⁹ Letale und nicht-letale Tumorarten

	0,645)						
CARE	S 317 (15,2) P 359 (17,3) RR 0,87 (0,75-1,01; p 0,07)	s. MACE S 212 (10,2) P 274 (13,2) RR 0,76 (0,64—0,91; 0,003) p	S 180 + 135 P 196 + 173	S 54 (2,6) P 78 (3,8) RR 0,69 (0,48-0,97; p 0,03)	S 96/57 ¹⁵⁰ P 119/84	S 45 P 49 k.A. Neu diagnostizierte Tumore S 172 P 161 k.A.	äußeren Einfluss S 8 P 4 Sonstige S 11 P 15
HPS	S k.A. P k.A.	S 898 (8,7) P 1212 (11,8) RR 0,73 (0,67-0,79; p < 0,0001)	S 1328+587 P 1507+707 k.A.	S ¹⁵¹ 444 (4,3) P 585 (5,7) RR 0,75 (0,66-0,85; p < 0,0001)	S 781/547 P 937/570	G 704 S 359 (3,5) P 345 (3,4) k.A. neu diagnostizierte Tumore (außer nicht- maligne Hauttumoren) S 814 (7,9) P 803 (7,8) RR 1,0 (0,91-1,11; p 0,9)	Lungenerkrankung 90/114 andere medizinische Ursache 81/90 nicht medizinische Ursache (u.a. Träume un- Selbsttötung) 16/21
LIPID	S 1005 (22,3) ¹⁵²	S 331 + 336	S 498 + 336	S 169 (3,7) ¹⁵³	S 331/167	S 128	Trauma un-

¹⁵⁰ Weitere Angaben zum Effekt auf die Senkung der Schlaganfälle (s. Plehn Circulation 1999, S 216)

¹⁵¹ Angaben für letale und nicht-letale zerebrale Insulte (zur weiteren Differenzierung siehe Collins Lancet 2002, S. 13 sowie Collins Lancet 2004, S. 757)

	P 1106 (24,6) RR 0,88 (0,81-0,96; 0,005)	P 433 + 463 k.A. p	P 633 + 463	P 204 (4,5) RR 0,81 (0,66-1,0; p 0,048)	P 433/200	P 141	Selbsttötung S 6 P 11 Andere Ursachen S 33 P 48
LIPS	k.A.	S 42 (5,0) P 60 (7,2) p 0,05 RR 0,69 (0,46-1,02; p 0,07)	S 65 (7,7) P 84 (10,1) p 0,07 RR 0,75 (0,54-1,03; p 0,08)	S 2 P 1	S 13 / 23 P 23 / 25	S 14 P 18	Lungenerkrankung 3/2 Sepsis 1/3 Andere 3/1
PROSPER	S k.A. P k.A.	S 193 (6,7) P 246 (8,4) RR 0,77 (0,64-0,94; 0,007)	S k.A. P k.A. p	S 135 (4,7) P 131 (4,5) RR 1,03 (0,81-1,31; p 0,81)	S 94/163 P 122/149	S 115 P 91	Trauma oder Selbsttötung 2/7
4S	S k.A. P k.A.	S 136 + 279 P 207 + 418 k.A.	S 182 + 279 P 256 + 418 k.A.	Schlaganfall (nicht fatal) S 29 P 49 TIA S 19 P 29	S 136/46 P 207/49	S 33 P 35	Selbsttötung 5/4 Trauma 1/3 Sonstige 7/7

¹⁵² Hospitalisation aufgrund von instabiler Angina pectoris

¹⁵³ Weitere Angaben zum Effekt auf die Senkung der Schlaganfälle (s. White N Engl J Med 2000 S. 317)

				fatale und nicht fatale zerebrovaskuläre Ereignisse S 70 P 98 RR 0,7 (0,52-0,96; p 0,024)			
--	--	--	--	---	--	--	--

Tabelle 55: In die Informationssynthese eingeschlossene Studien: Ergebnisparameter

Studie	Veränderungen Cholesterin %	Ges.- Veränderungen Cholesterin %	LDL- Veränderungen Cholesterin %	HDL- Veränderungen Cholesterin %	Veränderungen Triglyceride %
AFCAPS/TexCAPS ¹⁵⁴	1J S -18,4 (184 mg/dl (±24)) P +0,9 (228 mg/dl (±28)) p < 0,01	1J S -25,0 (115 mg/dl (±20)) P + 1,5 (156 mg/dl (±25)) p < 0,01	1J S +6,0 (39 mg/dl (±8)) P +1,2 (38 mg/dl (±8)) p < 0,01	1J S -15,0 (143 mg/dl (±73)) P -2,3 (163 mg/dl (±82)) p < 0,01	
WOSCOPS	- 20	- 26	+5	-12	
ASCOT-LLA	1J -24 vs. P End of study -19 vs. P Absolute Konzentrationen 1J S 4,16 mmol/l (±0,82) P 5,45 mmol/l (±0,85) 2J S 4,14 mmol/l (±0,81) P 5,35 mmol/l (±0,9) 3J S 4,18 mmol/l (±0,85) P 5,27 mmol/l (±0,9) End of Study S 4,21 mmol/l (±0,85) P 5,21 mmol/l (±0,91)	1J -35 vs. P End of study -29 vs. P Absolute Konzentrationen 1J S 2,25 mmol/l (±0,69) P 3,45 mmol/l (±0,76) 2J S 2,24 mmol/l (±0,68) P 3,37 mmol/l (±0,78) 3J S 2,28 mmol/l (±0,71) P 3,30 mmol/l (±0,8) End of Study S 2,32 mmol/l (±0,72) P 3,27 mmol/l (±0,81)	1J -17 vs. P. End of study -14 vs. P Absolute Konzentrationen 1J S 1,30 mmol/l (±0,37) P 1,28 mmol/l (±0,35) 2J S 1,30 mmol/l (±0,37) P 1,27 mmol/l (±0,36) 3J S 1,30 mmol/l (±0,37) P 1,28 mmol/l (±0,36) End of Study S 1,31 mmol/l (±0,37) P 1,29 mmol/l (±0,37)	1J -17 vs. P. End of study -14 vs. P Absolute Konzentrationen 1J S 1,37 mmol/l (±0,85) P 1,65 mmol/l (±0,99) 2J S 1,36 mmol/l (±0,78) P 1,60 mmol/l (±0,88) 3J S 1,32 mmol/l (±0,76) P 1,54 mmol/l (±0,94) End of Study S 1,29 mmol/l (±0,73) P 1,49 mmol/l (±0,87)	

¹⁵⁴ 50% (n=1657) der Patienten in AFCAPS/TexCAPS wurden im Verlauf von 20 mg/d auf 40 mg/d hochtitriert.

CARE	- 20 p < 0,001	-32 (Reduktion vs. Placebo: -28%; durch Pravastatin erfolgte die Reduktion von im Mittel 139 mg/dl auf 97 bzw. 98 mg/dl über die 5 Jahre der Nachbeobachtung) p < 0,001	+5 p < 0,001	- 14 p < 0,001
HPS	-20 Konzentrationsdifferenzen 1J: -1,7 (0,08) mmol/L 3J: -1,2 (0,09) mmol/L 5J: -0,8 (0,03) mmol/L MW: -1,2 (0,02) mmol/L	-29 Konzentrationsdifferenzen 1J: -1,3 (0,06) mmol/L 3J: -0,9 (0,08) mmol/L 5J: -0,7 (0,03) mmol/L MW: -1,0 (0,02) mmol/L	+3 Konzentrationsdifferenzen 1J: 0,02 (0,02) mmol/L 3J: 0,02 (0,03) mmol/L 5J: 0,02 (0,01) mmol/L MW: 0,03 (0,01) mmol/L	-14 Konzentrationsdifferenzen 1J: -0,4 (0,08) mmol/L 3J: -0,4 (0,11) mmol/L 5J: -0,2 (0,04) mmol/L MW: -0,3 (0,03) mmol/L
LIPID	S -17,9 (vs. P.) (Reduktion um 39 mg/dl, p < 0,001) P k.A.	S -25 (vs. P.) P k.A.	S +5 (vs. P.) P k.A.	S -11(vs. P.) P k.A.
LIPS	S k.A. P k.A.	S -27 P +11 Angaben 6 Wochen nach Einschluss; Effekt zwischen beiden Gruppen bis zum Ende signifikant (p < 0,001)	S +22 P +22	S -14 P -14 6 Wochen nach Einschluss: S -14, P 0 2,5 Jahre nach Einschluss: S -22, P -14
PROSPER	S k.A. P k.A.	S -32% vs. P 3 Monaten nach Einschluss -27% vs. P 2 Jahre nach Einschluss	S +5% vs. P 3 Monaten nach Einschluss k.A.	S -12% vs. P 3 Monaten nach Einschluss k.A.

		k.A.		
4S	S -25 P +1 k.A. 6W S – 28	S -35 P +1 k.A. 6W S -38	S +8 P +1 k.A. 6W S +8	S -10 P +7 k.A. 6W S -15

Tabelle 56: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT: Ergebnisparameter Subpopulationen

Studie und Subgruppe	Geschlecht Männer		Geschlecht Frauen		Alter <		Alter >	
AFCAPS/TexCAPS	G 5608	S 109 P 170	G 997	S 7 P 13	< 58 J G 3425	S 38 P 71	> 58 J G 3180	S 78 P 112
WOSCOPS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	< 55 Jahre G 3225	S 57 (3,5) P 96 (6,1) p 0,0024 RR 40 (16-56)	> 55 Jahre G 3370	S 117 (7,3) P 152 (9,8) p 0,0089 RR 27 (8-43)
ASCOT	G 8363 S 4189 P 4174	S 81 (1,9) P 137 (3,3) RR 0,59 (0,44-0,77; p 0,0001)	G 1942 S 979 P 963	S 19 (1,9) P 1,7 (1,8) RR 1,1 (0,57-2,12;p 0,7692)	< 60 J G 6570	S 29 (1,5) P 43 (2,3) RR 0,66 (0,41-1,06; p 0,0869)	> 60 J G 3735	S 71 (2,2) P 111 (3,4) RR 0,64 (0,47- 0,86; p 0,0027)
CARE	S 1795 P 1788	S 384 (21) P 469 (26) RR 0,8 (0,7-0,92; p 0,001)	S 286 P 290	S 46 (16) P 80 (28) RR 0,54 (0,48-0,78; p 0,001)	> 60 Jahre S 1027 P 1003	S 217 821) P 258 (26) RR 0,8 (0,67-0,96; p 0,02)	> 60 Jahre S 1054 P 1075	S 213 (20) P 291 (27) RR 0,73 (0,62-0,88; p < 0,001)

HPS	S 7727 P 7727	S 1666 P 2135 p < 0,05	S 2542 P 2540	S 367 P 450 p < 0,05	< 65 Jahre ¹⁵⁵ S 4903 P 4936	S 831 (16,9) P 1091 (22,1) p < 0,05	> 70 S 2919 P 2887	S 690 (23,6) P 829 (28,7) p < 0,05
LIPID	S 3756 P 3742	S 467 (12) P 611 (16) RR 0,74 (0,65-0,83)	S 756 P 760	S 90 (12) P 104 (14) RR 0,89 (0,67-1,18)	< 55 J ¹⁵⁶ S 1065 P 1021	S 96 (9) P 132 (13) RR 0,68 (0,52—0,88)	> 70 J S 660 P 686	S 119 (18) P 146 (21) RR 0,85 (0,67-1,03)
LIPS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PROSPER	S 1396 P 1408	S 222 (15,9) P 279 (19,8) RR 0,77 (0,65-0,92)	S 1495 P 1505	S 186 (12,4) P 194 (12,9) RR 0,96 (0,79-1,18; p 0,13)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
4S	S 1814 P 1803	S 372 (20,5) P 532 (29,4) RR 0,66 (0,58-0,76) Gesamtmort. S 155 (8,5) P 231 (12,8) RR 0,66	S 407 P 420	S 59 (14,5) P 91 (21,7) RR 0,65 (0,47-0,91) Gesamtmort. S 27 (6,6) P 25 (6,0) RR 1,12	< 60 Jahre S 1065 P 1097	S 188 (17,6) P 303 (27,6) RR 0,61 (0,51-0,73) Gesamtmort. S 55 (5,2) P 89 (8,1) RR 0,63	> 60 Jahre S 1156 P 1126	S 243 (21,0) P 319 (28,3) RR 0,71 (0,60-0,86) Gesamtmort. S 127 (11,0) P 167 (14,8) RR 0,73

¹⁵⁵ Alter 65-70 Jahre: Anzahl (S 2447, P 2444), Ereignisse (S 512, P 665)

¹⁵⁶ Alter 55-64 Jahre: Anzahl (S 1706, P 1708), Ereignisse (S 191, P 234); Alter 65-69 Jahre: Anzahl (S 101, P 1087), Ereignisse (S 151, P 203)

		(0,53-0,80)		(0,65-1,93)		(0,45-0,88)		(0,58-0,92)
--	--	-------------	--	-------------	--	-------------	--	-------------

Fortsetzung Tabelle 35: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT: Ergebnisparameter Subpopulationen

Studie und Subgruppe	Raucher		Nichtraucher		Diabetes		Kein Diabetes	
AFCAPS/TexCA PS ¹⁵⁷	G 818	S 17 P 36	G 5787	S 99 P 147	G 155	S 4 P 6	G 6450	S 112 P 177
WOSCOPS	G 2905 S P	S 100 (7,0) P 144 (10,4) p 0,0035 RR 31 (12-47)	G 3687 S P	S 74 (4,3) P 104 (6,0) p 0,016 RR 31 (6-48)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
ASCOT	G 3374 S 1718 P 1656	S 35 (2,0) P 60 (3,6) RR 0,56 (0,37-0,85; p 0,0053)	G 6931 S 3450 P 3481	S 65 (1,9) P 94 (2,7) RR 0,7 (0,51-0,96; p 0,024)	G 2532 S 1258 P 1274	S 38 (3,0) P 46 (3,6) RR 0,84 (0,55-1,29;p 0,425)	G 7773 S 3910 P 3863	S 62 (1,6) P 108 (2,8) RR 0,56 (0,41-0,77;p 0,0003)
CARE	S 337 P 334	S 81 (24) P 111 (33) RR 0,67 (0,5-0,89; p 0,006)	S 1744 P 1744	S 349 (20) P 437 (25) RR 0,78 (0,67-0,9; p < 0,001)	S 1799 P 1774	S 349 (19) P 437 (25) RR 0,77 (0,67-0,89; p < 0,001)	S 282 P 304	S 81 (29) P 112 (37) RR 0,75 (0,57-1; p 0,05)
HPS ¹⁵⁸	S 1446 P 1467	S 329 P 416	S 2594 P 2580	S 406 P 531	G 5963	S 279 (9,4) P 377 (12,6)	G 14573	S 619 (8,5) P 835 (11,5)

¹⁵⁷ Nicht-insulin bedürftiger Diabetes mellitus

		p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05
LIPID	S 425 P 444	S 66 (16) P 92(21) RR 0,73 (0,53-1)	S 1164 P 1244	S 139 (12) P 167 (13) RR 0,89 (0,71-1,12)	S 4116 P 4116	S 76 (19) P 88 (23) RR 0,81 (0,59-1,1)	S 396 P 386	S 481 (12) P 627 (15) RR 0,75 (0,67-0,85)
LIPS	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	S 120 P 82	S 26 (21,7) P 31 (37,8) p 0,02 RR: 0,53 (0,29-0,97; p 0,04)	S 724 P 751	S 155 (21,4) P 191 (25,4) p 0,05 RR: 0,83 (0,67-1,03; p 0,10)
PROSPER	S 753 P 805	S 115 (15,3) P 125 (15,5) RR 0,96 (0,74-1,24)	S 2138 P 2108	S 293 (13,7) P 348 (16,5) RR 0,81 (0,69-0,95; p 0,30)	S 303 P 320	S 70 (23,1) P 59 (18,4) RR 1,27 (0,90-1,8)	S 2588 P 2593	S 338 (13,1) P 414 (16,0) RR 0,79 (0,69-0,91;p 0,015)
4S	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

¹⁵⁸ Ehemalige Raucher: Anzahl (S 6229, P 6220), Ereignisse (S 1298, P 1638), p < 0,05

Fortsetzung Tabelle 35: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT: Ergebnisparameter Subpopulationen

Studie und Subgruppe	Hypertonus		Kein Hypertonus		Sonstige	positiv		negativ	
	n	N	n	N		n	N	n	N
AFCAPS/TexCAPS	G 1448	S 38 P 62	G 5157	S 78 P 121	Familiäre Disposition	G 1035	S 25 P 37	G 5570	S 91 P 146
WOSCOPS ¹⁵⁹	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Triglyceridkonzentr.	< 148 mg/dl G 3239	S 72 (4,4) P 98 (6,3) RR 0,71 (0,52-0,96; p 0,024)	> 148 mg/dl G 3356	S 102 (6,6) P 150 (9,4) RR 0,68 (0,53-0,88; p 0,0025)
ASCOT ¹⁶⁰	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	bekannte kardiovask. Erkrankungen	G 1471	S 21 (2,9) P 26 (3,5) RR 0,8 (0,45-1,42; p 0,4376)	G 8834	S 79 (1,8) P 128 (2,9) RR 0,61 (0,46-0,81; p 0,0005)
CARE ¹⁶¹	S 875 P 899	S 200 (23) P 263 (29) RR 0,77 (0,64-0,92; p 0,005)	S 1206 P 1179	S 230 (19) P 286 (24) RR 0,76 (0,64-0,91; p <0,001)	Triglyceridkonzentr.	< 144 mg/dl S 1031 P 1049	S 195 (19) P 281 (27) RR 0,68 (,57-0,82; p < 0,001)	> 144 mg/dl S 1050 P 1029	S 235 (22) P 268 (26) RR 0,85 (0,71-1,01; p 0,07)

¹⁵⁹ Weitere Subanalysen zu Anzahl der Risikofaktoren und vorherige vaskuläre Erkrankungen siehe Shepherd 1995 Tabelle 3.

¹⁶⁰ Weitere Subgruppenanalysen zu Übergewicht, linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), Nierendysfunktion und metabolisches Syndrom s. Sever 2003 Tabelle 4

¹⁶¹ Weitere Subgruppenanalysen zu vorhergehenden Revaskularisationen (CABG und/oder PTCA), Myokardinfarkten, LDL:HDL Quotient siehe Sacks 1996 Tabelle 3

HPS ¹⁶²	S 4211 P 4246	S 942 P 1195 p < 0,05	S 6058 P 6021	S 1091 P 1390 p < 0,05	Triglycerid- konzentr.	< 2,0 mmol/l S 6011 P 6034	S 1101 (18,3) P 1432 (23,7) p < 0,05	> 4,0 mmol/l S 813 P 790	S 189 (23,2) P 217 (27,1)
LIPID	S 1867 P 1891	S 266 (14) P 314 (17) RR 0,85 (0,72-1)	S 2644 P 2609	S 291 (11) P 400 815) RR 0,7 (0,6-0,81)	Triglycerid- konzentr.	< 133 mg/dl S 1951 P 2022	S 238 (12) P 322 (16) RR 0,75 (0,63-0,88)	> 231 mg/dl S 811 P 679	S 117 (14) P 124 (18) RR 0,76 (0,59-0,98)
LIPS ¹⁶³	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.					
PROSPER	S 1799 P 1793	S 246 (13,7) P 283 (15,8) RR 0,84 (0,71-1,00)	S 1092 P 1120	S 162 (14,8) P 190 (17,0) RR 0,85 (0,69-1,05; p 0,91)	Vorbekannte Gefäßerkran- kung	S 1306 P 1259 RR 0,78 (0,93-0,66)	S 227 (17,4) P 273 (21,7)	S 1585 P 1654	S 181 (11,4) P 200 (12,1) RR 0,94 (0,77-1,15; p 0,19)
4S	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.					

Tabelle 57: In die Informationssynthese eingeschlossene RCT: Ergebnisparameter Subpopulationen zu Fluvastatin

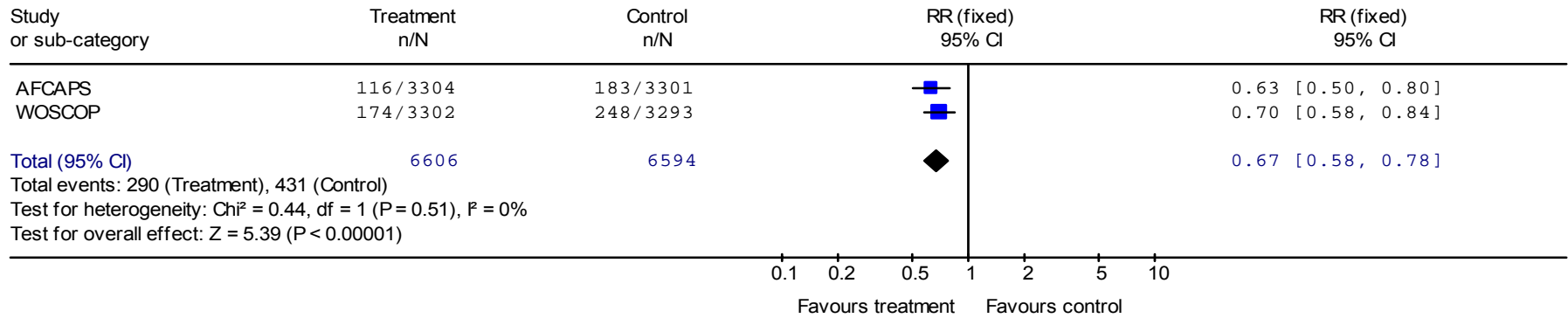
Studie Subgruppe	und Subgruppe	n Subgr.	MACE ¹⁶⁴ N (%)	Subgruppe	n Subgr.	MACE N (%)
LIPS	Single Vessel Disease	S 522 P 541	S 107 (20,5) P 123 (22,7)	Multi Vessel Disease	S 322 P 292	S 74 (23,0) P 99 (33,9)

¹⁶² Weitere Subgruppenanalysen zu Ausmaß der LDL-Reduktion, Kreatininkonzentration und Begleitmedikation siehe Collins 2002 Abbildung 8¹⁶³ Weitere Subgruppenanalysen zu Fluvastatin siehe Tabelle 57¹⁶⁴ MACE entsprechend der Definitionen im Studiendesign (siehe Tabelle 47)

			p 0,17 RR: 0,86 (0,66-1,13; p 0,28)			p 0,08 RR: 0,66 (0,48-0,91; p 0,01)
	Ohne MI	S 473 P 460	S 108 (22,8) P 129 (28,0) p 0,47 RR: 0,79 (0,61-1,03; p 0,08)	Mit MI	S 371 P 373	S 73 (19,7) P 93 (24,9) p 0,046 RR: 0,77 (0,57-1,06; p 0,11)
	Stabile Anging inkl. Stille Ischämie	S 418 P 416	S 93 (22,3) P 109 (26,2) p 0,12 RR: 0,80 (0,6-1,07; p 0,13)	Instabile Anging	S 417 P 407	S 87(20,9) P 111(27,3) p 0,01 RR: 0,72 (0,52-0,96; p 0,03)
	Ballon PTCA	S287 P 295	S 44 (15,3) P 68 (23,1) p 0,002 RR: 0,57 (0,38-0,84; p 0,004)	Stent PTCA	S 540 P 515	S 90 (16,7) P 114 (22,1) p 0,02 RR: 0,71 (0,52-0,94; p 0,02)

MACE

Review : Statintherapie
 Comparison: 01 MACE
 Outcome: 01 Primärprävention



Review: Statintherapie
 Comparison: 01 MACE
 Outcome: 02 Sekundärprävention

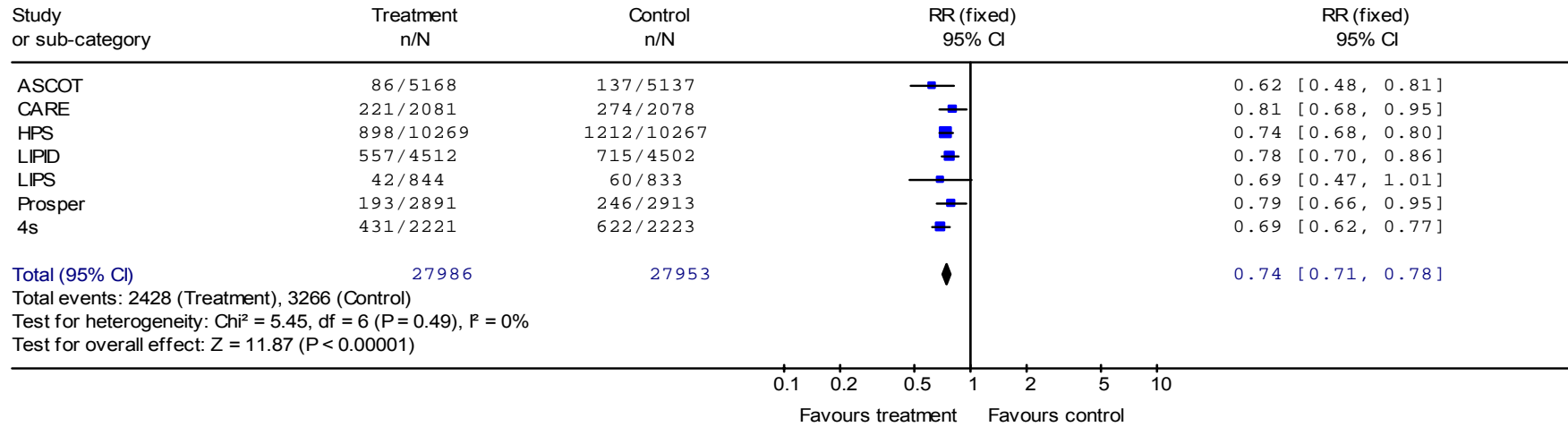


Abbildung 14: Metaanalyse zu MACE

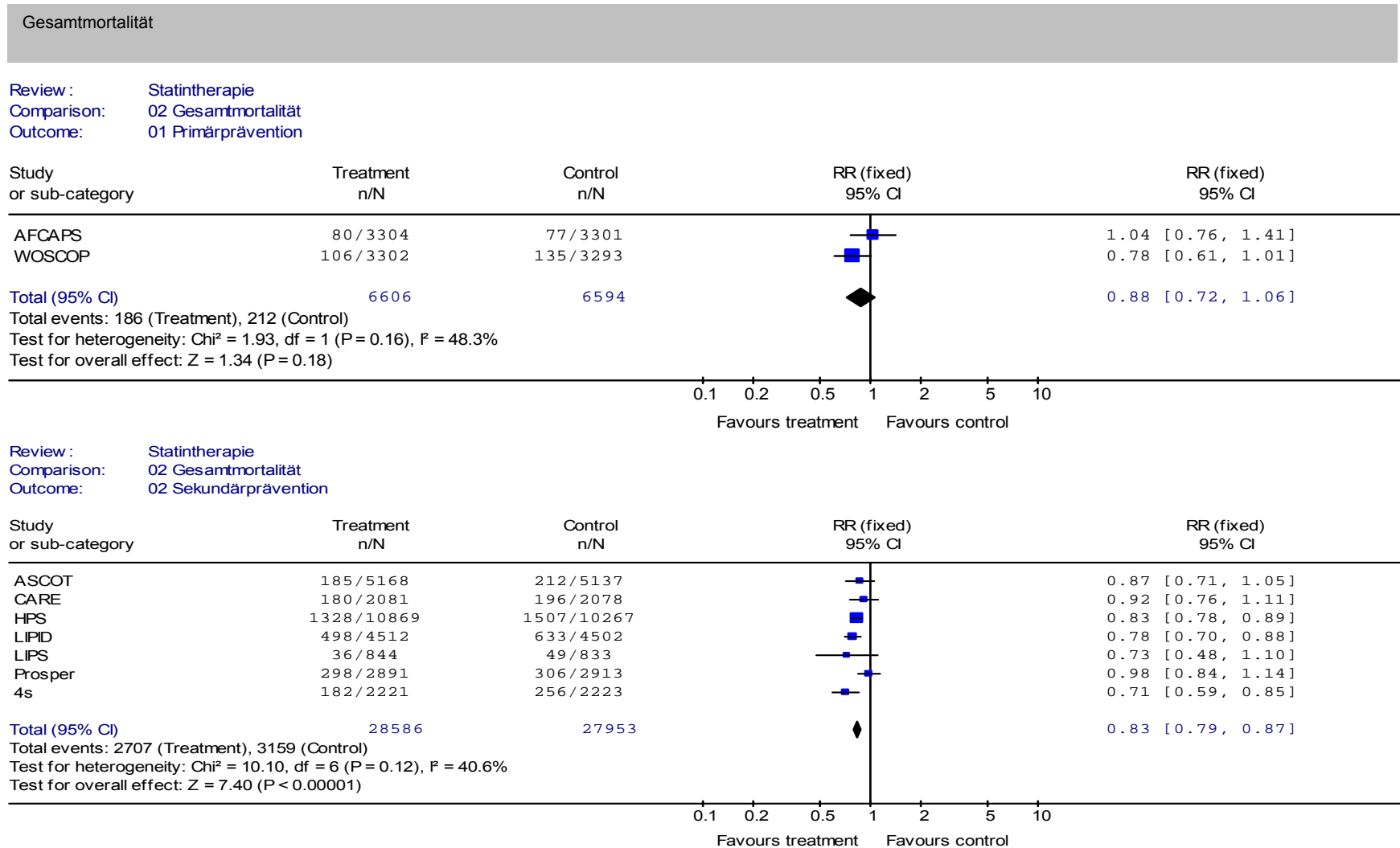
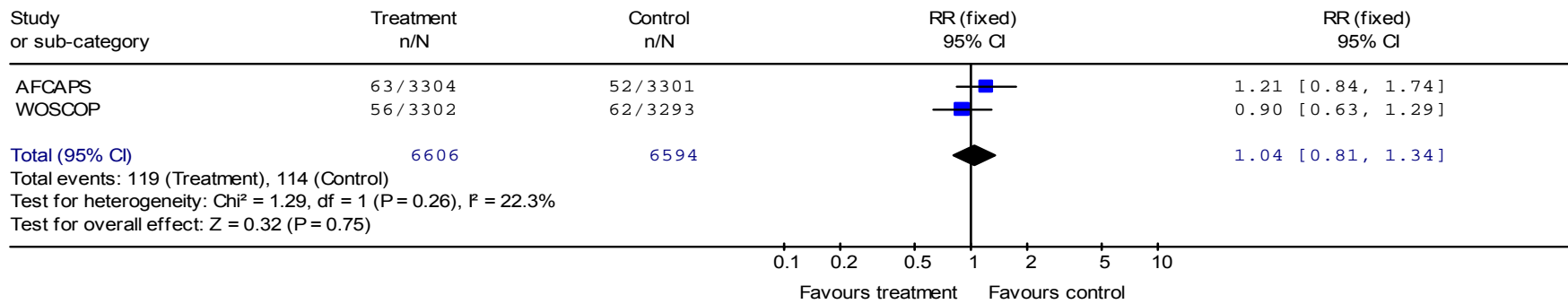


Abbildung 15: Metaanalyse zur Gesamtmortalität

Tod a. U.

Review : Statintherapie
 Comparison: 03 Tod a. U.
 Outcome: 01 Primärprävention



Review : Statintherapie
 Comparison: 03 Tod a. U.
 Outcome: 02 Sekundärprävention

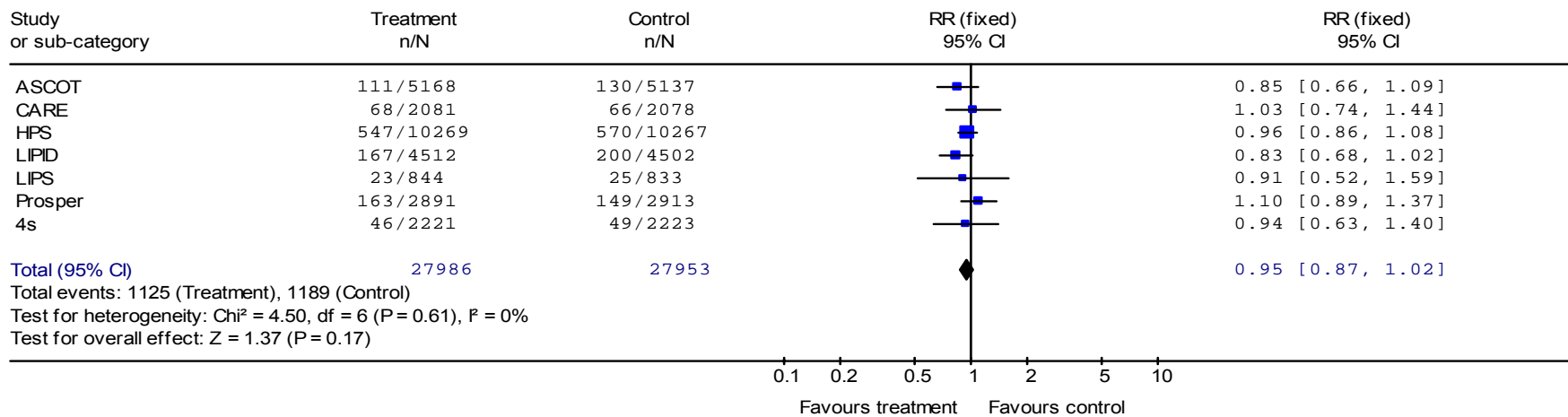
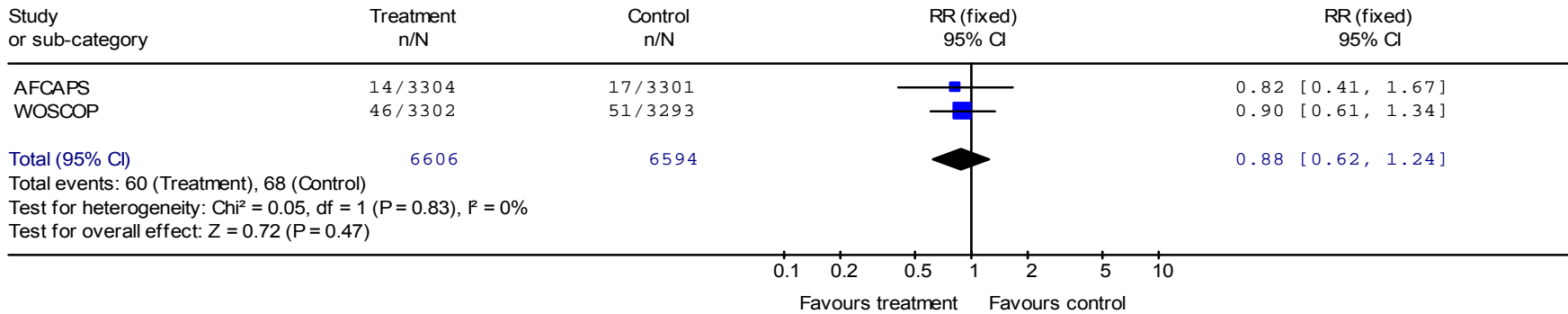


Abbildung 16: Metaanalyse zu Tod anderer Ursache

Schlaganfälle

Review: Statintherapie
 Comparison: 04 Schlaganfall
 Outcome: 01 Primärprävention



Review: Statintherapie
 Comparison: 04 Schlaganfall
 Outcome: 02 Sekundärprävention

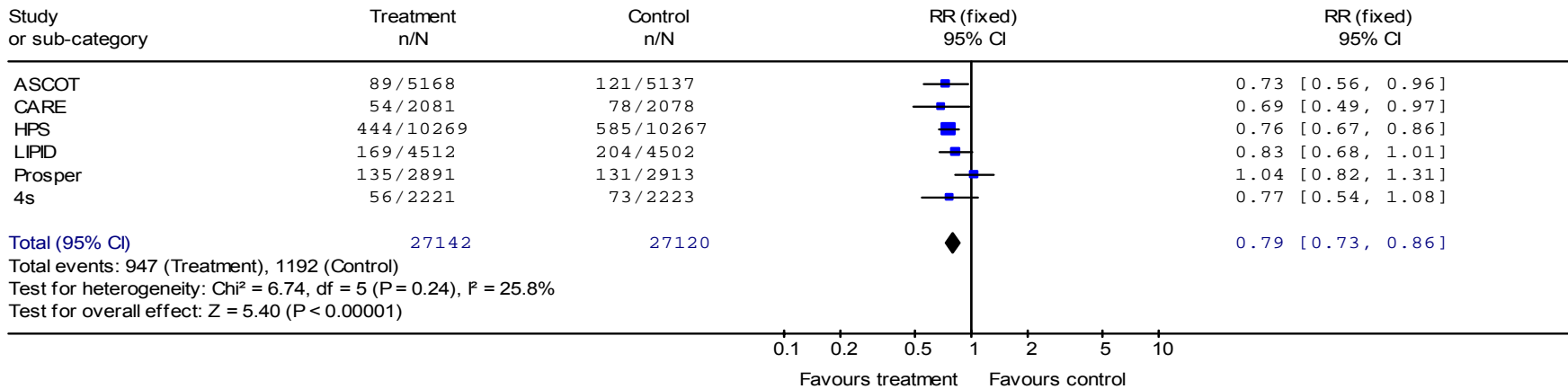
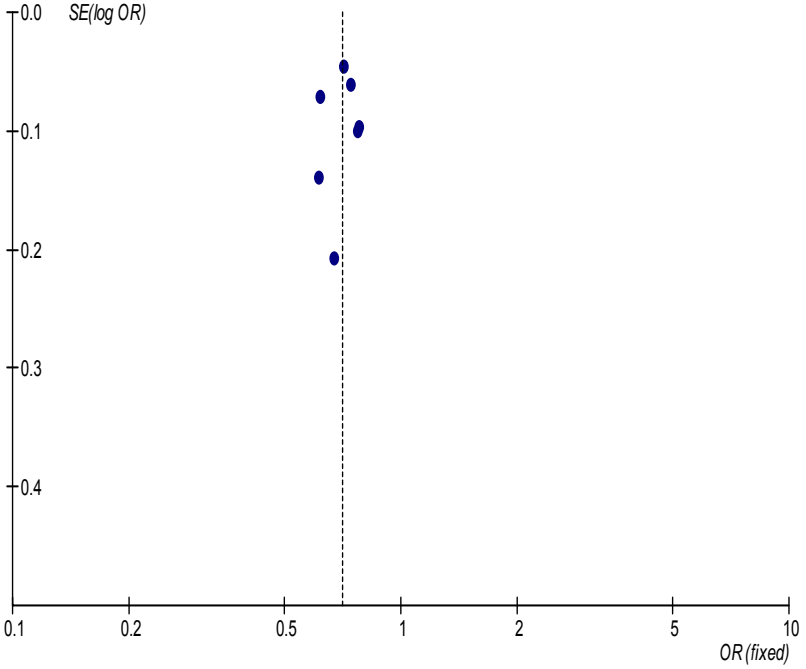


Abbildung 17: Metaanalyse zu Schlaganfällen

Funnel – Plots

Review : Statintherapie
Comparison: 01 MACE
Outcome: 02 Sekundärprävention



Review : Statintherapie
Comparison: 02 Gesamtmortalität
Outcome: 02 Sekundärprävention

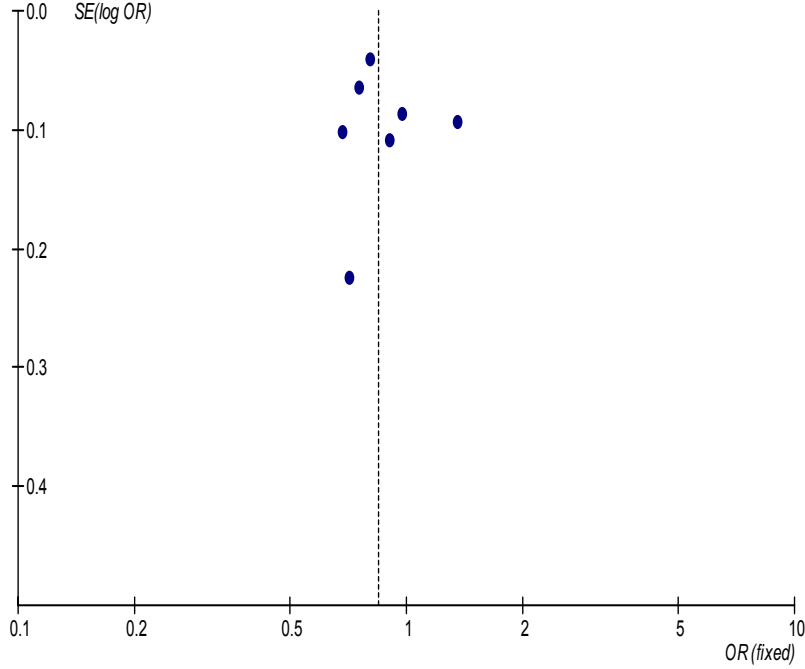
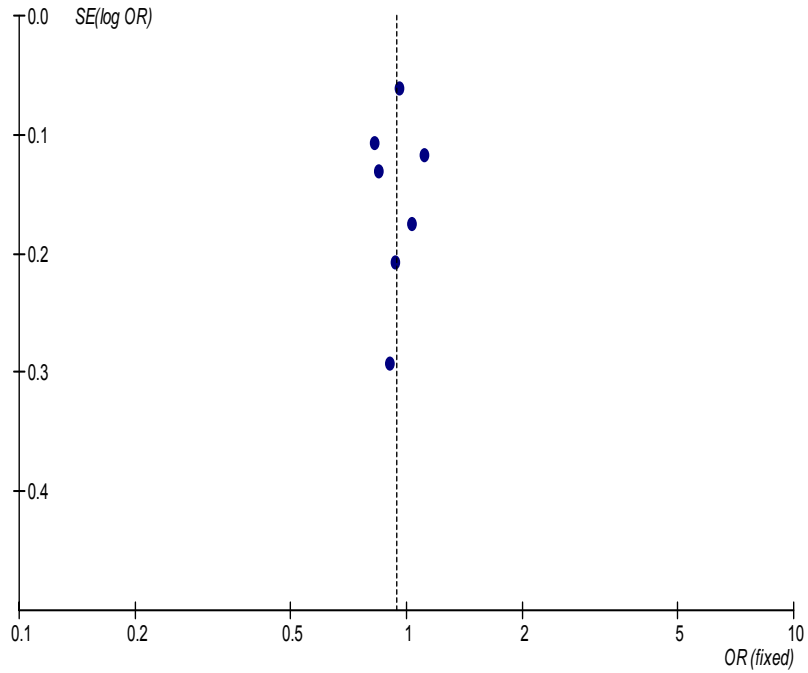


Abbildung 18: Funnel-Plots I

Funnel – Plots

Review: Statintherapie
Comparison: 03 Tod a. U.
Outcome: 02 Sekundärprävention



Review: Statintherapie
Comparison: 04 Schlaganfall
Outcome: 02 Sekundärprävention

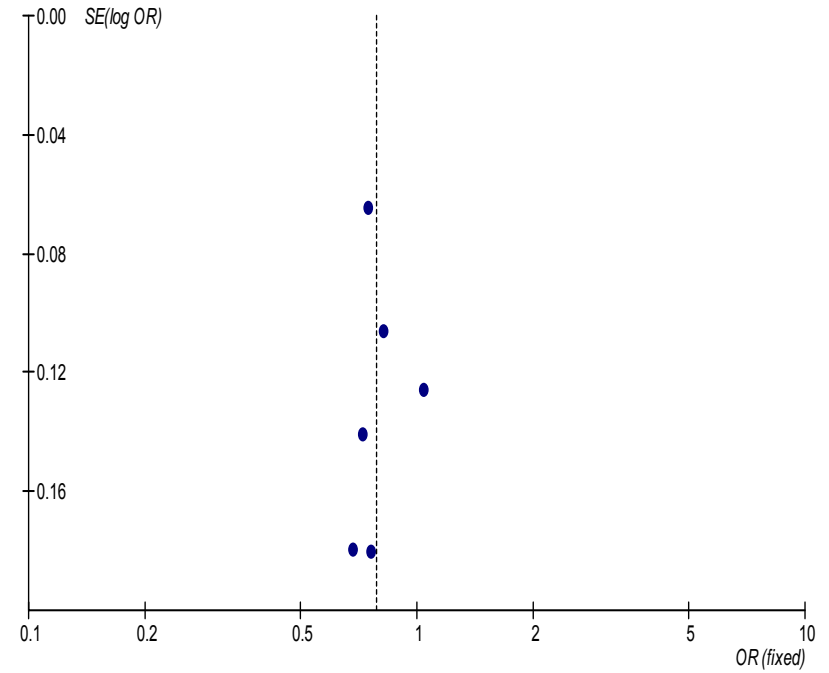
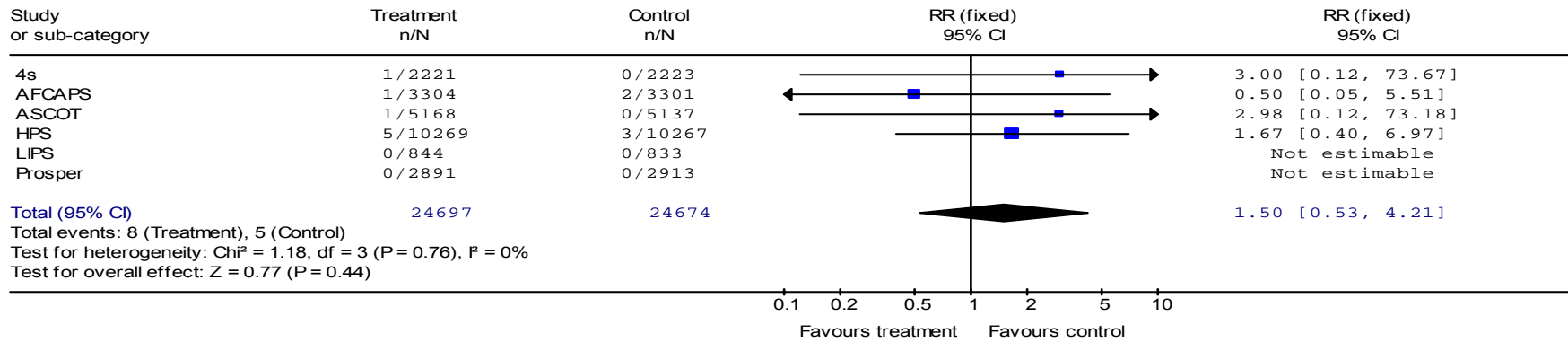


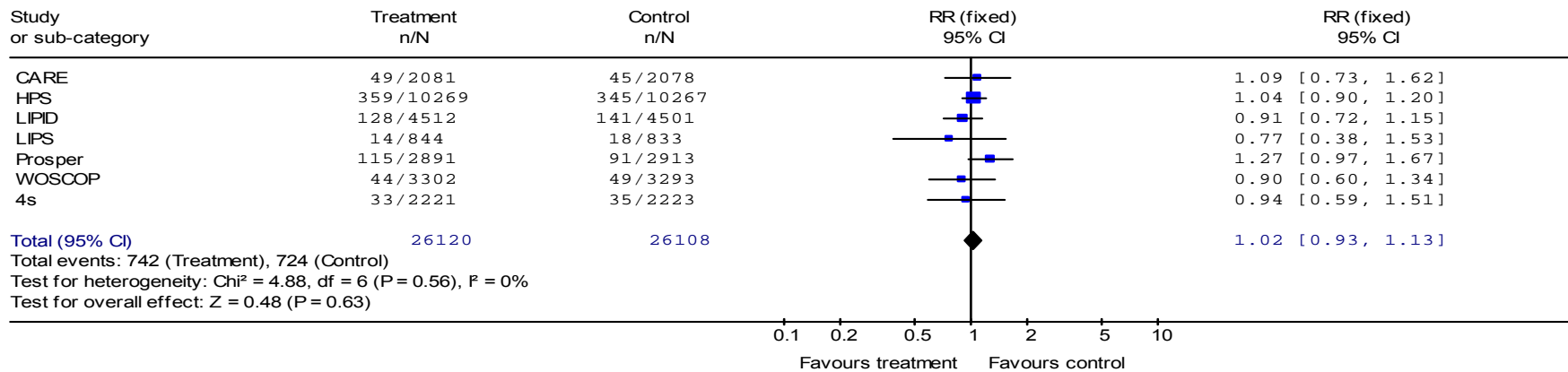
Abbildung 19:
Funnel-Plots II

Nebenwirkungsprofil

Review: Statintherapie
 Comparison: 05 Nebenwirkungsprofil
 Outcome: 01 Rhabdomyolyse

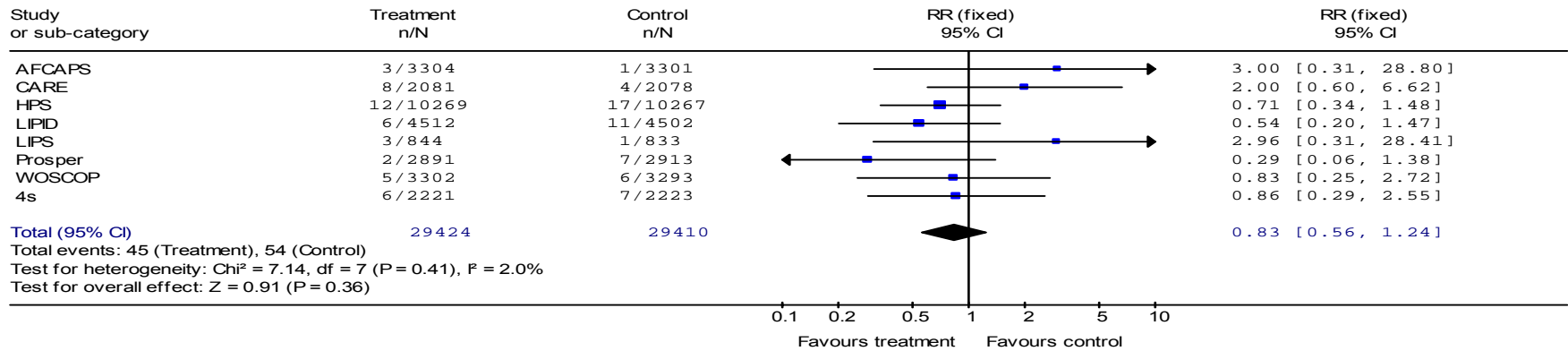


Review: Statintherapie
 Comparison: 05 Nebenwirkungsprofil
 Outcome: 02 Krebstodesfälle

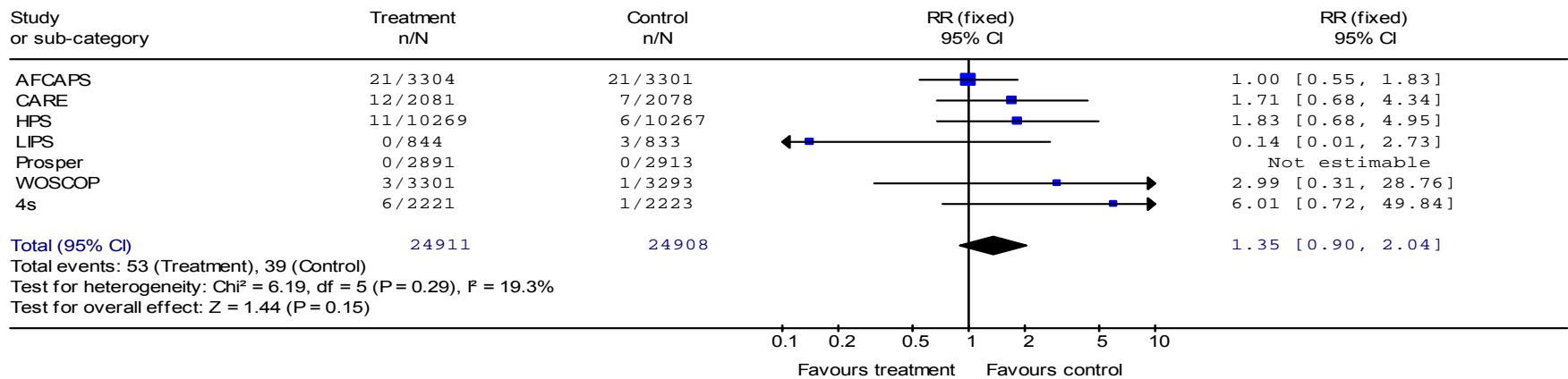


Nebenwirkungsprofil

Review : Statintherapie
 Comparison: 05 Nebenwirkungsprofil
 Outcome: 03 Trauma/Suizid



Review : Statintherapie
 Comparison: 05 Nebenwirkungsprofil
 Outcome: 04 CK>10 ULN



Nebenwirkungsprofil

Review: Statintherapie
 Comparison: 05 Nebenwirkungsprofil
 Outcome: 05 Transaminasen > 3 ULN

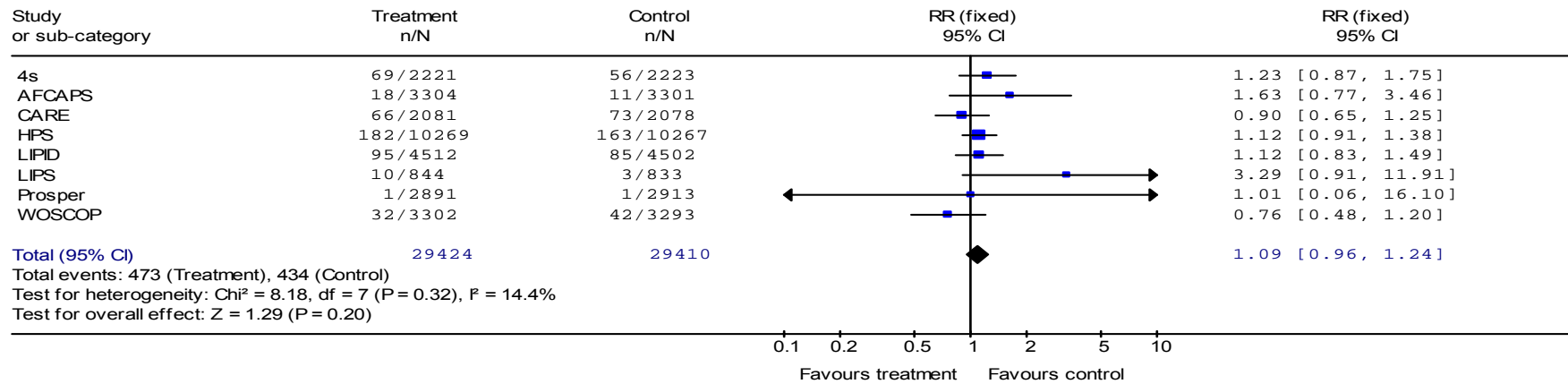


Tabelle 58: Richtwerte für Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin

Richtlinie	Gesamtcholesterin
De Backer et al.	Angestrebt wird ein LDL-Cholesterinwert von unter 115 mg/dl (Gesamtcholesterin < 190 mg/dl). Bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit und Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus der Zielwert sollte unter 175 mg/dl für das Gesamtcholesterin und unter 100 mg/dl für das LDL-Cholesterin betragen.
Grundy et al.	Max. 1 weiterer Risikofaktor: < 160 mg/dl Zwei und mehr Risikofaktoren : < 130 mg/dl Bei bekannter koronarer Herzerkrankung, einem KHK – Äquivalent oder zwei und mehr Risikofaktoren sowie einem kardialen Risiko über 20%: < 100 mg/dl
Hacke et al.	Keine konkreten Angaben
Pearson et al.	Max. 1 weiterer Risikofaktor: < 160 mg/dl Zwei und mehr Risikofaktoren : < 130 mg/dl Zwei und mehr Risikofaktoren sowie kardiales Risiko über 20% oder Diabetes Mellitus: < 100 mg/dl
Smith et al.	Keine konkreten Angaben

Tabelle 59: Therapierichtwerte

Richtlinie	Gesamtcholesterin
De Backer et al.	<p>Bei Personen mit bekannter koronarer Herzerkrankung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ausschluss sekundärer Ursachen 2. Änderung des Lebensstils inkl. Diät 3. Medikamentöse Therapie <p>Bei asymptomatischen Personen mit Gesamtcholesterinkonzentrationen von über 190 mg/dl und einem Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse von unter 5% sind Lebensstilveränderungen zur Senkung des LDL-Cholesterins auf unter 115 mg/dl. Ein Follow-up sollte im Zeitraum von 5 Jahren erfolgen.</p> <p>Bei asymptomatischen Patienten mit einem Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse von über 5% ist eine umfassende Analyse der Lipidkonzentrationen erforderlich. Im Anschluss sollte eine intensive Beratung zur Veränderung des Lebensstils, einschließlich einer Diätberatung, erfolgen. Kommt es hierunter zu einem Abfall der Gesamtcholesterinkonzentration auf unter 190 mg/dl und der LDL-Cholesterinkonzentration auf unter 115 mg/dl und damit einhergehend eine Reduktion des Risikos auf unter 5%, so sind keine weiteren Maßnahmen mit Ausnahme der jährlichen Kontrolle erforderlich. Bei einem persistierenden Risiko von über 5% muss eine medikamentöse Cholesterinsenkung in Erwägung gezogen werden. Ziel ist die Senkung des Gesamtcholesterins auf unter 175 mg/dl, des LDL-Cholesterins</p>

	auf unter 100 mg/dl.
Grundy et al.	<p>Bei bekannter koronarer Herzerkrankung, KHK-Äquivalent, oder zwei und mehr Risikofaktoren sowie einem kardialen Risiko über 20% (Sollwert < 100 mg/dl):</p> <p>Baseline > 130 mg/dl: Cholesterin-senkende medikamentöse Therapie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen und der Einstellung weiterer Risikofaktoren.</p> <p>Baseline 100-129 mg/dl: Initial diätetischen Maßnahmen bei > 100 mg/dl. Sind diätetische Maßnahmen nicht ausreichen, kann als weitere Maßnahme die Einführung einer medikamentösen Therapie vorgenommen werden.</p> <p>Zwei und mehr Risikofaktoren (Sollwert: < 130 mg/dl)</p> <p>Kardiales Risiko: 10-20% Initial diätetischen Maßnahmen bei > 130 mg/dl. Sind diätetische Maßnahmen nicht ausreichen, kann als weitere Maßnahme die Einführung einer medikamentösen Therapie erwogen werden.</p> <p>Kardiales Risiko: <10% Initial diätetischen Maßnahmen bei > 130 mg/dl. Sind diätetische Maßnahmen nicht ausreichen, kann bei einer LDL-Cholesterinkonzentration von über 160 mg/dl als weitere Maßnahme die Einführung einer medikamentösen Therapie erwogen werden.</p> <p>Max. 1 weiterer Risikofaktor (Sollwert: < 160 mg/dl) Initial diätetischen Maßnahmen bei > 160 mg/dl. Sind diätetische Maßnahmen nicht ausreichen, kann bei einer LDL-Cholesterinkonzentration von über 190 mg/dl als weitere Maßnahme die Einführung einer medikamentösen Therapie erwogen werden.</p>
Hacke et al.	Cholesterin-senkende Therapie, insbesondere Simvastatin, wird empfohlen bei Hochrisikopatienten
Pearson et al.	<p>Änderung des Lebensstils inkl. Diät</p> <p>Ausschluss sekundärer Ursachen</p> <p>Medikamentöse Therapie 12 Wochen nach Anwendung von Punkt 1 und 2 wenn:</p> <p>Zwei und mehr Risikofaktoren, 10-J Risiko > 10%, LDL-Cholesterin > 130 mg/dl</p>

	<p>Zwei und mehr Risikofaktoren, 10-J Risiko < 10%, LDL-Cholesterin > 160 mg/dl</p> <p>Bei einem oder keinem weiteren Risikofaktor und LDL-C > 190 mg/dl</p> <p>Bei unzureichendem Therapieerfolg ggf. Kombinationsmedikation</p>
Smith et al.	Keine konkreten Angaben

7 Literaturverzeichnis

7.1 Im Inhalt verwendete Textstellen

Aikawa M et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001;103:276–283

Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster Study. *Am J Cardiol* 1992;70:733-737

Ballantyne CM. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients *Arch Intern Med* 2003;163:553-564

Ballantyne CM et al. Fluvastatin reduces cardiac mortality in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc-Drugs-Ther* 2004;18:67-75

Clark LT. Treating dyslipidemia with statins: the risk-benefit profile. *Am Heart J.* 2003;145:387-96

Conroy RM et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003

Corsins A et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins *pharmacol ther* 1999;84:413-428

Crouse JR et al. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998;138:11–24

Davi G et al. Thromboxane biosynthesis, neutrophil and coagulative activation in type IIa hypercholesterolemia. *Thromb Haemost* 1995;74:1015–1019

Girona J et al. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol* 1999; 83:846–851

Eto M et al. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002;105:1756–1759

Goldstein JL, Brown MS: Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990; 343: 425–430

-
- Granett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52(15):1639-1643
- 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? *Circulation*. 2002 Jan 15;105(2):136-9
- Grundy et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239
- Ignarro LJ et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265–9269
- Guijarro C et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998;83:490–500
- Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy. *Med J* 2001;175:486-489
- Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999;319:670-674
- Igel M. et al. Effekte von Statinen *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101:A-352
- Jackson SM, Ericsson J, Edwards PA: Signaling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway. *Subcell Biochem* 1997; 28: 1–21
- Keidar S et al. Involvement of the macrophage low density lipoprotein receptor-binding domains in the uptake of oxidized low density lipoprotein. *Arterioscler Thromb* 1992;12:484–493
- Laufs U et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97:1129– 1135
- Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 1998;273:24266–24271
- Laufs U et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1). *J Biol Chem* 1999;274:21926–21931
- Huhle G et al. Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb Res* 1999;95:229–234

- Law et al. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUDA study. *Brit Med J* 1994;308:363-366
- Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002; 110: 285–288
- Martin MJ et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361 662 men. *Lancet* 1986;43:933-936
- Meyer et al. Koronare Herzkrankheit und Infarkt: Risikofaktoren und Entstehung der Arteriosklerose. In: Erdmann, Riecker (Hrsg.) *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs, und der Gefäße*. Springer Verlag Berlin, S. 447.
- Moher D, Schulz KP, Altman D. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001;285:1987-91
- Muldoon et al. Cholesterol reduction and non-illness mortality: Metaanalysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2001;322:11-15
- N.N. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995; 346: 1647–1653
- Omar W. Rhabdomyolysis and HMG coA reduct inhibitors *Ann Pharmacother* 2001;35:1096-1107
- Omar MA et al. FDA adverse event reports on statin associated rhabdomyolysis *Ann pharmacother* 2002;36:288-295
- Ott DB, Lachance PA. Biochemical controls of liver cholesterol biosynthesis. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:2295-2306
- Pedersen TR 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
- Pedersen TR, Kjekshus J. Statin drugs and the risk of fracture. 4S Study Group. *JAMA* 2000;284:1921–1922
- Prueksaritanont T et al. Glucoronidation of statins in animals and humans: a novel mechanism of statin lactonization. *Drug Metab Dispos* 2002;30:505-512
- Roher AE et al. Amyloid and lipids in the pathology of Alzheimer disease. *Amyloid* 1999;6:136–145
-

Rubins HB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-418

Sacks et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project *Circulation* 2000;102:1893-900

Salonen R et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758–1764

Sparks DL Coronary artery disease, hypertension, ApoE, and cholesterol: a link to Alzheimer's disease? *Ann NY Acad Sci* 1997;826:128–146

Shah PK et al.: Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation* 1995;92:1565–1569

Vaughan CJ et al. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1–10

Waldman A, Kritharides L. The pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors: their role in osteoporosis and dementia. *Drugs* 2003;63:139–152

Weber C et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b- dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1212–1217

Wilson PW et al. Coronary risk prediction in adults (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987;59:91G-94G

Wrighton SA et al. The human drug metabolizing cytochromes P450. *J Pharmacokinetics Biopharm* 1996;24(5):461-473

Yang Z et al. HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1691–1697

7.2 Bewertete Literatur

[11, 23, 27, 28, 36, 42, 52, 58, 61, 69, 72, 75, 82, 95, 97, 101, 117, 118, 122, 127, 129, 148, 151, 173, 176, 192, 201, 210, 220, 222, 223, 229, 231, 232, 234, 237, 240, 248, 255, 259, 261]

7.3 Ausgeschlossenen Literatur

Die im Anschluss an die Literaturrecherche durchgeführte qualitative Beurteilung der identifizierten Publikationen in Focusgruppe 3 führte nicht zum Ausschluss einzelner Studien.

7.4 Datenquellen

Tabelle 60: Verwendete Datenquellen zur Literatursuche

Datenbanken	Jahrgänge/Monat
Embase	von 1999 bis 2004/11
MEDLINE	von 1999 bis 2004/11
Cochrane library	bis 2004/11
AHCPR	bis 2004/11
DARE	bis 2004/11
NHS EED	bis 2004/11
HTA Database	bis 2004/11
Weitere Datenquellen	
Referenzlisten	
Kongressabstracts	

 Pharmaindustrie

 Handsuche

Tabelle 61: HTA-Organisationen

Berücksichtigte Einrichtung	Internetadresse
CRD	http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm
INAHTA	http://www.inahta.org/inahta_web/index.asp
SBU	http://www.sbu.se/www/index.asp
ahcpr	http://www.ahcpr.gov
ccohta	http://www.ccohta.ca
HTA	http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahp.htm

Tabelle 62: Liste der berücksichtigten Fachtagungen

Institution	Internetadresse
American College of Cardiology – Kongress, 2004 Annual Scientific Session	http://www.acc04online.acc.org/
American College of Cardiology – Kongress, 2005 Annual Scientific Session	http://www.acc05online.acc.org/

American Heart Association-Kongress, Scientific Session 2004	http://scientificsessions.americanheart.org/portal/scientificsessions/ss/archive2004
71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung	http://ftp.dgkardio.de/~hoare/web/ft05/f05_main.htm
ESC-Kongress 2004	http://cic.escardio.org/Welcome.aspx?eevtid=6

Tabelle 63: Internetseiten der berücksichtigten Institutionen

Institution	Internetadresse
American College of Cardiology	http://www.acc.org/
American Heart Association	http://www.americanheart.org
Bundesverband niedergelassener Kardiologen	http://www.bnk.de/
Deutsche Herzstiftung e.V.	http://www.herzstiftung.de/index.php
Deutsche Gesellschaft für Arteriosklerose-Forschung e.V.	http://www.dgaf.de/deutsch/german.htm
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-	http://www.dgpr.de/frameset.html

Kreislaufferkrankungen e.V.	
Deutsche Gesellschaft für experimentelle u. klinische Pharmakologie und Toxikologie	http://www.dgpt-online.de/
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung	http://www.dgkardio.de
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie	http://www.dgthg.de/
Deutsche Physiologische Gesellschaft	http://www.physiologische-gesellschaft.de/
Deutsche Schlaganfall Gesellschaft	http://www.dsg-info.de/
European Society of Cardiology	http://www.escardio.org/
Institut für kardiovaskuläre Forschung	http://www.ikkf.de/
Lipid-Liga	http://www.lipid-liga.de
W H F (World Heart Federation) früher: International Society and Federation of Cardiology (ISFC)	http://www.worldheart.org/

Tabelle 64: Handsuche

Fachzeitschrift	Jahrgänge/Monat
Annals of Internal Medicine	von 2004/11 bis 2005/04
Archive of Internal Medicine	von 2004/11 bis 2005/04
Britisch Medical Journal	von 2004/11 bis 2005/04
Circulation	von 2004/11 bis 2005/04
European Heart Journal	von 2004/11 bis 2005/04
Journal of the American College of Cardiology	von 2004/11 bis 2005/04

Journal of the American Medical Association	von 2004/11 bis 2005/04
Nature Medicine	von 2004/11 bis 2005/04
New England Journal of Medicine	von 2004/11 bis 2005/04
The Lancet	von 2004/11 bis 2005/04
Zeitschrift für Kardiologie	von 2004/11 bis 2005/04

7.5 Datenbank-Suchstrategien

Dokument 3: Datenbank-Suchstrategien

Datenbank: Embase

Software: Ovid

Datum der Recherche: 23.11.2004

Einschränkungen: Publikationen ab dem 01.01.1999; Studien den Menschen betreffend

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	VASCULAR-DISEASE ALL SUBHEADINGS	3104
#2	ISCHEMIC HEART DISEASE	6346
#3	HEART INFARCTION	12860
#4	MYOCARDIAL INFARCTION	7490
#5	HEART ISCHEMIA	5046
#6	BRAIN ISCHEMIA	3772
#7	BRAIN INFARCTION	2550
#8	OCCLUSIVE CEREBROVASCULAR DISEASE	485
#9	HYPERCHOLESTEROLEMIA	3566
#10	HYPERCHOLESTEROLEMIA ALL SUBHEADINGS	3073
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	32252
#12	PRIMARY PREVENTION OR SECONDARY PREVENTION	3263
#13	#11 AND #12	1085
#14	RANDOM*	47480
#15	RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL" ALL SUBHEADINGS	19515
#16	RANDOMIZATION ALL SUBHEADINGS	7363
#17	#14 OR #15 OR #16	47480
#18	#11 AND #17	3335
#19	HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COENZYME-A-REDUCTASE-INHIBITOR ALL SUBHEADINGS	3962
#20	ATORVASTATIN- ALL SUBHEADINGS	1991

#21	CERIVASTATIN- ALL SUBHEADINGS	548
#22	COMPACTIN- ALL SUBHEADINGS	90
#23	DALVASTATIN ALL SUBHEADINGS	0
#24	FLUINDOSTATIN ALL SUBHEADINGS	786
#25	MEVINOLIN- ALL SUBHEADINGS	1192
#26	MEVINOLINIC-ACID ALL SUBHEADINGS	2
#27	MONACOLIN-J ALL SUBHEADINGS	1
#28	MONALCOIN-L ALL SUBHEADINGS	1
#29	PITAVASTATIN- ALL SUBHEADINGS	90
#30	PRAVASTATIN- ALL SUBHEADINGS	1693
#31	ROSUVASTATIN ALL SUBHEADINGS	412
#32	SIMVASTATIN ALL SUBHEADINGS	2363
#33	STATINE- ALL SUBHEADINGS	100
#34	STATINE-DERIVATIVE ALL SUBHEADINGS	456
#35	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	6767
#36	FLUVASTATIN	172
#37	# 35 OR #36	6769
#38	#11 AND #37	3005
#39	#17 AND #38	485
#40	HUMAN- ALL SUBHEADINGS	598775
#41	#39 AND #40	482
#42	#11 AND #12 AND #37	434
#43	#17 AND #42	76
#44	#40 AND #43	76
#45	CARDIOVASCULAR DISEASE	12417
#46	MORTALITY	38699
#47	STROKE	13209
#48	CEREBROVASCULAR EVENT	43

#49	META-ANALYSIS ALL SUBHEADINGS	4868
#50	SYSTEMATIC-REVIEW ALL SUBHEADINGS	1814
#51	#11 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	79401
#52	#17 OR #49 OR #50	51864
#53	#37 AND #40 AND #51 AND #52	1461

Datenbank: Medline

Software: Ovid

Datum der Recherche: 23.11.2004

Einschränkungen: Publikationen ab dem 01.01.1999; Studien den Menschen betreffend

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	VASCULAR-DISEASE ALL SUBHEADINGS	2497
#2	ISCHEMIC HEART DISEASE	2932
#3	HEART INFARCTION	292
#4	MYOCARDIAL INFARCTION	26465
#5	HEART ISCHEMIA	57
#6	BRAIN ISCHEMIA	3772
#7	BRAIN INFARCTION	7740
#8	OCCLUSIVE CEREBROVASCULAR DISEASE	58
#9	HYPERCHOLESTEROLEMIA	6386
#10	HYPERCHOLESTEROLEMIA ALL SUBHEADINGS	4054
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	45208
#12	PRIMARY PREVENTION OR SECONDARY PREVENTION	7231
#13	#11 AND #12	1224
#14	RANDOM*	140280
#15	RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL ALL SUBHEADINGS	21124
#16	RANDOM-ALLOCATION	12409
#17	#14 OR #15 OR #16	140280

#18	#11 AND #17	5286
#19	HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COENZYME-A- REDUCTASE-INHIBITOR ALL SUBHEADINGS	3622
#20	ATORVASTATIN	1151
#21	CERIVASTATIN	419
#22	COMPACTIN	106
#23	DALVASTATIN	0
#24	DALVASTATINE	0
#25	FLUINDOSTATIN	0
#26	MEVINOLIN	0
#27	MEVINOLINIC-ACID	0
#28	MONACOLIN-J	1
#29	MONALCOIN-L	1
#30	PITAVASTATIN	58
#31	PRAVASTATIN	1152
#33	ROSUVASTATIN	190
#34	SIMVASTATIN	1546
#35	STATINE*	4225
#36	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	6987
#37	FLUVASTATIN	485
#38	#37 OR #36	7074
#39	CARDIOVASCULAR DISEASE	12450
#40	MORTALITY	114879
#41	STROKE	29270
#42	CEREBROVASCULAR EVENT	110
#43	META-ANALYSIS	7535
#44	SYSTEMATIC-REVIEW	0
#45	#11 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	178368
#46	HUMAN	362146

#47	#17 OR #43 OR #44	144276
#48	#38 AND #45 AND #47	780

Datenbank: Cochrane Library

Webside: <http://www.cochrane.de>

Datum der Recherche: 30.11.2004

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	STATIN	2
#2	HYPERCHOLESTEROLEMIA	0
#3	CHOLESTEROL	22

Datenbank: AHCPR (Agency for Health Care Research and Quality)

Webside: <http://www.ahcpr.gov>

Datum der Recherche: 30.11.2004

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	HYPERCHOLESTEROLEMIA	79

Datenbank: DARE (Database of Abstract of Reviews of Effects)

Webside: <http://www.igm.nlm.nih.gov>

Datum der Recherche: 30.11.2004

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	STATIN	57
#2	HYPERCHOLESTEROLEMIA	40
#3	#2 AND #3	9

Datenbank: NHS EED (NHS Economic Evaluation Database)

Seite 294

Klinische und gesundheitsökonomische Relevanz von Statinen in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie

Webside:

Datum der Recherche: 30.11.2004

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	STATIN	87
#2	HYPERCHOLESTEROLEMIA	98
#3	#2 AND #3	15

Datenbank: HTA Database

Webside:

Datum der Recherche: 30.11.2004

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	STATIN	18
#2	HYPERCHOLESTEROLEMIA	8
#3	#2 AND #3	3

7.6 Bewertung der Evidenz

Randomisierte klinische Studien

Checkliste 2a

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)		
Titel:		Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average in cholesterol levels		
Autoren:		Downs et al.		
Quelle:		JAMA 1998;279:1616-33.		
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) für den intervenierenden Arzt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention / Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung	Ja	Nein	?
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: Konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H	Diskussion	Ja	Nein	?
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Titel: Prevention of coronary heart disease in men with Hypercholesterolemia					
Autoren: Shepherd et al.					
Quelle: N Engl J Med 1995;333:1301-7					
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?	
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) für den intervenierenden Arzt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention / Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung	Ja	Nein	?
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: Konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

G Statistische Analyse		Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to-treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H Diskussion		Ja	Nein	?
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)				
Titel: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial				
Autoren: Collins et al.				
Quelle: Lancet 2002;360:7-22				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) für den intervenierenden Arzt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention / Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung	Ja	Nein	?
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: Konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	H Diskussion	Ja	Nein	?
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Titel:		Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)							
Autoren:		Pedersen et al.							
Quelle:		Lancet 1994;344:1383-89							
Dokumenttyp		RCT:	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie:	<input type="checkbox"/>
		Fallserie:	<input type="checkbox"/>	Andere:	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			Ja	Nein	?		
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	8.	Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	B	Zuordnung und Studienteilnahme			Ja	Nein	?		
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
	a)	für den Patienten			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	b)	für den intervenierenden Arzt			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
	C	Intervention / Exposition			Ja	Nein	?		
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Outcome Messung	Ja	Nein	?
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: Konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion	Ja	Nein	?

1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>			

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)				
Titel: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in persons in average cholesterol levels				
Autoren: Sacks et al.				
Quelle: N Engl J Med 1996;336:1001-1009				
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) für den intervenierenden Arzt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention / Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung	Ja	Nein	?
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: Konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion	Ja	Nein	?
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)		
Titel:		Fluvastatin for Prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention		
Autoren:		Serruys		
Quelle:		JAMA 2002;287:3215-3222		
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) für den intervenierenden Arzt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention / Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung	Ja	Nein	?
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: Konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion	Ja	Nein	?
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a:	Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)
----------------	--

Titel:		Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients.							
Autoren:		Sever et al.							
Quelle:		LANCET 2003;361:1149-1158							
Dokumenttyp		RCT:	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie:	<input type="checkbox"/>
		Fallserie:	<input type="checkbox"/>	Andere:	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	8.	Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B	Zuordnung und Studienteilnahme					Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
	a)	für den Patienten					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	für den intervenierenden Arzt					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C	Intervention / Exposition					Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?					<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung	Ja	Nein	?
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: Konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	H Diskussion	Ja	Nein	?
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			

a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>			

Checkliste 2a

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)					
Titel: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial					
Autoren: Shepherd et al.					
Quelle: LANCET 2002;360:1623-1630					
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
		Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	7. Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?	
QA	1. Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?				
	a) bezüglich demografischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) für den intervenierenden Arzt	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Intervention / Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung	Ja	Nein	?
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: Konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	H Diskussion	Ja	Nein	?
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 2a

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Titel:		Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease.							
Autoren:		Tonkin et al.							
Quelle:		N Engl J Med 1998; 339:1349-57.							
Dokumenttyp		RCT:	<input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie:	<input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie:	<input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie:	<input type="checkbox"/>
		Fallserie:	<input type="checkbox"/>	Andere:	<input type="checkbox"/>				
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer			Ja	Nein	?		
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	8.	Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	B	Zuordnung und Studienteilnahme			Ja	Nein	?		
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
	a)	bezüglich demografischer Charakteristika			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	b)	bezüglich klinischer Charakteristika			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	a)	Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	b)	War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
	a)	für den Patienten			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	b)	für den intervenierenden Arzt			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
	C	Intervention / Exposition			Ja	Nein	?		
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

QB	2. Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung	Ja	Nein	?
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: Konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H	Diskussion	Ja	Nein	?
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Quellen von Verzerrungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) statistische Unsicherheiten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Gefahr multiplen Testens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Health Technology Assessments

Checkliste 1a: Kontextdokumente				
Titel: What role for statins? A review and economic model.				
Autoren: Ebrahim et al.				
Quelle: Health-Technol-Assess 3, Issue 19				
Dokumenttyp: HTA-Bericht <input checked="" type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/> anderes Dokument <input type="checkbox"/>				
Adressaten: Entscheidungsträger <input checked="" type="checkbox"/> Kliniker <input checked="" type="checkbox"/> Patienten <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>				
KI as	A	Fragestellung und Kontext	Ja	Nein ?
I	1	Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q A	2	Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	3	Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:		
I	a)	Epidemiologie der Zielerkrankung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	b)	(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	c)	Efficacy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	d)	Effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	e)	Nebenwirkungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

I	f)	Indikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	g)	Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	h)	Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	i)	Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	j)	Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	k)	Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KI as	B	Methodik der Informationsgewinnung	Ja	Nein ?		
Q A	1	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	2	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	3	Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B	4	Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KI as	C	Methodik der Bewertung und Dokumentation	Ja	Nein ?		
Q A	1	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Q C	2	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	3	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	4	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	5	Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
KI as	D	Methodik der Informationssynthese	Ja	Nein ?		
I		Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

KI as	E	Ergebnis / Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?
Q B	1	Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A	2	Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3	Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4	Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C	5	Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	6	Ist ein Update der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
KI as	F	Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?
		Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a)	Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	b)	Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	c)	Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	d)	Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e)	Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	f)	Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g)	Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Leitlinien

Checkliste 1a:	Kontextdokumente
Titel:	European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.
Autoren:	De Backer et al.
Quelle:	European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2003;10 (Suppl 1): S1-S78
Dokumenttyp:	HTA-Bericht <input type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/> anderes Dokument <input checked="" type="checkbox"/>
Adressaten:	Entscheidungsträger <input checked="" type="checkbox"/> Kliniker <input checked="" type="checkbox"/> Patienten <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>

KI as	A Fragestellung und Kontext	Ja	Nein ?
I	1 Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt? .	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q A	2 Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention? .	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	3 Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten: .		
I	a) Epidemiologie der Zielerkrankung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	b) (Entwicklungs-)stand der Technologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	c) Efficacy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	d) Effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	e) Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	f) Indikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	g) Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	h) Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	i) Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	j) Kostengesichtspunkten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	k) Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
KI as	B Methodik der Informationsgewinnung	Ja	Nein ?
Q A	1 Wurden die genutzten Quellen dokumentiert? .	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q B	2 Wurden die Suchstrategien dokumentiert? .	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q B	3 Wurden Einschlusskriterien definiert? .	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q B	4 Wurden Ausschlusskriterien definiert? .	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
KI as	C Methodik der Bewertung und Dokumentation	Ja	Nein ?

Q A	1	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	.			<input type="checkbox"/>
Q C	2	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	.			<input checked="" type="checkbox"/>
Q C	3	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C	.			<input type="checkbox"/>
Q C	4	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	.			<input type="checkbox"/>
Q C	5	Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	.			<input checked="" type="checkbox"/>
Kl as	D	Methodik der Informationssynthese	Ja	Nein ?
I		Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I		Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I		Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kl as	E	Ergebnis / Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?
Q B	1	Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A	.			<input type="checkbox"/>
Q A	2	Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A	.			<input type="checkbox"/>
I	3	Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	.			<input type="checkbox"/>
I	4	Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	.			<input type="checkbox"/>
Q C	5	Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	.			<input checked="" type="checkbox"/>
I	6	Ist ein Update der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	.			<input checked="" type="checkbox"/>
Kl as	F	Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?
		Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				<input type="checkbox"/>
	a)	Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
				<input type="checkbox"/>
	b)	Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				<input type="checkbox"/>
	c)	Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
				<input type="checkbox"/>
	d)	Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

e) Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1a: Kontextdokumente				
Titel: ACP releases guideline on lipid control in patients with type 2 diabetes mellitus.				
Autoren: Grundy et al.				
Quelle: Circulation 2002; 3145-3373; NIH Publication Nr. 02-5215, September 2002				
Dokumenttyp: HTA-Bericht <input checked="" type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/> anderes Dokument <input checked="" type="checkbox"/>				
Adressaten: Entscheidungsträger <input checked="" type="checkbox"/> Kliniker <input checked="" type="checkbox"/> Patienten <input checked="" type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>				
Klas	A	Fragestellung und Kontext	Ja	Nein ?
I	1	Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q	2	Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3	Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:		
I	a)	Epidemiologie der Zielerkrankung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	b)	(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	c)	Efficacy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	d)	Effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	e)	Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	f)	Indikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	g)	Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	h)	Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

I	i)	Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	j)	Kostengesichtspunkten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	k)	Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KI as	B	Methodik der Informationsgewinnung	Ja	Nein ?			
Q A .	1	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B .	2	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B .	3	Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q B .	4	Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KI as	C	Methodik der Bewertung und Dokumentation	Ja	Nein ?			
Q A .	1	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C .	2	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C .	3	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C .	4	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q C .	5	Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KI as	D	Methodik der Informationssynthese	Ja	Nein ?			
I		Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KI as	E	Ergebnis / Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?			
Q B .	1	Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q A .	2	Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I	3	Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4	Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Q	5	Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C	6	Ist ein Update der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	F	Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?
		Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	a)	Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	b)	Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	c)	Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	d)	Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e)	Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	f)	Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g)	Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird			<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
berücksichtigt			<input checked="" type="checkbox"/>	ausgeschlossen <input type="checkbox"/>

Checkliste 1a: Kontextdokumente				
Titel: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2003				
Autoren: Hacke et al.				
Quelle: Cerebrovasc Dis 2003;16:311-337				
Dokumenttyp: HTA-Bericht <input type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/> anderes Dokument <input checked="" type="checkbox"/>				
Adressaten: Entscheidungsträger <input type="checkbox"/> Kliniker <input checked="" type="checkbox"/> Patienten <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>				
Klas	A	Fragestellung und Kontext	Ja	Nein ?
I	1.	Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	3.	Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:		<input type="checkbox"/>

I	a)	Epidemiologie der Zielerkrankung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	b)	(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	c)	Efficacy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	d)	Effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	e)	Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	f)	Indikationen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	g)	Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	h)	Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	i)	Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	j)	Kostengesichtspunkten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	k)	Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Methodik der Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C	Methodik der Bewertung und Dokumentation	Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2.	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	3.	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5.	Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	D	Methodik der Informationssynthese	Ja	Nein	?
I		Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	E	Ergebnis / Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1.	Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4.	Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5.	Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

	Reviewverfahren unterzogen?			
I	6. Ist ein Update der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1a: Kontextdokumente					
Titel: AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 update					
Autoren: Pearson et al.					
Quelle: Circulation 2002;106:388-391					
Dokumenttyp: HTA-Bericht <input type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/> anderes Dokument <input checked="" type="checkbox"/>					
Adressaten: Entscheidungsträger <input checked="" type="checkbox"/> Kliniker <input checked="" type="checkbox"/> Patienten <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>					
Klas	A	Fragestellung und Kontext	Ja	Nein	?
I		1. Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA		2. Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		3. Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:			
I		a) Epidemiologie der Zielerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		b) (Entwicklungs-)stand der Technologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		c) Efficacy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		d) Effectiveness	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		e) Nebenwirkungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		f) Indikationen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		g) Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		h) Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		i) Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		j) Kostengesichtspunkten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I	k)	Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Methodik der Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C	Methodik der Bewertung und Dokumentation	Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2.	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3.	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5.	Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Methodik der Informationssynthese	Ja	Nein	?
I		Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	E	Ergebnis / Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1.	Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2.	Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4.	Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5.	Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	6.	Ist ein Update der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	F	Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
		Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a)	Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b)	Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c)	Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d)	Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e)	Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

f)	Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
g)	Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1a: Kontextdokumente					
Titel: Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention					
Autoren: Smith et al.					
Quelle: Circulation 2004;109:3112-3121					
Dokumenttyp: HTA-Bericht <input type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/> anderes Dokument <input checked="" type="checkbox"/>					
Adressaten: Entscheidungsträger <input checked="" type="checkbox"/> Kliniker <input checked="" type="checkbox"/> Patienten <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>					
Klas	A	Fragestellung und Kontext	Ja	Nein	?
I	1.	Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:			
I	a)	Epidemiologie der Zielerkrankung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	b)	(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	c)	Efficacy	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	d)	Effectiveness	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	e)	Nebenwirkungen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	f)	Indikationen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	g)	Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	h)	Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	i)	Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	j)	Kostengesichtspunkten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	k)	Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Methodik der Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C	Methodik der Bewertung und Dokumentation	Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	2.	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3.	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	dokumentiert?			
QC	4. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	D Methodik der Informationssynthese	Ja	Nein	?
I	Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	E Ergebnis / Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5. Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	6. Ist ein Update der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Metaanalysen**Checkliste 1b**

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen			
Referenz-Nr.:			
Titel: Fluvastatin reduces cardiac mortality in patients with coronary heart disease. Cardiovascular drugs and therapy			
Autoren: Ballantyne			
Quelle: Cardiovasc Drugs Ther 2004;18:67-75			
Das vorliegende Dokument enthält: qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>			
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein ?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Klas	D Informationssynthese	Ja	Nein ?
1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?

QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen		Ja	Nein	?
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen				
Referenz-Nr.:				
Titel: Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. Arterioscler				
Autoren: Bucher et al.				
Quelle: Thromb Vasc Biol. 1999;19:187-195				
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>				
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein	?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
	1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein	?
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	D Informationssynthese	Ja	Nein	?
	1. Quantitative Informationssynthesen:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen			
Referenz-Nr.:			
Titel: Reduction of stroke events with Pravastatin. The prospective pravastatin pooling project.			
Autoren: Byington R et al.			
Quelle: Circulation 2001 ;103 :387-391			
Das vorliegende Dokument enthält:			
qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>			
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein ?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Klas	D Informationssynthese	Ja	Nein ?
1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen				
Referenz-Nr.:				
Titel: Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes				
Autoren: Cheung et al.				
Quelle: Br J Clin Pharmacol 2004;57:640-51				
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>				
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein	?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
	1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein	?
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	D Informationssynthese	Ja	Nein	?
	1. Quantitative Informationssynthesen:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen			
Referenz-Nr.:			
Titel: Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention a meta-analysis of randomized trials			
Autoren: Corvol et al.			
Quelle: Arch-Intern-Med 2003;163:669-676			
Das vorliegende Dokument enthält: qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>			
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein ?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Klas	D Informationssynthese	Ja	Nein ?
1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen		Ja	Nein	?
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen				
Referenz-Nr.:				
Titel: Cholesterol reduction and stroke occurrence: An overview of randomized clinical trials				
Autoren: DiMascio				
Quelle: Cerebrovasc-Dis 2000;10;85-92				
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>				
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein	?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Bewertung der Informationen		Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Studienbewertung:				

QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	D Informationssynthese	Ja	Nein	?
	1. Quantitative Informationssynthesen:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen			
Referenz-Nr.:			
Titel: Effect of statins on risk of coronary disease: a Metaanalysis of randomized controlled trails.			
Autoren: LaRosa			
Quelle: JAMA 1999;282:2340-2346			
Das vorliegende Dokument enthält: qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>			
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein ?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Klas	D Informationssynthese	Ja	Nein ?
1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen		Ja	Nein	?
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die		vorliegende		Publikation
berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				wird

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen				
Referenz-Nr.:				
Titel: Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis				
Autoren: Law et al.				
Quelle: BMJ 2003;326:1423-1427				
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>				
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein	?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Bewertung der Informationen		Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Studienbewertung:				
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	D Informationssynthese	Ja	Nein	?
	1. Quantitative Informationssynthesen:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen			
Referenz-Nr.:			
Titel: Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials			
Autoren: Pignone et al.			
Quelle: BMJ 2000;321;983-986			
Das vorliegende Dokument enthält: qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>			
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein ?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	D Informationssynthese	Ja	Nein ?
1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen		Ja	Nein	?
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen				
Referenz-Nr.:				
Titel: Clinical outcomes in statin treatment trials: A meta-analysis				
Autoren: Ross et al.				
Quelle: Arch Intern Med 1999;159:1793-1802				
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>				
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein	?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Bewertung der Informationen		Ja	Nein	?

	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Informationssynthese	Ja	Nein	?
	1. Quantitative Informationssynthesen:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen				
Referenz-Nr.:				
Titel: Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The prospective pravastatin pooling project.				
Autoren: Sacks F et al.				
Quelle: Circulation 2000 ;102 :1893-1900				
Das vorliegende Dokument enthält: qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>				
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein	?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Studienbewertung:				
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	D Informationssynthese	Ja	Nein	?
1. Quantitative Informationssynthesen:				
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. Qualitative Informationssynthesen:				
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen		Ja	Nein	?
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen				
Referenz-Nr.:				
Titel: Effect of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels. The prospective pravastatin pooling project.				
Autoren: Simes J et al.				
Quelle: Eur Heart J 2002 ;23 :207-215				
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>				
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein	?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Bewertung der Informationen				
QA	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	D Informationssynthese	Ja	Nein	?
	1. Quantitative Informationssynthesen:	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen			
Referenz-Nr.:			
Titel: Comparison of different groups of cholesterol lowering drugs and total mortality: A meta-analysis			
Autoren: Sterno			
Quelle: Med Sci Monit 1999;5:786-793			
Das vorliegende Dokument enthält: qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>			
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein ?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
Klas	D Informationssynthese	Ja	Nein ?
1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen		Ja	Nein	?
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen				
Referenz-Nr.:				
Titel: Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke: Meta-analysis of randomized trials				
Autoren: Vreecer et al.				
Quelle: Int J Clin Pharm Ther 2003;41:567-577				
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>				
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein	?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Bewertung der Informationen		Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Studienbewertung:				

QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Informationssynthese	Ja	Nein	?
	1. Quantitative Informationssynthesen:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen			
Referenz-Nr.:			
Titel: Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians			
Autoren: Vijan, Hayward			
Quelle: Ann Intern Med. 2004;140;650-658			
Das vorliegende Dokument enthält: qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>			
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein ?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	D Informationssynthese	Ja	Nein ?
1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen		Ja	Nein	?
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Systematische Übersichtsarbeiten

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen				
Referenz-Nr.:				
Titel: Statins and secondary prevention of coronary heart disease				
Autoren: Ahmed et Griffiths				
Quelle: British J Com Nurs 2004;9:160-165				
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/>				
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein	?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein	?
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Informationssynthese	Ja	Nein	?
	1. Quantitative Informationssynthesen:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste 1b

Checkliste 1b: Systematische Reviews und Meta-Analysen			
Referenz-Nr.:			
Titel: Drug therapy for prevention of recurrent myocardial infarction			
Autoren: Van der Elst et al.			
Quelle: Ann Pharmacother 2003;37:1465-1477			
Das vorliegende Dokument enthält: qualitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/>			
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein ?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein ?
1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	D Informationssynthese	Ja	Nein ?
1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Klas	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein ?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update" des Review eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
F	Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die		vorliegende		Publikation
berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				wird

7.7 Systematische Übersicht zu ein- und ausgeschlossenen Studien und Parameterextraktion

Focus 1: Kommentare, nicht-systematische Reviews, Editorials

Nicht-systematische Reviews

[1-3, 5, 9, 12-14, 16-19, 25, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 41, 43, 44, 48-51, 55, 60, 63, 64, 67, 70, 73, 74, 78, 80, 81, 84-86, 88-90, 93, 96, 99, 105, 108, 111, 114, 115, 119, 124, 125, 128, 130, 134-138, 140-144, 146, 147, 152-155, 157, 164, 165, 168, 169, 172, 174, 177, 178, 180, 182-187, 189, 191, 193-195, 198, 199, 202, 204, 207, 211, 212, 214, 221, 224, 225, 230, 235, 236, 239, 242, 256, 264, 266, 270, 271]

Beschreibung der Technologie

[65, 79, 145, 227]

Kommentare & Statements

[7, 8, 22, 30, 38, 39, 83, 109, 156, 170, 203, 250, 257, 265, 268]

Editorials

[10, 20, 33, 98, 132, 149, 171, 202, 217]

Kongressbericht

[62]

Focus 2: Nicht-randomisierte Studien, Studien ohne harten Endpunkt, Trail Designs, Subgruppenstudien

Pilot-, Machbarkeits-, Sicherheitsstudien & Studiendesigns

[15, 46, 56, 59, 71, 76, 116, 120, 126, 150, 167, 179, 188, 196, 205, 206, 215, 233, 238, 249, 254, 263, 267]

Unrelevante Studien bzw. kleine randomisierte oder nicht randomisierte oder retrospektive Studien

[21, 40, 45, 106, 131, 133, 158, 160, 161, 175, 197, 219, 241, 247]

Kontrollierte Studien von Subgruppen

[23, 27, 58, 95, 97, 117, 118, 122, 127, 210, 222, 229]

Focus 3: Kontrollierte randomisierte Studien, Health Technology Assessments, Leitlinien, Metaanalysen, systematische Reviews

kontrollierte randomisierte Studien

[61, 75, 192, 220, 231, 232, 234, 237, 255]

Health Technology Assessment

[77]

Leitlinien

[68, 92, 100, 102, 162, 190, 243, 246]

Metaanalysen

[28, 36, 42, 52, 66, 72, 148, 151, 176, 201, 216, 223, 240, 248, 261, 262]

systematische Reviews

[11, 69, 82, 101, 129, 173, 259]

Tabelle 65: Subgruppenanalysen zur Statin-Therapie durchgeführt mittels randomisierter klinischer Studien (Focus II)

Publikation	Inhalt	Nr.
Athyros, 2003	<p>Early Benefit from Structured Care with Atorvastatin in Patients with Coronary Heart Disease and Diabetes Mellitus</p> <p>Ziel der Studie ist die Analyse und Bewertung eines strukturierten Behandlungspfadens mit Atorvastatin gegenüber der individuellen Behandlung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Diabetes mellitus. Endpunkte der Studien waren Gesamtmortalität, und kardiovaskuläre Mortalität, koronare Ereignisse und Schlaganfälle. Eingeschlossen wurden 1600 Patienten mit einer bekannten koronaren Herzerkrankung, bei 313 Patienten bestand zusätzlich ein bekannter Diabetes mellitus. Die Patienten wurden im Mittel über 3 Jahre nachbeobachtet. Von den KHK-Patienten mit gleichzeitig bekanntem Diabetes mellitus erlitten 30,3% der Kontroll-Gruppe vs. 12,5% in der Atorvastatin-Gruppe ein relevantes kardiovaskuläres Ereignis. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war hoch signifikant. Die Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen, dass bei Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung und Diabetes mellitus eine strukturierte Therapie mit Atorvastatin einer Normaltherapie überlegen ist in Hinsicht der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen.</p>	[23]
Ballantyne, 2001	<p>Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S</p> <p>Die Studie untersucht den Einfluss von Simvastatin auf Patienten mit geringen HDL-Cholesterinkonzentrationen sowie erhöhten Triglyceridkonzentrationen auf die koronare Ereignisrate. Die Analyse basiert dabei auf den Daten der Simvastatin Survival Study (4S). Patienten deren HDL-Cholesterinkonzentrationen sich in der untersten Quartile und deren Triglyceridkonzentrationen sich in der obersten Quartile befanden wiesen die höchste koronare Ereignisrate unter Placebothherapie sowie die deutlichste Risikoreduktion unter SimvaStatin-Therapie auf (RR 0.48; 95% CI: 0.33 to 0.69). Die Autoren schlussfolgern, dass Patienten mit einer erhöhten Konzentration von LDL-Cholesterin und Triglyceriden sowie einer erniedrigten HDL-Cholesterinkonzentration eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von koronaren Ereignissen unter Placebo haben jedoch auch deutlich vom Einsatz eines Statinpräparates profitieren.</p>	[27]
Colhoun, 2004	<p>Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial</p> <p>Die Studie untersucht den Einfluss von Atorvastatin auf die Primärprävention für kardiovaskuläre Ereignis bei Patienten mit Typ II Diabetes ohne erhöhte Konzentrationen für LDL-Cholesterin. Eingeschlossen wurden in die Studie 2838 Patienten im Alter von 40 bis 75 Jahren und auf die Atorvastatin-Gruppe (10 mg/d) und die Placebo-Gruppe aufgeteilt. Als Einschlusskriterien gelten ein LDL-Cholesterinkonzentration von maximal 4,14 mmol/l, Triglyceridkonzentrationen (nüchtern) von unter 6,78 mmol/ sowie mindestens ein weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor sowie eine diabetische</p>	[58]

	<p>Komplikation (z.B. Retinopathie). Als primärer Endpunkt wurden ein akutes Koronarsyndrom, Koronarrevaskularisation oder Schlaganfall definiert. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,9 Jahre. Darunter zeigte sich eine signifikant geringere Rate kardiovaskulärer Ereignisse in der Statin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Risikoreduktion: 37% [95% CI: -52 to -17], p=0.001). Eine niedrigere Ereignisrate in der Atorvastatin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bestand sowohl für kardiale Ereignisse, Revaskularisationen als auch Schlaganfälle. Die Gesamtmortalität war nicht signifikant reduziert in der Atorvastatin-Gruppe (Risikoreduktion: 27%; 95% CI: -48 to 1, p=0.059). Die Autoren schlussfolgern, dass Atorvastatin 10 mg/d eine sichere und effektive Behandlungsmöglichkeit zur Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen im Sinne der Primärprävention bei Typ II Diabetikern darstellt. Der Effekt von Atorvastatin ist unabhängig von der Cholesterinkonzentration.</p>	
Gotto, 2000	<p>Insights on treating an over-the-counter-type subgroup: data from the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Population</p> <p>Die AFCAPS/TexCAPS Studie konnte als Primärstudie einen positiven Effekt der Statin-Therapie. Insbesondere hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris und plötzlichem Herztod fand sich eine signifikante Reduktion in der Statin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (p<0,001). Die vorliegende Veröffentlichung von Gotto und Mitarbeitern überprüft, ob dieser Effekt auch bei der Klientel der „over the counter“ Medikamentabgaben zutreffen würde und findet mittels Subgruppenanalyse eine Bestätigung dieser Vermutung.</p>	[95]
Gotto, 2000	<p>Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS /TexCAPS)</p> <p>In der Arbeit von Gotto und Mitarbeitern handelt es sich um eine Subanalyse der AFCAPS/TexCAPS Studie mit dem Ziel die Beziehung zwischen den Lipid-Ausgangskonzentrationen sowie den Konzentrationen unter Therapie und den Einfluss auf die Ereignisrate. In die Subanalyse wurden die Patientendaten von 6605 Studienteilnehmern einbezogen. Die Autoren schlussfolgern aus der Subanalyse, dass Personen mit einer durchschnittlichen Triglycerid- und LDL-Cholesterinkonzentration und einer verminderten HDL-Cholesterinkonzentration von einer Statin-Therapie profitieren.</p>	[97]
Holdaas, 2003	<p>Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: A multicentre, randomised, placebo-controlled trial</p> <p>Die ALERT Studie ist eine multizentrischen, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Studie zur Wirksamkeit von Fluvastatin bei Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation. Verwendung fand in der Studie eine Dosierung von Fluvastatin in den Dosierungen 40 und 80 mg. In die Studie wurden insgesamt 2102 nierentransplantierte Patienten eingeschlossen und über einen Zeitraum von 5-6 Jahren nachbeobachtet.</p>	[117]

	<p>Der primäre Endpunkt wurde das auftreten eines schweren Koronareignisses (MACE) in Form eines eingetretenen kardialen Todes, eines nicht letalen Myokardinfarktes oder einer koronaren Intervention definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden kardiale Ereignisse, kombiniert kardialer Tod und nicht letaler Myokardinfarkt, cerebrovaskuläre Ereignisse, nicht kardiovaskulärer Tod, Gesamtmortalität sowie Transplantatsverlust oder Verdopplung der Serumkreatininkonzentrationen definiert. Fluvastatin führte zu einer signifikanten Reduktion der LDL-Cholesterinkonzentration von 32%. Hinsichtlich zeigte der primäre Endpunktes (MACE) für die Fluvastatin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine reduzierte Anzahl von Ereignissen, der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant. Es bestand hingegen eine signifikant reduzierte Anzahl an kardialen Todesereignissen und nicht letalen Myokardinfarkten in der Fluvastatin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p < 0,05$). Andere sekundäre Endpunkte differierten nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse in der Hinsicht, dass Fluvastatin zwar zu einer Reduktion der kardialen Ereignisse und nicht-letalen Myokardinfarkt führt, dass Fluvastatin aber nicht generell eine Reduktion der koronaren Interventionsrate und Gesamtmortalität nach sich zieht. Insgesamt werden die Effekte von Fluvastatin als Vergleichbar mit den von Statinen in anderen Patientenpopulationen interpretiert.</p>	
Horwich, 2004	<p>Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure</p> <p>Die Studie von Horwich und Mitarbeitern untersucht den Einfluss von Statinen auf die kardiovaskuläre Ereignisrate bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz. Eingeschlossen in die Studie wurden 551 Patienten mit systolischer Dysfunktion und einer Ejektionsfraktion von unter 40%. Als Outcomeparameter wurde das Überleben definiert unabhängig von der Notwendigkeit einer Herztransplantation. Bei 45% der eingeschlossenen Patienten bestand zusätzlich zur Herzinsuffizienz eine koronare Herzkrankheit. 73% der CAD Patienten und 22% der nicht-CAD Patienten erhielten ein Statinpräparat. Unterschiede bestanden zwischen der Statin-Gruppe und der Kontroll-Gruppe hinsichtlich des Alters, dem Geschlecht und dem Nebenwirkungsprofil. Unabhängig davon wurde in der Statin-Gruppe eine längere Überlebensdauer ermittelt sowohl bei Patienten ischämischer als auch mit nicht-ischämischer Herzinsuffizienz (91% vs. 72%, $p < 0,001$ und 81% vs. 63%, $p < 0,001$). Die Autoren schlussfolgern, dass die Statin-Therapie assoziiert ist mit einer verbesserten Überlebensrate bei Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz, für eine definitive Aussage zur Wirksamkeit von Statinen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz jedoch weitere nicht randomisierte Studien benötigt werden.</p>	[118]
Jardine, 2004	<p>Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: Post-hoc subgroup analyses of the ALERT study</p> <p>Die ALERT Studie ist eine multizentrischen, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt verblindete Studie zur Wirksamkeit von Fluvastatin bei Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation. Verwendung fand in der Studie eine Dosierung von Fluvastatin in den Dosierungen 40 und 80 mg. In die Studie wurden insgesamt 2102 nierentransplantierte Patienten</p>	[122]

	<p>eingeschlossen und über einen Zeitraum von 5-6 Jahren nachbeobachtet. Der ursprünglich definierte primäre Endpunkt zeigte für die Fluvastatin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine reduzierte Anzahl von Ereignissen, der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant.</p> <p>Bei der vorliegenden Subgruppenanalyse findet ein alternativer Endpunkt basierend auf den Ereignissen kardialer Tod und nicht-fataler Myokardinfarkt für die Auswertung der ALERT – Studie Verwendung. Hierunter zeigte sich eine signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit einer reduzierten Ereignisrate für den Endpunkt in der Fluvastatin-Gruppe. RR 0.65; 95% CI: 0.48, 0.88; $p = 0.005$). Die signifikante Reduktion von kardialen Ereignissen bestand auch in den folgenden Subgruppen: jüngere Patienten, Nichtdiabetiker, Nichtraucher und Patienten ohne vorbekannte koronare Herzkrankheit. Die Daten unterstützen nach Ansicht der Autoren den frühzeitigen Einsatz von Statinen, insbesondere Fluvastatin, nach Nierentransplantation.</p>	
Keech, 2003	<p>Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial</p> <p>Die Studie beurteilt den Effekt von Pravastatin 40 mg/d auf die kardiovaskuläre Ereignisrate. Als Grundlage für die Auswertung fanden die Daten der LIPID Studie Verwendung. In diesem Rahmen wurden 1077 Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus sowie 940 Personen mit erhöhten Nüchternglukosekonzentrationen eingeschlossen. Im Rahmen der Nachbeobachtungsphase zeigte sich eine um 61% höhere Ereignisrate der koronaren Herzkrankheit in der Diabetes-Gruppe und eine 23% höhere Ereignisrate in der Glucose-Gruppe als bei Patienten ohne Störungen des Glukosestoffwechsels. In der Pravastatin-Gruppe fand eine signifikant niedrigere Rate aller relevanter kardiovaskulären Ereignisse sowohl in der Diabetes-Gruppe ($p < 0,008$) als auch in der Glukose-Gruppe ($p = 0,003$). Pravastatin reduzierte das Risiko für Schlaganfälle ebenfalls signifikant in der Diabetes-Gruppe, jedoch nicht signifikant in der Glukose-Gruppe. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Cholesterin-senkende Therapie mit Pravastatin kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Schlaganfällen bei Patienten mit Diabetes oder erhöhten Nüchternglukosekonzentrationen und bekannter koronarer Herzkrankheit.</p>	[127]
Pyorala, 2004	<p>Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: Subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)</p> <p>Die Studie untersucht den Einfluss von Simvastatin auf Patienten mit koronarer Herzkrankheit und mit sowie ohne metabolischem Syndrom. Die Subgruppenanalyse wurde an den Daten von 3,933 nichtdiabetischen Teilnehmern mit klinisch bekannter koronarer Herzerkrankung durchgeführt. Alle Personen waren Teilnehmer der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Als Endpunkt wurden Gesamtmortalität, koronare Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse sowie koronare Revaskularisationen, Schlaganfall und übrige arteriosklerotische Ereignisse. Im Rahmen der Nachbeobachtungszeit von 5,4 Jahren zeigten sich vergleichbare Veränderungen der Lipidwerte bei Patienten mit als auch ohne</p>	[210]

	<p>metabolischem Syndrom. Die Veränderung des relativen Risikos hinsichtlich der oben beschriebenen Endpunkte war ebenfalls vergleichbar zwischen den Personen mit metabolischem und ohne metabolisches Syndrom. Die Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen der Analyse, dass nicht-diabetische Personen mit bekannter koronarer Herzerkrankung sowie mit als auch ohne metabolischem Syndrom eine vergleichbare Risikoreduktion durch eine SimvaStatin-Therapie erfahren.</p>	
Sacks, 2002	<p>Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: Benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors</p> <p>Die Studie untersucht den Effekt von Pravastatin bei Patienten mit geringen LDL-Cholesterinkonzentrationen. Besonderer Berücksichtigung finden dabei Diabetikern sowie die HDL-Cholesterinkonzentrationen und Triglyceridkonzentrationen. Eingeschlossen wurden in die Analyse 13.173 Teilnehmer mit bekannter koronarer Herzerkrankung. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 5-8 Jahre. Im Rahmen des Nachbeobachtungszeitraums konnten sowohl HDL-Cholesterin als auch die Triglyceridkonzentration als Vorhersageparameter für die Entwicklung eines kardialen Ereignisses identifiziert werden. In Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus konnte durch den Einsatz von Pravastatin die Rate kardiovaskulärer Ereignisse von signifikant um 12 Prozentpunkt (34% vs. 22%) reduziert werden. Ein Trend bestand zur Ereignisreduktion bestand bei Rauchern und Patienten mit geringer HDL-Cholesterinkonzentration. Die Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen, dass Pravastatin die Infarktrate von Patienten mit Diabetes auf die Häufigkeit von Infarkten wie bei Patienten ohne Diabetes senken kann. Die Autoren schlussfolgern darüber hinaus, dass Patienten mit koronare Herzkrankheit mit geringen LDL-Cholesterinkonzentrationen durch den Einsatz von Statinen bei pathologischen HDL-Cholesterinkonzentrationen und Triglyceridkonzentrationen profitieren.</p>	[222]
Seliger, 2002	<p>HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients</p> <p>Die Studie untersucht den Effekt von Statinen auf die kardiovaskuläre Ereignisrate bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Die Auswertung erfolgte basierend auf den Daten der Morbidity and Mortality Wave-2 Studie. Dabei handelt es sich um mittels Zufallsprinzip eingeschlossene dialysepflichtige Personen. Erhoben wurde die in den Verlaufsplänen dokumentierte Medikation hinsichtlich der Verwendung eines Statinpräparates. 3716 Personen wurden im Zeitraum von 1996 bis Juli 1998 nachverfolgt. Von diesen Personen nahmen 9,7% ein Statinpräparat. Die Einnahme eines Statinpräparates stellte sich im Rahmen der Nachbeobachtungszeit als unabhängiger Parameter für die Reduktion der Ereignisrate heraus. Der Unterschied zwischen der Statin-Gruppe und der Kontroll-Gruppe war signifikant hinsichtlich des Ereignisses kardiovaskulärer Tod (RR = 0.64; 95% CI: 0.45, 0.91). Im Gegensatz zu den Statinen, konnte durch den Einsatz von Fibraten keine signifikante Reduktion der Mortalität festgestellt werden. Die Autoren schlussfolgern, dass die Einnahme von Statinen mit einer Reduktion der kardiovaskulären Todesrate und Gesamtmortalität bei dialysepflichtigen Patienten assoziiert ist.</p>	[229]

Literatur

1. *The heart protection study*. SO: MEREC-EXTRA. MeReC-Extra. 2002; Issue 6.
2. *Cholesterol-lowering drugs*. Prescrire-Int, 1999. **8**(42): p. 116-120.
3. *Secondary prevention of myocardial infarction*. Meref-Bull, 1999. **10**(2): p. 5-8.
4. *Cost-effectiveness of statins*. Hosp-Pract, 2000. **35**(7): p. 33.
5. *Statins and stroke*. J-Neurol, 2000. **247**(10): p. 817-818.
6. *Statins not to be withheld in the elderly*. Pharm-J, 2002. **269**(7225): p. 735.
7. *ASHP therapeutic position statement on the use of statins in the prevention of atherosclerotic vascular disease in adults*. Am-J-Health-Syst-Pharm, 2003. **60**(6): p. 593-598.
8. *A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%?* Who-Drug-Inf, 2003. **17**(3): p. 158-159.
9. *PROVE IT / TIMI 22 - Lipid lowering results*. Acc-Curr-J-Rev, 2004. **13**(8): p. 14.
10. Acevedo, M., et al., *Routine statin treatment after acute coronary syndromes?* Am Heart J, 2002. **143**(6): p. 940-2.
11. Ahmed, M. and P. Griffiths, *Statins and secondary prevention of coronary heart disease*. Br J Community Nurs, 2004. **9**(4): p. 160-5.
12. Ahsan, C.H., A. Shah, and M. Ezekowitz, *Acute statin treatment in reducing risk after acute coronary syndrome: The MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) trial*. Curr-Opin-Cardiol, 2001. **16**(6): p. 390-393.
13. Alkhenizan, A., *Effect of statin therapy on total mortality. Trial in a more varied population*. Can Fam Physician, 2003. **49**: p. 757-9.
14. Amarenco, P., *Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents, and the risk for brain infarction*. Neurology, 2001. **57**(5 SUPPL. 2): p. S35-S44.
15. Amarenco, P., et al., *Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study*. Cerebrovasc Dis, 2003. **16**(4): p. 389-95.

-
16. Amarenco, P., P. Lavallee, and P.J. Touboul, *Statins and stroke prevention*. *Cerebrovasc-Dis*, 2004. **17**(SUPPL. 1): p. 81-88.
 17. Anand, S.S., *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis*. *Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. BMJ 2003; 326: 1407-408*. *Vasc Med*, 2003. **8**(4): p. 289-90.
 18. Armitage, J., *Cholesterol lowering for the prevention of stroke*. *Pract-Neurol*, 2003. **3**(4): p. 224-233.
 19. Armitage, J. and L. Bowman, *Cardiovascular outcomes among participants with diabetes in the recent large statin trials*. *Curr-Opin-Lipidology*, 2004. **15**(4): p. 439-446.
 20. Armitage, J. and R. Collins, *Need for large scale randomised evidence about lowering LDL cholesterol in people with diabetes mellitus: MRC/BHF heart protection study and other major trials*. *Heart*, 2000. **84**(4): p. 357-360.
 21. Arntz, H.R., et al., *Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (The randomized lipid-coronary artery disease [L-CAD] study)*. *Am-J-Cardiol*, 2000. **86**(12): p. 1293-1298.
 22. Athyros, V.G., et al., *Attaining United Kingdom-European Atherosclerosis Society low-density lipoprotein cholesterol guideline target values in the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study*. *Curr-Med-Res-Opin*, 2002. **18**(8): p. 499-502.
 23. Athyros, V.G., et al., *Early Benefit from Structured Care with Atorvastatin in Patients with Coronary Heart Disease and Diabetes Mellitus*. *Angiology*, 2003. **54**(6): p. 679-690.
 24. Attanasio, E., P. Russo, and S.E. Allen, *Cost-minimization analysis of simvastatin versus atorvastatin for maintenance therapy in patients with coronary or peripheral vascular disease*. *Clin-Ther*, 2001. **23**(2): p. 276-283.
 25. Auer, J., et al., *Lowering lipid concentrations with statins. An established concept in cardiovascular therapy*. *Internist-Prax*, 2001. **41**(1): p. 47-60.

-
26. Badia, X., P. Russo, and E. Attanasio, *A comparative economic analysis of simvastatin versus atorvastatin: Results of the surrogate marker cost-efficacy (SMaC) study*. Clin-Ther, 1999. **21**(10): p. 1788-1796.
 27. Ballantyne, C.M., et al., *Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S*. Circulation, 2001. **104**(25): p. 3046-51.
 28. Ballantyne, C.M., et al., *Fluvastatin reduces cardiac mortality in patients with coronary heart disease*. Cardiovasc-Drugs-Ther, 2004. **18**(1): p. 67-75.
 29. Baumgartner, R.W. and D. Georgiadis, *Sekundarprvention nach ischamischem Schlaganfall. [Secondary prevention after ischemic stroke]*. Schweiz Rundsch Med Prax, 2003. **92**(5): p. 168-78.
 30. Baztan, J.J., M. Hornillos, and L. Rodriguez Manas, *More on PROSPER*. Lancet, 2003. **361**(9363): p. 1135.
 31. Betge, S. and H.R. Figulla, *Secondary prevention in postinfarction patients*. Internist, 2002. **43**(SUPPL. 1): p. S99-S104.
 32. Blum, A., C. Simsolo, and Y. Hasin, *3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins), atherosclerosis and coronary syndromes*. Atherosclerosis, 2004. **175**(1): p. 1-5.
 33. Boland, B. and G. Goderis, *Statins in patients at high risk of cardiovascular disease presenting with peripheral artery disease*. Eur Heart J, 2004. **25**(9): p. 712-3.
 34. Brown, W.V., *The benefit of aggressive lipid lowering*. SO: ATHEROSCLER-SUPPL. Atherosclerosis-Supplements. 2000; 1: 15-19.
 35. Brown, W.V., *Impact of dyslipidaemia. Lessons from clinical trials*. Pharmacoeconomics, 1998. **14**(SUPPL. 3): p. 1-9.
 36. Bucher, H.C., L.E. Griffith, and G.H. Guyatt, *Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol- lowering interventions*. Arterioscler-Thromb-Vasc-Biol, 1999. **19**(2): p. 187-195.
 37. Bulau, P., *Results of the lipid and care study: Is hypercholesterolemia a risk for stroke?* Neurol-Rehabil, 1998. **4**(6): p. 335-336.

-
38. Burrill, P.D., *No benefit in primary prevention trials [7]*. Pharm-J, 2004. **272**(7301): p. 670.
 39. Busch, N., G. Kelsberg, and S.K. Kendall, *Do statins reduce the risk of stroke?* J Fam Pract, 2004. **53**(7): p. 575-7.
 40. Bushnell, C.D., et al., *Statin use and stroke outcomes in the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS)*. Neurology, 2004. **62**(6): p. 968-970.
 41. Bybee, K.A., R.S. Wright, and S.L. Kopecky, *Effect of early statin therapy after acute coronary syndromes: A concise review of the recent data*. Cardiol-Rev, 2002. **10**(5): p. 301-305.
 42. Byington, R.P., et al., *Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project*. Circulation, 2001. **103**(3): p. 387-92.
 43. Byington, R.P. and F.M. Sacks, *Lessons learned from the prospective pravastatin pooling project*. Curr-Atheroscler-Rep, 2004. **6**(5): p. 366-374.
 44. Callahan, A., *Cerebrovascular disease and statins: A potential addition to the therapeutic armamentarium for stroke prevention*. Am-J-Cardiol, 2001. **88**(7 SUPPL. 2): p. 33J-37J.
 45. Campos, H., et al., *Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events*. J-Am-Med-Assoc, 2001. **286**(12): p. 1468-1474.
 46. Cannon, C.P., et al., *Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT) - TIMI 22 trial*. Am-J-Cardiol, 2002. **89**(7): p. 860-861.
 47. Caro, *The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin*. BMJ, 1997. **315**(1577-1582).
 48. Case, C.C. and P.H. Jones, *Comparing the pharmacologic and clinical properties of the HMG-CoA reductase inhibitors*. Cardiovasc-Rev-Rep, 2003. **24**(2): p. 65-72.
 49. Chalmers, J., *All hats off to ALLHAT: A massive study with clear messages*. J-Hypertens, 2003. **21**(2): p. 225-228.

-
50. Chen, B.H., *Elderly patients with coronary artery disease: Is pravastatin an answer?* Can-Med-Assoc-J, 2001. **165**(6): p. 813.
 51. Cheng, A., et al., *Reducing global risk for cardiovascular disease: Using lifestyle changes and pharmacotherapy.* Clin-Cardiol, 2002. **25**(5): p. 205-212.
 52. Cheung, B.M., et al., *Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes.* Br J Clin Pharmacol, 2004. **57**(5): p. 640-51.
 53. Chevalier, C., et al., *Adherence to national guidelines for lipid management and use of statins.* Rev-Epidemiol-Sante-Publ, 2002. **50**(5): p. 463-473.
 54. Chung, K.C., et al., *Cost of cerivastatin in cost-effectiveness study [4] (multiple letters).* Am-J-Health-Syst-Pharm, 2000. **57**(18): p. 1712-1713.
 55. Clark, L.T., *Treating dyslipidemia with statins: the risk-benefit profile.* Am Heart J, 2003. **145**(3): p. 387-96.
 56. Clearfield, M., et al., *Air force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention study (AFCAPS/TexCAPS): Baseline Characteristics and comparison with USA population.* J-Cardiovasc-Risk, 2000. **7**(2): p. 125-133.
 57. Cobos, A., et al., *Which statin is most efficient for the treatment of hypercholesterolemia? A cost-effectiveness analysis.* Clin-Ther, 1999. **21**(11): p. 1924-1936.
 58. Colhoun, H.M., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial.* Lancet, 2004. **364**(9435): p. 685-96.
 59. Colhoun, H.M., et al., *Design of the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes.* Diabet Med, 2002. **19**(3): p. 201-11.
 60. Colivicchi, F., et al., *Effects of Atorvastatin 80 mg daily early after onset of unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction.* Am-J-Cardiol, 2002. **90**(8): p. 872-874.
 61. Collins, R., et al., *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial.* Lancet, 2002. **360**(9326): p. 7-22.
-

-
62. Collins, R., R. Peto, and J. Armitage, *The MRC/BHF heart protection study: Preliminary results*. *Int-J-Clin-Pract*, 2002. **56**(1): p. 53-56.
 63. Correia, L.C.L., et al., *Effect of atorvastatin (80 mg) on recurrent ischemia in unstable angina pectoris or non-ST-elevation acute myocardial infarction*. *Am-J-Cardiol*, 2003. **91**(11): p. 1355-1357.
 64. Corsini, A., *The use of statins in optimising reduction of cardiovascular risk: focus on fluvastatin*. *Int J Clin Pract*, 2004. **58**(5): p. 494-503.
 65. Corsini, A., T.A. Jacobson, and C.M. Ballantyne, *Fluvastatin: Clinical and safety profile*. *Drugs*, 2004. **64**(12): p. 1305-1323.
 66. Corvol, J.C., et al., *Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention a meta-analysis of randomized trials*. *Arch-Intern-Med*, 2003. **163**(6): p. 669-676.
 67. Coull, B.M., *Statin therapy after acute ischemic stroke in the heart protection study: Is the role in recurrent stroke prevention now defined?* *Stroke*, 2004. **35**(9): p. 2233-2234.
 68. De Backer, G., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts)*. *Eur-J-Cardiovasc-Prev-Rehabil*, 2003. **10**(SUPPL. 1): p. S1-S78.
 69. De Denuis, S. and S.A. Spinler, *Early statin therapy for acute coronary syndromes*. *Ann-Pharmacother*, 2002. **36**(11): p. 1749-1758.
 70. de Lorgeril, M., P. Salen, and F. Paillard, *Diet and medication for heart protection in secondary prevention of coronary heart disease. New concepts*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2000. **10**(4): p. 216-22.
 71. Den Hartog, F.R., et al., *Pravastatin in acute ischaemic syndromes: results of a randomised placebo-controlled trial*. *Int J Clin Pract*, 2001. **55**(5): p. 300-4.
 72. Di Mascio, R., R. Marchioli, and G. Tognoni, *Cholesterol reduction and stroke occurrence: An overview of randomized clinical trials*. *Cerebrovasc-Dis*, 2000. **10**(2): p. 85-92.

-
73. Di Napoli, M., *Does treatment with statins improve stroke prognosis?* Cardiovasc-Rev-Rep, 2002. **23**(10): p. 572-580.
 74. Doggrell, S.A., *Statins in the 21st century: End of the simple story?* Expert-Opin-Invest-Drugs, 2001. **10**(9): p. 1755-1766.
 75. Downs, J.R., *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS.* JAMA, 1998. **279**: p. 1615-22.
 76. Downs, J.R., et al., *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): Additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin.* Am-J-Cardiol, 2001. **87**(9): p. 1074-1079.
 77. Ebrahim, S., et al., *What role for statins? A review and economic model.* Health-Technol-Assess, 1999. **3**(19): p. iii-82.
 78. Elkind, M.S., *Secondary stroke prevention: review of clinical trials.* Clin Cardiol, 2004. **27**(5 Suppl 2): p. li25-35.
 79. Evans, M., et al., *Medical lipid-regulating therapy: current evidence, ongoing trials and future developments.* Drugs, 2004. **64**(11): p. 1181-96.
 80. Farmer, J.A., *Benefits of simvastatin in cholesterol lowering.* Curr Atheroscler Rep, 2003. **5**(2): p. 93-4.
 81. Farmer, J.A. and A.M. Gotto Jr, *The Heart Protection Study: Expanding the boundaries for high-risk coronary disease prevention.* Am-J-Cardiol, 2003. **92**(1 SUPPL.): p. 3i-9i.
 82. Fenske, T.K., *Lipid-lowering update 2001: Aggressive new goals.* Can-Fam-Phys, 2001. **47**(FEB.): p. 303-309.
 83. Fiorenza, A.M., D. Sommariva, and A. Branchi, *The PROSPER trial.* Lancet, 2003. **361**(9355): p. 428.
 84. Foger, B., *LescolR reduces the total mortality in coronary heart disease.* J-Kardiol, 2004. **11**(9): p. 377.
 85. Foody, J.M. and H.M. Krumholz, *Are statins indicated for the primary prevention of CAD in octogenarians? antagonist viewpoint.* Am J Geriatr Cardiol, 2003. **12**(6): p. 357-60.

-
86. Foody, J.M. and S.E. Nissen, *Effectiveness of statins in acute coronary syndromes*. Am J Cardiol, 2001. **88**(4a): p. 31f-5f.
 87. Ganz, D.A., et al., *Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction*. Ann Intern Med, 2000. **132**(10): p. 780-7.
 88. Gaziano, J.M. and J.S. Alpert, *Cholesterol reduction and risk of stroke*. Cardiol-Rev, 1999. **16**(6): p. 7-9.
 89. Geraci, T.S. and S.A. Geraci, *What ALLHAT tells us about treating high-risk patients with hypertension and hyperlipidemia*. J Cardiovasc Nurs, 2003. **18**(5): p. 389-95.
 90. Gil Nunez, A.C. and J.A. Villanueva, *Advantages of lipid-lowering therapy in cerebral ischemia: Role of HMG-CoA reductase inhibitors*. Cerebrovasc-Dis, 2001. **11**(SUPPL. 1): p. 85-95.
 91. Glasziou, P.P., et al., *Cholesterol-lowering therapy with pravastatin in patients with average cholesterol levels and established ischaemic heart disease: Is it cost-effective?* Med-J-Aust, 2002. **177**(8): p. 428-434.
 92. Gohlke, *Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen*. Z Kardiol, 2003. **92**: p. 522-524.
 93. Gomes, J.A., S.J. Robins, and V.L. Babikian, *Treatment of lipid disorders after stroke*. Curr Atheroscler Rep, 2002. **4**(4): p. 304-10.
 94. Gotto, A.M., *Effect of lovastatin on cardiovascular resource utilisation and costs in the air force / Texas coronary arteriosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS)*. Am J Cardiol, 2000. **86**: p. 1176-1181.
 95. Gotto, A.M., Jr., *Insights on treating an over-the-counter-type subgroup: data from the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Population*. Am J Cardiol, 2000. **85**(12a): p. 8e-14e.
 96. Gotto, A.M., Jr. and S.M. Grundy, *Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta-analyses and subset analyses of clinical trial Data/Issues from the Interdisciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease, ninth Council meeting*. Circulation, 1999. **99**(8): p. E1-7.

-
97. Gotto, A.M., Jr., et al., *Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)*. Circulation, 2000. **101**(5): p. 477-484.
 98. Gotto Jr, A.M. and J.A. Farmer, *Reducing the risk for stroke in patients with myocardial infarction: A myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) substudy*. Circulation, 2002. **106**(13): p. 1595-1598.
 99. Gresser, U. and B.S. Gathof, *Atorvastatin: gold standard for prophylaxis of myocardial ischemia and stroke - comparison of the clinical benefit of statins on the basis of randomized controlled endpoint studies*. Eur J Med Res, 2004. **9**(1): p. 1-17.
 100. Grundy, S.M., *Detection, Elevation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Programm (NCEP)*. Circulation, 2002: p. 3145-3373.
 101. Hackam, D.G. and M.K. Kapral, *Pharmacotherapies for the secondary prevention of stroke*. Can-J-Neurol-Sci, 2004. **31**(3): p. 295-303.
 102. Hacke, W., et al., *European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2003*. Cerebrovasc-Dis, 2003. **16**(4): p. 311-337.
 103. Hamilton, V.H., et al., *Cost-effectiveness of various lovastatin dosages for preventing coronary heart disease*. Cardiol-Rev, 1998. **15**(11): p. 41-44.
 104. Hammermeister, K. and H. Gethoffer, *Reducing major vascular events among VA primary care patients: An extraordinary opportunity*. Clin-Cornerstone, 2003. **5**(SUPPL.): p. S2-S10.
 105. Hankey, G.J., *Role of lipid-modifying therapy in the prevention of initial and recurrent stroke*. Curr-Opin-Lipidology, 2002. **13**(6): p. 645-651.
 106. Haq, I.U., et al., *Population implications of lipid lowering for prevention of coronary heart disease: Data from the 1995 Scottish health survey*. Heart, 2001. **86**(3): p. 289-295.

-
107. Hay, J.W., W.M. Yu, and T. Ashraf, *Pharmacoeconomics of Lipid-Lowering Agents for Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease*. Pharmacoeconomics, 1999. **15**(1): p. 47-74.
108. Hennekens, C.H., *Current perspectives on lipid lowering with statins to decrease risk of cardiovascular disease*. Clin-Cardiol, 2001. **24**(7 SUPPL. 2): p. II2-II5.
109. Hennekens, C.H., *The ALLHAT-LLT and ASCOT-LLA trials: are the discrepancies more apparent than real?* Curr Atheroscler Rep, 2004. **6**(1): p. 9-11.
110. Herman, W.H., et al., *Effect of simvastatin treatment on cardiovascular resource utilization in impaired fasting glucose and diabetes: Findings from the scandinavian simvastatin survival study*. Diabetes-Care, 1999. **22**(11): p. 1771-1778.
111. Hess, D.C., et al., *HMG-CoA reductase inhibitors (statins): A promising approach to stroke prevention*. Neurology, 2000. **54**(4): p. 790-796.
112. Hilleman, D.E., S.M. Heineman, and P.A. Foral, *Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: An analysis based on the CURVES study*. Pharmacotherapy, 2000. **20**(7 I): p. 819-822.
113. Hilleman, D.E., et al., *A population-based treat-to-target pharmacoeconomic analysis of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemia*. Clin-Ther, 1999. **21**(3): p. 536-562.
114. Hobbs, F.D.R., *Cardiovascular disease and lipids: Issues and evidence for the management of dyslipidaemia in primary care*. Eur-J-Gen-Pract, 2003. **9**(1): p. 16-24.
115. Hobbs, R., *Cardiovascular disease: Different strategies for primary and secondary prevention?* Heart, 2004. **90**(10): p. 1217-1223.
116. Holdaas, H., et al., *Effects of fluvastatin on cardiac events in renal transplant patients: ALERT (Assessment of Lescol in Renal Transplantation) study design and baseline data*. J Cardiovasc Risk, 2001. **8**(2): p. 63-71.
-

-
117. Holdaas, H., et al., *Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: A multicentre, randomised, placebo-controlled trial*. Lancet, 2003. **361**(9374): p. 2024-2031.
118. Horwich, T.B., W.R. MacLellan, and G.C. Fonarow, *Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure*. J-Am-Coll-Cardiol, 2004. **43**(4): p. 642-648.
119. Hunt, D., et al., *Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial*. Ann-Intern-Med, 2001. **134**(10): p. 931-940.
120. Isaacsohn, J.L., et al., *Aggressive lipid-lowering initiation abates new cardiac events (ALLIANCE)-rationale and design of atorvastatin versus usual care in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease*. Am-J-Cardiol, 2000. **86**(2): p. 250-252.
121. Jackson, J.D., *Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapy: Lipid-lowering therapies - An industry perspective*. Am-Heart-J, 1999. **137**(5): p. S105-S110.
122. Jardine, A.G., et al., *Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: Post-hoc subgroup analyses of the ALERT study*. Am-J-Transplant, 2004. **4**(6): p. 988-995.
123. Jönsson, B., J.R. Cook, and T.R. Pedersen, *The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: Results from the 4S trial*. Diabetologia, 1999. **42**(11): p. 1293-1301.
124. Kaste, M., *Statins in threatened stroke*. Stroke, 2003. **34**(2): p. 351-353.
125. Kastelein, J.J., *The future of lipid-lowering therapy: the big picture*. Neth J Med, 2003. **61**(5 Suppl): p. 35-9.
126. Keane, W.F., et al., *The CHORUS (cerivastatin in heart outcomes in renal disease: Understanding survival) protocol: A double-blind, placebo-controlled trial in patients with ESRD*. Am-J-Kidney-Dis, 2001. **37**(1 SUPPL. 2): p. S48-S53.
-

-
127. Keech, A., et al., *Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(10): p. 2713-21.
 128. Kendall, M.J. and S.L. Nuttall, *The heart protection study: statins for all those at risk?* *J Clin Pharm Ther*, 2002. **27**(1): p. 1-4.
 129. Kerst, L.L. and V.F. Mauro, *Coronary event secondary prevention with statins irrespective of LDL-cholesterol*. *Ann-Pharmacother*, 2004. **38**(6): p. 1060-1064.
 130. Khush, K.K. and D. Waters, *Higher dose of potent statin better for high-risk patients*. *Clevel-Clin-J-Med*, 2004. **71**(8): p. 609-616.
 131. Kinlay, S., et al., *Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study*. *Circulation*, 2004. **110**(4): p. 386-391.
 132. Kjeldsen, S.E., T. Hedner, and A. Himmelman, *In light of ALLHAT and ASCOT: are there benefits of statins as add-on treatment in hypertensives?* *Blood Press*, 2003. **12**(3): p. 132-3.
 133. Klungel, O.H., et al., *Lipid-lowering drug use and cardiovascular events after myocardial infarction*. *Ann-Pharmacother*, 2002. **36**(5): p. 751-757.
 134. Knatterud, G.L. and L. Campeau, *Benefit of aggressive lipid lowering in post CABG trial patients*. *Cardiol-Rev*, 2001. **18**(11): p. 31-35.
 135. Kochsiek, K., et al., *Complementary evaluation of the CARE study. Stroke incidence in patients after myocardial infarction under therapy with pravastatin*. *Internist*, 2000. **41**(10): p. 1120-1123.
 136. Koshiyama, H., *The impact of statin treatment on diabetic patients*. *Curr-Opin-Invest-Drugs*, 2003. **4**(4): p. 395-400.
 137. Krauss, R.M., *Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes-Care*, 2004. **27**(6): p. 1496-1504.
 138. Kreisberg, R.A. and A. Oberman, *Lipids and atherosclerosis: Lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies*. *J-Clin-Endocrinol-Metab*, 2002. **87**(2): p. 423-437.

-
139. Kreuzer, J. and W. Kubler, *Sekundärprävention nach Herzinfarkt. Therapeutische Effizienz--Kosten-Nutzen-Relation. [Secondary prevention after cardiac infarct; therapeutic efficiency--cost-benefit ratio]*. Internist (Berl), 2001. **42**(5): p. 713-9.
140. Krishnamoorthy, K.M. and K. Nair, *Role of statins in acute coronary syndromes*. Acta-Cardiol, 2004. **59**(5): p. 547-553.
141. Kubler, W., 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 (ASCOL-LLA): A multicentre randomised controlled trial*. Z-Kardiol, 2003. **92**(7): p. 613.
142. Kulbertus, H. and A.J. Scheen, *The MRC/BHF heart protection study*. Rev-Med-Liege, 2002. **57**(9): p. 613-616.
143. Kulbertus, H. and A.J. Scheen, *The PROSPER study (PROspective study of pravastatin in the elderly at risk)*. Rev-Med-Liege, 2002. **57**(12): p. 809-813.
144. Kulbertus, H. and A.J. Scheen, *The ALLHAT-LLT study*. Rev-Med-Liege, 2003. **58**(1): p. 53-58.
145. Langtry, H.D. and A. Markham, *Fluvastatin: A review of its use in lipid disorders*. Drugs, 1999. **57**(4): p. 583-606.
146. LaRosa, J.C., *Use of statin drugs in women*. J-Hypertens, 2002. **20**(SUPPL. 2): p. S70-S72.
147. LaRosa, J.C., *What do the statins tell us?* Am-Heart-J, 2002. **144**(6 SUPPL.): p. S21-S26.
148. LaRosa, J.C., J. He, and S. Vupputuri, *Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA, 1999. **282**(24): p. 2340-6.
149. Laufs, U. and J.K. Liao, *Rapid effects of statins: from prophylaxis to therapy for ischemic stroke*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(2): p. 156-7.
150. Lauterbach, K.W., et al., *Primary prevention of stroke: RESPECT*. Eur-Heart-J-Suppl, 2000. **2**(D): p. 51-53.
-

-
151. Law, M.R., N.J. Wald, and A.R. Rudnicka, *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis*. Br-Med-J, 2003. **326**(7404): p. 1423-1427.
 152. Lemos, P.A. and P.W. Serruys, *Fluvastatin treatment after first PCI*. Cardiol-Rev, 2003. **20**(9): p. 12-15.
 153. Leys, D., et al., *Hypolipemic agents for stroke prevention*. Clin-Exp-Hypertens, 2002. **24**(7-8): p. 573-594.
 154. Leys, D., et al., *Stroke prevention: Management of modifiable vascular risk factors*. J-Neurol, 2002. **249**(5): p. 507-517.
 155. Leys, D., et al., *Prevention*. Cerebrovasc-Dis, 2004. **17**(SUPPL. 2): p. 15-29.
 156. Lindholm, L.H., *Major benefits from cholesterol-lowering in patients with diabetes*. Lancet, 2003. **361**(9374): p. 2000-2001.
 157. Louis, A.A., et al., *Clinical trials update: The Heart Protection Study, IONA, CARISA, ENRICHED, ACUTE, ALIVE, MADIT II and REMATCH*. Eur-J-Heart-Fail, 2002. **4**(1): p. 111-116.
 158. Lowe, G.D.O., et al., *Blood rheology, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease: The West of Scotland Coronary Prevention Study*. Thromb-Haemost, 2000. **84**(4): p. 553-558.
 159. Maclaine, G.D.H. and H. Patel, *A Cost-Effectiveness Model of Alternative Statins to Achieve Target LDL-Cholesterol Levels*. IJCP, 2001. **55**(4): p. 243-249.
 160. Maitland van der Zee, A.H., et al., *Comparison of two methodologies to analyze exposure to statins in an observational study on effectiveness*. J Clin Epidemiol, 2004. **57**(3): p. 237-42.
 161. Marti Fabregas, J., et al., *Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins*. Stroke, 2004. **35**(5): p. 1117-1121.
 162. McKenney, J.E., *National Cholesterol Education Program guidelines and supporting evidence*. Crit-Pathways-Cardiol, 2004. **3**(3 SUPPL. 1): p. S8-S11.
 163. McKenney, J.M., *The cost of treating dyslipidaemia using National Cholesterol Education Program (NCEP) guidelines*. Pharmacoeconomics, 1998. **14**(SUPPL. 3): p. 19-28.
-

-
164. McKenney, J.M., *New cholesterol guidelines, new treatment challenges*. Pharmacotherapy, 2002. **22**(7): p. 853-863.
165. McLeod, A.A., *Later management of documented ischaemic heart disease: Secondary prevention and rehabilitation*. SO: BR-MED-BULL. British-Medical-Bulletin. 2001; 59: 113-133.
166. McPherson, R., et al., *Cerivastatin versus branded pravastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia in primary care practice in Canada: A one-year, open-label, randomized, comparative study of efficacy, safety, and cost-effectiveness*. Clin-Ther, 2001. **23**(9): p. 1492-1507.
167. Meade, T., et al., *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: Early safety and efficacy experience*. Eur-Heart-J, 1999. **20**(10): p. 725-741.
168. Mehta, R.H., E. Bossone, and K.A. Eagle, *Current concepts in secondary prevention after acute myocardial infarction*. Herz, 2000. **25**(1): p. 47-60.
169. Messerli, A.W., H.D. Aronow, and D.L. Sprecher, *Start all patients on statins early after PCI*. Clevel-Clin-J-Med, 2003. **70**(6): p. 561-566.
170. Metcalfe, R.S., S. Dawson, and R.J. Milne, *Heart Protection Study*. Lancet, 2003. **361**(9356): p. 528.
171. Mikhailidis, D.P. and A.S. Wierzbicki, *The GREek atorvastatin and coronary-heart-disease evaluation (GREACE) study*. Curr-Med-Res-Opin, 2002. **18**(4): p. 215-219.
172. Minhas, R., *Current progress in lipid therapy*. Br-J-Cardiol, 2003. **10**(1): p. 59-68.
173. Mosca, L.J., *Contemporary management of hyperlipidemia in women*. J Womens Health Gend Based Med, 2002. **11**(5): p. 423-32.
174. Mostaghel, E. and D. Waters, *Women do benefit from lipid lowering: Latest clinical trial data*. Cardiol-Rev, 2003. **11**(1): p. 4-12.
175. Mozaffarian, D., R. Nye, and W.C. Levy, *Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure*. Am-J-Cardiol, 2004. **93**(9): p. 1124-1129.
-

-
176. Muldoon, M.F., et al., *Cholesterol reduction and non-illness mortality: Meta-analysis of randomised clinical trials*. Br-Med-J, 2001. **322**(7277): p. 11-15.
 177. Mungall, M.M.B. and A. Gaw, *Statin therapy in the elderly*. Curr-Opin-Lipidology, 2004. **15**(4): p. 453-457.
 178. Nainggolan, L., *MIRACL results provoke debate on whether all ACS patients should get a statin in hospital*. Br-J-Cardiol, 2000. **7**(12): p. 757-758.
 179. Nakamura, H., *Design and baseline characteristics of a study of primary prevention of coronary events with pravastatin among Japanese with mildly elevated cholesterol levels*. Circ-J, 2004. **68**(9): p. 860-867.
 180. Nash, D.T., *Dyslipidemia: Rational use of the statins*. Consultant, 2002. **42**(1): p. 57-67.
 181. Niewada, M. and K.J. Filipiak, *Cost-effectiveness of therapy with statins*. Pol-Prz-Kardiol, 2001. **3**(2): p. 153-157.
 182. Olsen, T.S., *High cholesterol and its management*. Cerebrovasc-Dis, 2003. **15**(SUPPL. 2): p. 31-36.
 183. Ong, H.T., *Protecting the heart: a practical review of the statin studies*. MedGenMed, 2002. **4**(4): p. 1.
 184. O'Rourke, F., et al., *Current and future concepts in stroke prevention*. Can-Med-Assoc-J, 2004. **170**(7): p. 1123-1133.
 185. Osende, J.I., et al., *Statins to prevent cardiovascular events in hypertensive patients. The ASCOT-LLA study*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(3): p. 528-31.
 186. Osseby, G.V., et al., *Statins and stroke*. Ann-Endocrinol, 2001. **62**(2): p. 113-120.
 187. Otterstad, J.E. and P. Sleight, *The HOPE study: Comparison with other trials of secondary prevention*. Eur-Heart-J, 2001. **22**(15): p. 1307-1310.
 188. Papademetriou, V., et al., *Characteristics and lipid distribution of a large, high-risk, hypertensive population: the lipid-lowering component of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2003. **5**(6): p. 377-84.

-
189. Patel, V., et al., *Cardiovascular disease in diabetes care: A preventive strategy*. Br-J-Cardiol, 2002. **9**(SUPPL. 3): p. S20-S24.
 190. Pearson, T.A., *AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases*. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation, 2002. **106**(3)(16): p. 388-391.
 191. Pearson, T.A. and A.D. Kaiser, *Post-MI risk factor management: The scope of the problem*. Cardiol-Rev, 2002. **19**(8 SUPPL.): p. 3-5.
 192. Pedersen, T., *Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4444 Patients with Coronary Heart Disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet, 1994. **344**: p. 1383-9.
 193. Pedersen, T., *The importance of lipid lowering in the high risk patient*. Br-J-Cardiol, 2000. **7**(SUPPL. 2): p. S25-S26.
 194. Pedersen, T.R., *Coronary artery disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study experience*. Am-J-Cardiol, 1998. **82**(10 B): p. 53T-56T.
 195. Pedersen, T.R., *Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy after AMI*. Am-Heart-J, 1999. **138**(2 II): p. S177-S182.
 196. Pedersen, T.R., et al., *Design and baseline characteristics of the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering study*. Am-J-Cardiol, 2004. **94**(6): p. 720-724.
 197. Pedersen, T.R., et al., *Benefits of early lipid-lowering intervention in high-risk patients: The lipid intervention strategies for coronary patients study*. Clin-Ther, 2000. **22**(8): p. 949-960.
 198. Pepine, C.J., *Optimizing lipid management in patients with acute coronary syndromes*. Am J Cardiol, 2003. **91**(4a): p. 30b-35b.
 199. Philippe, F., *Cardiovascular prevention with lipid-lowering therapy in elderly*. Ann-Cardiol-Angeiol, 2003. **52**(4): p. 246-253.
 200. Phillips, C., R. Smith, and J. Pittard, *Secondary prevention with statin therapy: A budgetary-impact assessment for UK primary care*. J-Med-Econ, 2000. **3**(21-33): p. 21-33.
-

-
201. Pignone, M., C. Phillips, and C. Mulrow, *Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: Meta-analysis of randomised trials*. Br-Med-J, 2000. **321**(7267): p. 983-986.
 202. Plutzky, J. and P.M. Ridker, *Statins for stroke: The second story?* Circulation, 2001. **103**(3): p. 348-350.
 203. Poli, A. and A. Catapano, *Heart Protection Study*. Lancet, 2003. **361**(9356): p. 528.
 204. Popma, J.J., et al., *Lipid-lowering therapy after coronary revascularization*. Am-J-Cardiol, 2000. **86**(4 SUPPL. 2): p. 18H-28H.
 205. Pressel, S., et al., *Participant recruitment in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. Control-Clin-Trials, 2001. **22**(6): p. 674-686.
 206. Pressel, S.L., et al., *Operational aspects of terminating the doxazosin arm of the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. Control-Clin-Trials, 2001. **22**(1): p. 29-41.
 207. Prisant, L.M., *Clinical Trials and Lipid Guidelines for Type II Diabetes*. J-Clin-Pharmacol, 2004. **44**(4): p. 423-430.
 208. Probstfield, J.L., *How cost-effective are new preventive strategies for cardiovascular disease?* Am-J-Cardiol, 2003. **91**(10 SUPPL. 1): p. 22G-27G.
 209. Prosser, L.A., et al., *Cost-Effectiveness of Cholesterol-Lowering Therapies according to SElected Patient Characteristics*. Ann Int Med, 2000. **132**: p. 769-778.
 210. Pyorala, K., et al., *Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: Subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Diabetes-Care, 2004. **27**(7): p. 1735-1740.
 211. Rabadi, M.H. and J. Blass, *Randomized clinical stroke trials in 2003*. Curr-Atheroscler-Rep, 2004. **6**(4): p. 257-260.
 212. Rantanen, K. and T. Tatlisumak, *Secondary prevention of ischemic stroke*. Curr-Drug-Targets, 2004. **5**(5): p. 457-472.

-
213. Reckless, J.P.D., *Cost-effectiveness of statins*. Curr-Opin-Lipidology, 2000. **11**(4): p. 351-356.
214. Rees, A., *Current strategies in the management of high cholesterol*. Br-J-Cardiol, 2004. **11**(SUPPL. 3): p. S5-S7.
215. Ridker, P.M., *Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial*. Circulation, 2003. **108**(19): p. 2292-7.
216. Ross, S.D., et al., *Clinical outcomes in statin treatment trials: A meta-analysis*. Arch-Intern-Med, 1999. **159**(15): p. 1793-1802.
217. Rubins, H.B., D. Collins, and S.J. Robins, *The VA HDL Intervention Trial: Clinical implications*. Eur-Heart-J, 2000. **21**(14): p. 1113-1115.
218. Rumboldt, Z. and M. Rumboldt, *Pharmacoeconomics of the statin drugs*. Period-Biol, 2002. **104**(1): p. 107-112.
219. Ruof, J., et al., *Lipid-lowering medication for secondary prevention of coronary heart disease in a german outpatient population: The gap between treatment guidelines and real life treatment patterns*. Prev-Med, 2002. **35**(1): p. 48-53.
220. Sacks, F.M., *The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with average Cholesterol Levels*. N Engl J Med, 1996. **336**: p. 1001-9.
221. Sacks, F.M., *Do statins play a role in the early management of the acute coronary syndrome?* Eur-Heart-J-Suppl, 2004. **6**(A): p. A32-A36.
222. Sacks, F.M., et al., *Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: Benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors*. Circulation, 2002. **105**(12): p. 1424-1428.
223. Sacks, F.M., et al., *Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: The prospective pravastatin pooling project*. Circulation, 2000. **102**(16): p. 1893-1900.
224. Scheen, A.J., *"MIRACL" or "Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering"*. Rev-Med-Liege, 2000. **55**(12): p. 1064-1066.
-

-
225. Schneider, C.A. and E. Erdmann, *Secondary prevention of cardiovascular diseases*. Internist, 2004. **45**(SUPPL. 1): p. S23-S30.
226. Schwartz, J.S., *Comparative economic data regarding lipid-lowering drugs*. Am-Heart-J, 1999. **137**(5): p. S97-S104.
227. Scott, L.J., M.P. Curran, and D.P. Figgitt, *Rosuvastatin: A review of its use in the management of dyslipidemia*. Am-J-Cardiovasc-Drugs, 2004. **4**(2): p. 117-138.
228. Scuffham, P.A. and S. Chaplin, *An economic evaluation of fluvastatin used for the prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention in the UK*. Pharmacoeconomics, 2004. **22**(8): p. 525-535.
229. Seliger, S.L., et al., *HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients*. Kidney-Int, 2002. **61**(1): p. 297-304.
230. Serruys, P.W. and J. Aoki, *Therapeutic options for patients with chronic myocardial ischaemia*. Eur-Heart-J-Suppl, 2004. **6**(E): p. E2-E11.
231. Serruys, P.W., et al., *Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial*. JAMA, 2002. **287**(24): p. 3215-22.
232. Sever, P.S., 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**(9364): p. 1149-58.
233. Sever, P.S., et al., *Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial*. J-Hypertens, 2001. **19**(6): p. 1139-1147.
234. Shepherd, J., *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. N Engl J Med, 1995. **33**: p. 1301-7.
235. Shepherd, J., *Preventing the next event in the elderly: the PROSPER perspective*. Atheroscler Suppl, 2003. **4**(5): p. 17-22.
236. Shepherd, J., *Statins for primary prevention: strategic options to save lives and money*. J R Soc Med, 2004. **97**(2): p. 66-71.
-

-
237. Shepherd, J., et al., *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial*. Lancet, 2002. **360**(9346): p. 1623-30.
238. Shepherd, J., et al., *The design of a prospective study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)*. PROSPER Study Group. *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*. Am J Cardiol, 1999. **84**(10): p. 1192-7.
239. Shepherd, J. and A. Gaw, *The anatomy of a clinical trial: The West of Scotland Coronary Prevention Study*. Med-Princ-Pract, 2002. **11**(SUPPL. 2): p. 17-30.
240. Simes, J., et al., *Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels: The prospective pravastatin pooling project*. Eur-Heart-J, 2002. **23**(3): p. 207-215.
241. Simes, R.J., et al., *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**(10): p. 1162-1169.
242. Skerrett, P.J. and R.C. Pasternak, *ALLHAT-LLT: Questions, questions, and more questions (and some answers)*. Curr-Atheroscler-Rep, 2004. **6**(5): p. 375-380.
243. Smith, *Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention: A scientific statement from the world heart and stroke forum*. Circulation, 2004. **109**: p. 3112-3121.
244. Smith, D.G., et al., *Cost of treating to a modified european atherosclerosis society LDL-C target. Comparison of atorvastatin with fluvastatin, pravastatin and simvastatin*. Clin-Drug-Invest, 1999. **17**(3): p. 185-193.
245. Smith, D.G. and C.R. McBurney, *An economic analysis of the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS)*. Pharmacoeconomics, 2003. **21**(SUPPL. 1): p. 13-23.
246. Snow, V., et al., *Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians*. Ann Intern Med, 2004. **140**(8): p. 644-9.
-

-
247. Stenestrand, U. and L. Wallentin, *Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival*. J-Am-Med-Assoc, 2001. **285**(4): p. 430-436.
248. Sterno, A., *Comparison of different groups of cholesterol lowering drugs and total mortality: A meta-analysis*. Med-Sci-Monit, 1999. **5**(4): p. 786-793.
249. Stone, P.H., et al., *Vascular basis for the treatment of myocardial ischemia study: Trial design and baseline characteristics*. Am-Heart-J, 2004. **147**(5): p. 875-882.
250. Stroke Council, A.H.A. and A. American Stroke, *Statins after ischemic stroke and transient ischemic attack: an advisory statement from the Stroke Council, American Heart Association, and American Stroke Association*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(4): p. 793.
251. Szucs, T.D., *Cost effectiveness of pravastatin in secondary coronary prevention in patients with myocardial infarct or unstable angina in germany. An analysis on the basis of the lipid trial*. Herz, 2000. **25**(5): p. 487-494.
252. Szucs, T.D., G. Klose, and R. Düsing, *Kosteneffektivität von Atorvastatin zur Prävention der koronaren Herzkrankheit*. Dtsch med Wochenschr, 2004. **129**: p. 1420-1424.
253. Tarraga Lopez, P.J., et al., *Cost-effectiveness analysis of atorvastatin versus simvastatin as lipid-lowering treatment for primary care patients with hypercholesterolaemia*. Aten-Prim, 2001. **27**(1): p. 18-24.
254. Thomason, M.J., et al., *Baseline characteristics in the Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with Type 2 diabetes*. Diabetic-Med, 2004. **21**(8): p. 901-905.
255. Tonkin, A., *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**: p. 1349-57.
256. Tonkin, A.M., *Clinical relevance of statins: Their role in secondary prevention*. Atheroscler-Suppl, 2001. **2**(1): p. 21-25.
257. Trewby, P., *Heart Protection Study*. Lancet, 2003. **361**(9356): p. 530.
-

-
258. Tsevat, J., et al., *Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with average cholesterol levels*. Am-Heart-J, 2001. **141**(5): p. 727-734.
259. Van der Elst, M.E., et al., *Drug therapy for prevention of recurrent myocardial infarction*. Ann-Pharmacother, 2003. **37**(10): p. 1465-1477.
260. van Hout, B.A. and M.L. Simoons, *Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors*. Eur J Heart, 2001. **22**: p. 751-761.
261. Vijan, S. and R.A. Hayward, *Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians*. Ann Intern Med, 2004. **140**(8): p. 650-8.
262. Vreecer, M., et al., *Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials*. Int-J-Clin-Pharmacol-Ther, 2003. **41**(12): p. 567-577.
263. Wanner, C., et al., *Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): Demographic and baseline characteristics*. Kidney-Blood-Press-Res, 2004. **27**(4): p. 259-266.
264. Waters, D., *Statins and safety: Applying the results of randomized trials to clinical practice*. Am-J-Cardiol, 2003. **92**(6): p. 692-695.
265. Waters, D., G.G. Schwartz, and A.G. Olsson, *The myocardial ischemia reduction with acute cholesterol lowering (MIRACL) trial: A new frontier for statins?* Curr-Control-Trials-Cardiovasc-Med, 2001. **2**(3): p. 111-114.
266. Waters, D.D., *What do the statin trials tell us?* Clin-Cardiol, 2001. **24**(8 SUPPL.): p. III3-III7.
267. Waters, D.D., et al., *Treating to New Targets (TNT) Study: Does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit?* Am-J-Cardiol, 2004. **93**(2): p. 154-158.
268. Wilmschurst, P., *Heart Protection Study*. Lancet, 2003. **361**(9356): p. 528-9.
269. Wilson, K., et al., *A Model to Assess the Cost Effectiveness of Statins in Achieving the UK National Service Framework Target Cholesterol Levels*. Pharmacoeconomics, 2003. **21**(Suppl 1): p. 1-11.
-

270. Wright, J.M., L. Puil, and C.L.K. Bassett, *Analysis of serious adverse events. Lipid-lowering therapy revisited*. Can-Fam-Phys, 2002. **48**(MAR.): p. 486-489.
271. Wright, R.S., et al., *Statin lipid-lowering therapy for acute myocardial infarction and unstable angina: Efficacy and mechanism of benefit*. Mayo-Clin-Proc, 2002. **77**(10): p. 1085-1092.