



# HOCHDOSIS ATORVASTATIN THERAPIE NACH AKUTEM KORONARSYNDROM

*Soweit in diesem Kontext personenbezogene Bezeichnungen nur in weiblicher oder nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich generell auf Frauen und Männer in gleicher Weise.*

<b>1</b>	<b>Kurzbericht</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Suchstrategie</b> .....	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Statine</b> .....	<b>7</b>
<b>5</b>	<b>Akutes Koronarsyndrom</b> .....	<b>8</b>
<b>6</b>	<b>Critical Appraisal</b> .....	<b>9</b>
6.1	Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes.....	9
6.2	Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes, the MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial .....	11
<b>7</b>	<b>Systematische Reviews - Meta-Analysen</b> .....	<b>13</b>
7.1	Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin.....	13
7.2	Statins in hypercholesterolaemia: A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials.....	15
7.3	Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in the treatment of patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of clinical trials.....	16
7.4	Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials .....	17
7.5	Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis .....	18
7.6	Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins .....	19
<b>8</b>	<b>Guidelines</b> .....	<b>20</b>
8.1	ATP III Guidelines.....	20
8.2	NCEP Report.....	22
8.3	Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Update: Adjustments and Options .....	25
8.4	Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention - Risk Assessment and Management .....	25
<b>9</b>	<b>Referenzen</b> .....	<b>27</b>

## 1 Kurzbericht

Unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom (ACS)“ werden unmittelbar lebensbedrohliche koronare Herzerkrankungen zusammengefasst, die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod.

Die PROVE IT Studie<sup>1</sup> vergleicht die Intensivtherapie Atorvastatin 80mg mit der Standardtherapie Pravastatin 40mg bei akutem Koronarsyndrom, ursprünglich sollte die Nichtunterlegenheit von Pravastatin gezeigt werden, nachträglich erfolgte ein Wechsel der zu prüfenden statistischen Hypothesen, von Nichtunterlegenheit von Pravastatin auf Überlegenheit von Atorvastatin. Es bleibt unklar, wie viele Patienten nicht nachbeobachtet werden konnten, es existieren widersprüchliche Angaben zu den „lost to follow up“ in der Publikation und einer Korrespondenz der Autoren; die Validität der Studienergebnisse der PROVE-IT Studie muss daher vorläufig in Frage gestellt werden.

In der MIRACL Studie<sup>2</sup> reduziert Atorvastatin 80 mg täglich im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit instabiler Angina pectoris ohne ST-Hebungs- - Myokardinfarkt das Risiko des Auftretens des primären Kombinationsendpunkts, es wird das Risiko der Rehospitalisierung wegen erneuter Myokardischämie reduziert, jedoch findet sich kein Unterschied zwischen Atorvastatin Behandlung und Placebo hinsichtlich der Gesamtmortalität und nicht tödlicher Myokardinfarkte. Ob sich die Ergebnisse auch auf Patienten mit akutem ST-Hebungs- Myokardinfarkt übertragen lassen, ist unklar.

Aufgrund der bisher vorliegenden Daten gibt es keine sichere Evidenz, dass eine Hochdosistherapie mit Atorvastatin nach akutem Koronarsyndrom die Gesamtsterblichkeit senkt. Eine evidenzbasierte Therapieempfehlung kann daher derzeit nicht ausgesprochen werden. Es liegt bisher ebenfalls keine ausreichende Evidenz vor, dass ein Zielwert von LDL-C von unter 70 mg/dl für Patienten mit sehr hohem Risiko, wie nach akutem Konorarsyndrom, generell empfohlen werden könnte.

Aufgrund der Studienlage besteht Evidenz, dass eine Senkung des LDL-C Spiegels in der Sekundärprävention unter 100mg/dl empfohlen wird, für Pravastatin 40 mg und Simvastatin 20-40 mg ist der Nachweis eines lebensverlängernden Effekts bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung gegeben.

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Diabetes, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko haben, ist Evidenz bezüglich der Effektivität von Statinen gegeben. Allerdings sind die Kosten für ein gewonnenes Lebensjahr hoch im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapien und Lebensstiländerung.<sup>3</sup>

Bei stabiler koronarer Herzkrankheit gibt es ausreichend Evidenz für die Effektivität einer Senkung des LDL-Cholesterin Spiegels unter 100 mg/dl. (A2, B1, C1)<sup>4</sup> In der Literatur werden die Zielwerte für LDL-Cholesterin in der Sekundärprävention mit

weniger als 2,5 mmol/l (96 mg/dl),<sup>5,6,7,8</sup> oder weniger als 2,6 mmol/l (100 mg/dl) angegeben.<sup>9,10,11,12,13</sup>

Die Mehrzahl der Interventionsstudien zeigt, dass generell der klinische Benefit von lipidsenkender medikamentöser Therapie in Abhängigkeit von der Cholesterinsenkung steigt,<sup>14</sup> es ist allerdings unklar, ob ein Schwellenwert oder eine prozentuelle Abnahme existiert, bei der die Therapie keinen weiteren klinischen Benefit bringt.<sup>15</sup>

Eine geringere Dosis von Statinen bewirkt generell eine geringere Senkung des Cholesterinspiegels, allerdings besteht in den Studien mit mehr als 12 Wochen Statintherapie nur eine schwache Dosis-Wirkungsbeziehung. In der Metaanalyse des IQWiG ist für Pravastatin 40 mg und Simvastatin 20-40 mg im Vergleich zu Placebo der Nachweis eines lebensverlängernden Effekts bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung gegeben. Das gilt auch für die koronar bedingte Sterblichkeit, nicht tödlicher Myokardinfarkte und die in den Studien jeweils definierten Kombinationsendpunkte aus kardialen und/oder vaskulär bedingten Ereignissen. Für Fluvastatin werden die vorliegenden Daten als unzureichend für einen sicheren Nutznachweis angesehen, für Lovastatin liegt keine relevante Studie bei stabiler koronarer Herzerkrankung vor.

Die besten Ergebnisse sind mit Statindosen zu erzielen, wenn eine LDL-Cholesterinsenkung um 30-40% erreicht wird. Im 2004 publizierten evidenzbasierten Update der National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) guidelines wird für Pravastatin 40mg eine LDL Cholesterinsenkung mit 30-35%, für Simvastatin 20-40 mg mit 35-42% angegeben. In den Recherchen zu Frage 3 der Statingabe bei stabiler koronarer Herzkrankheit wurde Rosuvastatin nicht berücksichtigt, da es nicht als Generikum frei verschreibbar ist.

#### Evidenz:

Randomisierte klinische Studien: MIRACL und PROVE IT;

Metaanalysen: Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin (IQWiG); Statins in hypercholesterolaemia: A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials; Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in the treatment of patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of clinical trials

Guidelines: Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (European Guidelines on) Cardiovascular Disease Prevention - Risk Assessment and Management; NCEP Report; ATP III Guidelines; Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Update: Adjustments and Options

#### Autorin:

Dr. Irmgard Schiller- Frühwirth, MPH

## 2 Fragestellung

- (1) Ist aufgrund der Studienlage eine hochdosierte (80 mg) Statintherapie mit Atorvastatin (Sortis®) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom indiziert?
- (2) Ist aufgrund der Studienlage ein LDL- Cholesterinspiegel von 70mg/dl und weniger als Zielparameter bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom anzustreben?
- (3) Ist aufgrund der Studienlage für Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit oder anderen vaskulären Erkrankungen eine Statintherapie mit 40 mg Simvastatin oder ähnlich anderen effizienten Statine, die als Generika verfügbar sind, indiziert.

### 3 Suchstrategie

In folgenden Quellen wurde gesucht:

bibliographische Datenbanken: PUBMED, CENTRAL

Literaturverzeichnisse relevanter Studien

Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (HTA-Berichte, systematische Übersichten, Meta-Analysen): PUBMED, CENTRAL, CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) und HTA (HTA Database), Tripdata Base, Clinical Evidence, Guidelines International National,

Suche in Pubmed, Keywords: acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, unstable angina, lipid lowering drug therapy, statin\*, atorvastatin

Search	Most Recent Queries	Time	Result
<a href="#">#22</a>	Search ((#18)) AND (#20) Field: All Fields, Limits: 03:08:07 Randomized Controlled Trial, Humans		<a href="#">49</a>
<a href="#">#21</a>	Search ((#18)) AND (#20)	03:07:20	<a href="#">178</a>
<a href="#">#20</a>	Search ((#14)) OR (#15)	03:04:25	<a href="#">1906</a>
<a href="#">#18</a>	Search ((#16)) AND (#17)	03:01:24	<a href="#">1486</a>
<a href="#">#17</a>	Search (((#4)) OR (#5)) OR (#7)	03:00:53	<a href="#">20775</a>
<a href="#">#16</a>	Search (((((#1)) OR (#2)) OR (#3)) OR (#10)) OR (#12)	02:59:42	<a href="#">116680</a>
<a href="#">#15</a>	Search atorvastatin	02:58:21	<a href="#">1906</a>
<a href="#">#14</a>	Search "atorvastatin"[Substance Name]	02:57:49	<a href="#">1385</a>
<a href="#">#12</a>	Search "Angina, Unstable"[MeSH]	02:56:55	<a href="#">7521</a>
<a href="#">#10</a>	Search "Myocardial Infarction"[MeSH]	02:56:11	<a href="#">99862</a>
<a href="#">#7</a>	Search ("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[MeSH] OR "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Pharmacological Action])	02:54:29	<a href="#">11294</a>
<a href="#">#5</a>	Search statin*	02:52:58	<a href="#">8026</a>
<a href="#">#4</a>	Search lipid lowering therapy	02:52:30	<a href="#">8015</a>
<a href="#">#3</a>	Search unstable angina	02:51:47	<a href="#">11549</a>
<a href="#">#2</a>	Search acute myocardial infarction	02:51:31	<a href="#">46561</a>
<a href="#">#1</a>	Search acute coronary syndrom*	02:50:55	<a href="#">5276</a>

Einschlusskriterien: randomisierte klinische Studie, akutes Koronarsyndrom, Vergleich hochdosiertes Atorvastatin mit Placebo oder Statin

## 4 Statine

Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Fluvastatin sind in der Indikation Sekundärprävention bei klinisch manifester Atherosklerose und/oder Diabetes mellitus mit hohem kardiovaskulärem Risiko frei verschreibbar (green box).

Atorvastatin 10mg, 20mg, 40mg, 80mg und Rosuvastatin 10mg, 20mg, 40mg sind in der yellow box, sie können nur nach ärztlicher Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes verschrieben werden, ausgenommen Atorvastatin 10mg, das einer nachfolgenden Kontrolle unterliegt. (Stand 12/2005).

## 5 Akutes Koronarsyndrom

Unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom (ACS) werden die Phasen der koronaren Herzerkrankung zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind. In der klinischen Praxis sind dies die instabile Angina, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Da die Übergänge dieser klinischen Formen fließend sind, hat es sich in den letzten Jahren durchgesetzt, Patienten anhand des EKG in die Gruppen mit (STEMI) und ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI/instabile Angina) zu unterscheiden.<sup>16</sup>

### Biochemische Marker

In der Evaluierung des Patienten mit ACS ohne ST-Hebung werden biochemische Marker eingesetzt. In der klinischen Routine stehen Marker der Zellnekrose für die Akutphase und Marker der Inflammation für die langfristige Prognosebeurteilung zur Verfügung. Als Marker der Zellnekrose wird die Kreatinkinase (CK) und das Isoenzym MB eingesetzt und haben bei Erhöhung prognostische Aussagekraft<sup>17,18</sup> Troponin T und Troponin I sind jedoch hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen.<sup>19,20</sup> Deshalb basiert die neue Infarktdefinition der ESC und ACC/ AHA Consensus Konferenz entsprechend auf diesen neuen biochemischen Parametern.<sup>21</sup>



## 6 Critical Appraisal

### 6.1 Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes<sup>22</sup>

Studiendesign:

Follow up	Anzahl Patienten [Intervention] [Kontrolle]	Primärer Endpunkt	Gesamtmortalität berichtet
2 Jahre	2099 [Atorvastatin 80 mg] 2063 [Pravastatin 40 mg]	Kombinationsendpunkt: Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Rehospitalisierung wegen erneuter Myokardischämie; koronare Revaskularisierung; Schlaganfall	Ja

Patientencharakteristika:

	Alter [Jahre]	Geschlecht w[%] m[%]	Myokard- infarkt[%]	instabiler AP / Non- ST-MI [%]	Beginn der Statinbehandlung	Ausschlusskriterien
Atorvastatin	58,1±11	22,2 (77,8)	36	64	Bis 10 Tage nach Akutereignis	Bestehende Statinbe- handlung mit 80 mg täglich (jeglicher Wirkstoff); schwerwiegende Leber- erkrankung; Nierenfunktionsstörung (Kreatinin > 2,0 mg/dl)
Pravastatin	58,3±11	21,6 (78,4)	33	67		

Randomisierung, Allokation, Verblindung: berichtet

Verblindung der Endpunkterhebung: nicht berichtet

Ergebnisse:

	Gesamtmortalität [%]	HR <sup>1</sup>	Koronar bedingte Mortalität [2yr event rate]	HR	Nicht tödlicher Myokardinfarkt [2yr event rate]	HR	Primärer Endpunkt [2yr event rate]	HR
Atorvastatin	2,2	0,72	1,1	0,7	6,6	0,87	22,4	0,84
Pravastatin	3,2		1,4		7,4		26,3	

Ergebnis: Nach 24 Monaten (18-36) wird eine 16%ige Reduktion der hazard ratio zugunsten von 80mg Atorvastatin angegeben, die Kaplan Meier Schätzungen für den Eintritt des primären Endpunktes sind 26,3% nach 2 Jahren für Pravastatin und 22,4% für Atorvastatin, die absolute Risikoreduktion beträgt 3,9%.

<sup>1</sup> Hazard Ratio, siehe Figure 4

Die unter Pravastatin (40 mg) erzielten LDL-C Spiegel betragen 95 mg/dl, unter Atorvastatin (80 mg) 62 mg/dl. Die Differenz der LDL-C Spiegel ist 33 mg/dl (35%). Allerdings hatten 73% der Patienten dieser Studie einen LDL-C Spiegel <125 mg/dl, und in dieser großen Subgruppe war der Trend zugunsten von Atorvastatin gegenüber Pravastatin nicht statistisch signifikant (Figure 5).

Die Angaben zur Anzahl der Patienten, die im Studienverlauf der Nachbeobachtung verloren gingen, sind diskrepant zwischen den Angaben im Text der Publikation,<sup>23</sup> und der Tabelle 1 in der Korrespondenz der Autoren.<sup>24</sup> Laut Angaben im Text wurden lediglich 8 Patienten nicht nachbeobachtet, dies steht im Widerspruch zu Tabelle 1, dass 63 Patienten ihr Einverständnis für eine Nachbeobachtung zurückgezogen haben. Es bleibt unklar, wie viele Patienten nicht nachbeobachtet wurden und ob, wie in der Publikation angegeben, eine „intention to treat“ Analyse durchgeführt wurde.

Ob eine verblindete Erhebung der Studienendpunkte stattgefunden hat, ist der Publikation nicht zu entnehmen. Aufgrund der gewählten statistischen Darstellungen der Ergebnisse in der Publikation ist die Nachvollziehbarkeit nur bedingt gegeben, die Validität der Studienergebnisse muss vor allem hinsichtlich der Widersprüchlichkeiten der „lost to follow up“ in Frage gestellt werden.

**Table 1. Reasons for the Discontinuation of Statin Treatment in the PROVE IT–TIMI 22 Study.**

Variable	Pravastatin	Atorvastatin	Total
	<i>number of patients</i>		
Started statin treatment	2054	2086	4140
Discontinued statin treatment	738	688	1426
Reason for discontinuation			
Withdrawal of consent to treatment	220	186	406
Withdrawal of consent to follow-up	35	28	63
Protocol violation	4	4	8
Lack of control of LDL cholesterol	95	10	105
Elevated liver-enzyme levels	24	52	76
Elevated creatine kinase level	9	14	23
Need for contraindicated medication	8	7	15
Drug-related side effect	45	70	115
Myalgia or arthralgia	37	28	65
Lack of compliance with protocol requirements	54	69	123
Other adverse event	109	123	232
Other reason	98	97	195

Table 1 in Correspondence, N Engl J Med 2004; 51;714-717

## 6.2 Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes, the MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial<sup>25</sup>

Studiendesign:

Follow up	Anzahl Patienten [Intervention] [Kontrolle]	Primärer Endpunkt	Gesamtmortalität berichtet
16 Wochen	1538 [Atorvastatin 80 mg] 1548 [Placebo]	Kombinationsendpunkt: Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Herzstillstand mit Wiederbelebung, Rehospitalisierung wegen erneuter Myokardischämie;	Ja

Patientencharakteristika:

	Alter [Jahre]	Geschlecht w[%] m[%]	Non-Q-wave Myokardinfarkt[%] <sup>2</sup>	instabile AP / [%]	Beginn der Statinbehandlung	Ausschlusskriterien
Atorvastatin	65 ±12	35,5(64,5)	52,8	47,2	24-96 Stunden nach dem Akutereignis	Q-wave Myokardinfarkt (letzte 4 Wochen), Bypassop (letzte 6 Monate), Koronare Revaskularisation geplant; Herzinsuffizienz NYHA IIIb/IV, Leberfunktionsstörung, Statinbehandlung (außer Niacin 500 mg/d), Vit E Gabe (außer ≤ 400 IU/d); Nierenversagen (Dialyse)
Placebo	65 ±12	34,1(65,9)	54,5	45,5		

Ergebnisse:

	Gesamt mortalität [%]	RR (CI)	Rehospitalisierung wegen erneuter Myokardischämie	RR (CI)	Nicht tödlicher Myokardinfarkt	RR (CI)	Primärer Endpunkt	RR (CI)
Atorvastatin	64 (4,2)	0,94 (0,67-1,31)	95 (6,2)	0,74(0,57-0,95)	101 (6,6)	0,90(0,69-1,16)	228 (14,8)	0,84 (0,70-1,0)
Placebo	68 (4,4)		130(8,4)		113 (7,3)		269 (17,4)	

Randomisierung: Stratifikation, sonst keine Angaben, Allokation und Verblindung: keine Angaben, Endpunkterhebung: Verblindung berichtet

<sup>2</sup> laborenzymatisch bestätigter Herzinfarkt ohne infarkttypische EKG-Bewegungen

Ergebnis: Nach 16 Wochen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des primären Kombinationsendpunkts „Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Wiederbelebung bei Herzstillstand, Rehospitalisierung wegen erneuter Myokardischämie“ zu Gunsten von Atorvastatin. Atorvastatin Behandlung reduziert das Risiko der Rehospitalisierung wegen erneuter Myokardischämie, jedoch findet sich kein Unterschied zwischen Atorvastatin Behandlung und Placebo hinsichtlich der Gesamtmortalität und nicht tödlicher Myokardinfarkte. Es wurden ausschließlich Patienten mit instabiler Angina pectoris und Nicht- ST- Hebungs- Myokardinfarkt in die Studie aufgenommen. Ob sich die Ergebnisse auch auf Patienten mit akutem ST- Hebungs- Myokardinfarkt übertragen lassen, ist unklar.

## 7 Systematische Reviews - Meta-Analysen

### 7.1 Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin<sup>26</sup>

#### Akutes Koronarsyndrom:

##### Fragestellungen

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

##### Suchergebnis

Insgesamt wurden durch die systematische Literaturrecherche vier Studien identifiziert, die den genannten Ein<sup>27</sup> und Ausschlusskriterien<sup>28</sup> entsprachen und die auf den Nachweis eines Effekts hinsichtlich eines genannten Endpunkts<sup>29</sup> ausgerichtet waren.

A-to-Z (Phase Z) Studie<sup>30</sup>, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Studie<sup>31</sup>, Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) Studie<sup>32</sup>, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT) Studie<sup>33</sup>.

#### Diskussion der Studienergebnisse

##### Gesamtsterblichkeit

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

##### Koronar bedingte Sterblichkeit

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

##### Nicht tödliche Myokardinfarkte

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

##### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

##### Zusammenfassung

Für keinen Statinwirkstoff liegt der Nachweis vor, dass ein Behandlungsbeginn im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms die Gesamtsterblichkeit, die koronar be-

dingte Sterblichkeit und/oder die Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte im Vergleich zu einer Placebobehandlung senkt. Insgesamt lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Nachweis einer Überlegenheit von Atorvastatin den anderen Statinwirkstoffen gegenüber ableiten.

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

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

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

### Stabile koronare Herzkrankheit

#### Fragestellungen

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

#### Suchergebnis

Insgesamt wurden durch die systematische Literaturrecherche sechs Studien identifiziert, die den Ein<sup>34</sup>- und Ausschlusskriterien<sup>35</sup> entsprachen und die auf den Nachweis eines Effekts hinsichtlich eines unter E5 genannten Endpunkts ausgerichtet waren. Diese waren: - die **Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)**, - die **Cholesterol and Recurrent Events (CARE)** Studie (72), - die **Heart Protection Study (HPS)** (100), - die **Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)** Studie (66), - die **Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)** (99, 198), - die **Lescol in Severe Atherosclerosis (LiSA)** Studie (71). Alle genannten Studien waren placebokontrolliert. Direkte Vergleichsstudien zwischen verschiedenen Statinwirkstoffen fanden sich nicht. Zusätzlich zu den sechs genannten Studien wurde die **Treating to New Targets (TNT)** Studie als einzige mit Atorvastatin durchgeführte doppelblinde Langzeitstudie mit patientenrelevanten Endpunkten (siehe Einschlusskriterium E5) bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit identifiziert. Die TNT-Studie wird trotz der Nichterfüllung des Einschlusskriteriums E3 (als Kontrollintervention wurde ebenfalls Atorvastatin in niedriger Dosierung eingesetzt) im Weiteren dargestellt. Darüber hinaus fanden sich neun weitere doppelblinde Langzeitstudien (43, 82-85, 89, 90, 438, 455). Diese waren nicht primär auf den Nachweis eines Effekts hinsichtlich der unter dem

Einschlusskriterium E5 genannten Endpunkte ausgerichtet, berichteten aber Mortalitätsraten.

### **Zusammenfassung**

Für **Pravastatin 40 mg** und **Simvastatin 20-40 mg** liegt im Vergleich zu Placebo der Nachweis eines lebensverlängernden Effekts bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung vor. Dieser Nachweis fehlt für die anderen Statinwirkstoffe. Das gilt auch für die koronar bedingte Sterblichkeit, nicht tödliche Myokardinfarkte und die in den Studien jeweils definierten Kombinationsendpunkte aus kardialen und/oder vaskulär bedingten Ereignissen. Für **Atorvastatin 80 mg** liegt ein Nutznachweis für kardial und vaskulär bedingte Ereignisse im Vergleich zu Atorvastatin 10 mg vor. Für **Fluvastatin** sind die vorliegenden Daten unzureichend für einen sicheren Nutznachweis. Für **Lovastatin** liegt keine relevante Studie vor.

## **7.2 Statins in hypercholesterolaemia: A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials<sup>36</sup>**

**Background:** Statins alter lipid concentrations. This systematic review determined the efficacy of particular statins, in terms of their ability to alter cholesterol.

**Review methods:** PubMed, the Cochrane Library, references lists of reports, and reviews were searched (September 2001) for randomised, double blind trials of statins for cholesterol in trials of 12 weeks or longer. Mean change in total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and triglycerides was calculated using pooled data for particular statins, and for particular doses of a statin. Pre-planned sensitivity analyses were used to determine the effects of initial concentration of total cholesterol, study duration, the effects of major trials, and effects in placebo versus active controlled trials. Information was not collected on adverse events.

**Results:** Different statins at a range of doses reduced total cholesterol by 17–35% and LDL- cholesterol by 24–49% from baseline. Lower doses of statins generally produced less cholesterol lowering, though for most statins in trials of 12 weeks or longer there was at best only a weak relationship between dose and cholesterol reduction. Duration of treatment and baseline total cholesterol concentration did not alter the amount of the benefit attained.

**Conclusions:** Statins are effective medicines and confer benefit to patients in terms of primary and secondary prevention of coronary heart disease. Reductions in total cholesterol of 25% or more and LDL cholesterol of more than 30% were recorded for fixed doses of simvastatin 40 mg, atorvastatin 10 mg, and rosuvastatin 5 mg and 10 mg.

In diese Metaanalyse wurden nur randomisierte doppel-blind Studien inkludiert, die den Effekt von Statinen auf Cholesterin bei Patienten mit Hypercholesterinämie untersuchten. Es wurden Studien exkludiert mit weniger als 20 Patienten in einem Therapiearm, Studien mit einem Gesamtcholesterinspiegel unter 5.0 mmol/l

(193mg/dl), Studien, die Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus behandelten und Studien mit Beginn der Statintherapie innerhalb von 12 Stunden nach Angioplastie oder Herzoperation.

Aufgrund dieser Ausschlusskriterien und dass Studien sowohl zur Primärprävention als auch zur Sekundärprävention beurteilt wurden, kann diese Metaanalyse nur bedingt zur Beantwortung herangezogen werden, ob für Patienten mit KHK oder anderen vaskulären Erkrankungen eine Statintherapie mit 40 mg Simvastatin oder ähnlich anderen effizienten Statine, die als Generika verfügbar sind, indiziert ist. Eine geringere Dosis von Statinen bewirkt generell eine geringere Senkung des Cholesterinspiegels, allerdings besteht in den Studien, mit mehr als 12 Wochen Statintherapie, nur eine schwache Dosis-Wirkungsbeziehung.

### 7.3 Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in the treatment of patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of clinical trials.<sup>37</sup>

Recent studies have documented the long-term impact of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors on mortality and morbidity related to coronary heart disease, establishing the link between lowering cholesterol levels and reducing cardiac events. Our study was a comparative literature review and meta-analysis of the efficacy of four HMG-CoA reductase inhibitors-fluvastatin, lovastatin, pravastatin, and simvastatin-used in the treatment of patients with hypercholesterolemia.

The data sources for the meta-analysis of the efficacy of these cholesterol-lowering agents were 52 randomized, double-masked clinical trials with at least 25 patients per treatment arm.

The results showed all four agents to be effective in reducing blood cholesterol levels. We computed summary efficacy estimates for all published dose strengths for the four agents.

Statin mg/d	Senkung des LDL-Cholesterin in %	Senkung des Total Cholesterin in %
Fluvastatin 20	21.0	16,4
Fluvastatin 40	23.1	17.7
Lovastatin 20	24.9	17.7
Lovastatin 80	39.8	29.2
Pravastatin 10	19.3	14.0
Pravastatin 80	37.7	28.7
Simvastatin 2,5	22.9	15.7
Simvastatin 20	34,4	25,3
Simvastatin 40	40.7	29.7

In dieser Metaanalyse wird die Cholesterin bzw. LDL Cholesterinsenkung einzelner Statine in unterschiedlicher Dosierung berichtet.



## 7.4 Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials<sup>38</sup>

**Objective:** To examine whether cholesterol lowering with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statin drugs) reduces the risks of stroke and total mortality.

**Data Sources:** We conducted a computerized literature search from 1985 through 1995 to identify all published trials testing statin drugs. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) data were added after the report was published in October 1996. Our search was limited to English-language articles and included published overviews containing relevant individual trials.

**Trial Selection:** Criteria for inclusion of randomized trials in the overview were (1) statin drugs alone used to reduce lipid levels rather than multifactorial interventions including another type of cholesterol-lowering drug and (2) inclusion of data on deaths and/or strokes.

**Data Extraction:** Data were extracted by 2 researchers, and only minor discrepancies, which were easily resolved by discussion, occurred. Principal investigators of the trials and their funding agencies were also contacted to secure any relevant data not included in the published reports.

**Data Synthesis:** A total of 16 individual trials including approximately 29 000 subjects treated and followed up an average of 3.3 years were included in the overview. The average reductions in total and low-density lipoprotein cholesterol achieved were large-22% and 30%, respectively. A total of 454 strokes (fatal plus nonfatal) and 1175 deaths occurred. Those assigned to statin drugs experienced significant reductions in risks of stroke of 29% (95% confidence interval [CI], 14%-41%) as well as total mortality of 22% (95% CI, 12%-31%), which was attributable to a significant reduction in cardiovascular disease (CVD) deaths of 28% (95% CI, 16%-37%). There was no evidence of any increased risk in non-CVD mortality (relative risk [RR], 0.93; 95% CI, 0.75-1.14). There was also no significant increase in risk of cancer (RR, 1.03; 95% CI, 0.90-1.17).

**Conclusion:** This overview of all published randomized trials of statin drugs demonstrates large reductions in cholesterol and clear evidence of benefit on stroke and total mortality. There was, as expected, a large and significant decrease in CVD mortality, but there was no significant evidence for any increases in either non-CVD deaths or cancer incidence.

Die Metaanalyse zeigt einen Benefit von Statinen auf die Gesamtmortalität und den Insult, es zeigt sich eine Senkung der Gesamtmortalität und des Insultrisikos, es findet sich keine Evidenz für einen Anstieg der Karzinommortalität oder anderer nicht koronarer Mortalität.

## 7.5 Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis<sup>39</sup>

**Objectives** To determine by how much statins reduce serum concentrations of low density lipoprotein (LDL) cholesterol and incidence of ischaemic heart disease (IHD) events and stroke, according to drug, dose, and duration of treatment.

**Design** Three meta-analyses: 164 short term randomised placebo controlled trials of six statins and LDL cholesterol reduction; 58 randomised trials of cholesterol lowering by any means and IHD events; and nine cohort studies and the same 58 trials on stroke.

**Main outcome measures** Reductions in LDL cholesterol according to statin and dose; reduction in IHD events and stroke for a specified reduction in LDL cholesterol.

**Results** Reductions in LDL cholesterol (in the 164 trials) were 2.8 mmol/l (60%) with rosuvastatin 80 mg/day, 2.6 mmol/l (55%) with atorvastatin 80 mg/day, 1.8 mmol/l (40%) with atorvastatin 10 mg/day, lovastatin 40 mg/day, simvastatin 40 mg/day, or rosuvastatin 5 mg/day, all from pre-treatment concentrations of 4.8 mmol/l. Pravastatin and fluvastatin achieved smaller reductions.

Table of results:

statins mg/day	reduction in LDL cholesterol from pre-treatment of 4.8 mmol/l (185 mg/dl)		
	in mmol/l	in mg/dl	in %
rosuvastatin 80	2.8	108	60
atorvastatin 80	2.6	100	55
atorvastatin 10	1.8	70	40
lovastatin 40	1.8	70	40
simvastatin 40	1.8	70	40
rosuvastatin 5	1.8	70	40

In dieser Metaanalyse, die drei unterschiedliche Analysen beinhaltet, kann die erste der Analysen nur bedingt zur Beantwortung, ob für Patienten mit KHK oder anderen vaskulären Erkrankungen eine Statintherapie mit 40 mg Simvastatin oder ähnlich anderen effizienten Statine, die als Generika verfügbar sind, indiziert ist, herangezogen werden, weil lediglich Studien mit einer Studiendauer, bzw. Dauer der Statintherapie von 2 bis 6 Wochen herangezogen wurden.

Simvastatin 40mg, Lovastatin 40mg und Atorvastatin 10mg erniedrigen den LDL Spiegel um ca. 37%.

## 7.6 Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins<sup>40</sup>

**Methods:** A prospective meta-analysis of data from 90 056 individuals in 14 randomised trials of statins was done. Weighted estimates were obtained of effects on different clinical outcomes per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol.

**Findings:** During a mean of 5 years, there were 8186 deaths, 14 348 individuals had major vascular events, and 5103 developed cancer. Mean LDL cholesterol differences at 1 year ranged from 0.35 mmol/l to 1.77 mmol/l (mean 1.09) in these trials. There was a 12% proportional reduction in all-cause mortality per mmol/l reduction in LDL cholesterol (rate ratio [RR] 0.88, 95% CI 0.84–0.91;  $p < 0.0001$ ). This reflected a 19% reduction in coronary mortality (0.81, 0.76–0.85;  $p < 0.0001$ ), and non-significant reductions in non-coronary vascular mortality (0.93, 0.83–1.03;  $p = 0.2$ ) and non-vascular mortality (0.95, 0.90–1.01;  $p = 0.1$ ). There were corresponding reductions in myocardial infarction or coronary death (0.77, 0.74–0.80;  $p < 0.0001$ ), in the need for coronary revascularisation (0.76, 0.73–0.80;  $p < 0.0001$ ), in fatal or non-fatal stroke (0.83, 0.78–0.88;  $p < 0.0001$ ), and, combining these, of 21% in any such major vascular event (0.79, 0.77–0.81;  $p < 0.0001$ ). The proportional reduction in major vascular events differed significantly ( $p < 0.0001$ ) according to the absolute reduction in LDL cholesterol achieved, but not otherwise. These benefits were significant within the first year, but were greater in subsequent years. Taking all years together, the overall reduction of about one fifth per mmol/L LDL cholesterol reduction translated into 48 (95% CI 39–57) fewer participants having major vascular events per 1000 among those with pre-existing CHD at baseline, compared with 25 (19–31) per 1000 among participants with no such history. There was no evidence that statins increased the incidence of cancer overall (1.00, 0.95–1.06;  $p = 0.9$ ) or at any particular site.

**Interpretation:** Statin therapy can safely reduce the 5-year incidence of major coronary events, coronary revascularisation, and stroke by about one fifth per mmol/L reduction in LDL cholesterol, largely irrespective of the initial lipid profile or other presenting characteristics. The absolute benefit relates chiefly to an individual's absolute risk of such events and to the absolute reduction in LDL cholesterol achieved. These findings reinforce the need to consider prolonged statin treatment with substantial LDL cholesterol reductions in all patients at high risk of any type of major vascular event.

Diese Metaanalyse schließt Studien zur Primär und Sekundärprävention ein und ist daher nur bedingt zur Beantwortung geeignet, ob für Patienten mit KHK oder anderen vaskulären Erkrankungen eine Statintherapie mit 40 mg Simvastatin oder ähnlich anderen effizienten Statine, die als Generika verfügbar sind, indiziert ist.

## 8 Guidelines

### 8.1 ATP III Guidelines<sup>41</sup>

National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)

#### **LDL cholesterol as the primary target of therapy**

**Evidence statement<sup>42</sup>:** Multiple lines of evidence from experimental animals, laboratory investigations, epidemiology, genetic forms of hypercholesterolemia, and controlled clinical trials indicate a strong causal relationship between elevated LDL cholesterol and CHD (A1, B1, C1).

**Recommendation:** LDL cholesterol should continue to be the primary target of cholesterol lowering therapy.

#### **Secondary prevention: persons with CHD**

The three major secondary prevention trials with statins were the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study, and the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. All three showed reductions in recurrent myocardial infarction and coronary death, coronary artery procedures, and stroke. Two of the trials reported a reduction in total mortality with statin therapy. Thus, secondary prevention trials provide strong evidence for the benefit of cholesterol-lowering therapy in persons with established CHD.

ATP II<sup>43,44</sup> identified the LDL-cholesterol goal for secondary prevention to be a level  $\leq 100$  mg/dl. Recent clinical trials provide an opportunity for re-examination of this goal. Epidemiological data strongly suggest that the prevalence of CHD is lowest when the LDL-cholesterol level is  $< 100$  mg/dl. Large studies and metaanalysis have revealed that CHD rates decrease with declining cholesterol levels down to total cholesterol of 150 mg/dl, corresponding to an LDL cholesterol of about 100 mg/dl.<sup>45,46,47,48</sup> Epidemiological data demonstrate a continuous (log-linear) relationship between LDL cholesterol (and total cholesterol) and CHD risk.<sup>49,50</sup> Post-hoc analyses of statin trials clearly show benefit from LDL cholesterol lowering to the range of 100 to 125 mg/dl.<sup>51,52,53,54</sup> Not all of the studies confirm that an optimal LDL cholesterol is  $< 100$  mg/dl; however, in subgroup analysis the statistical power to reliably define the lower limit of benefit may be lacking. In the 4S trial, lowering of LDL levels gave proportional and continuous but progressively smaller absolute decrements in CHD risk down to LDL cholesterol of 100 mg/dl. In CARE benefit with statin treatment was seen with mean on-therapy LDL-cholesterol levels in the range

of 100 mg/dl throughout the study. Although CARE and LIPID could not rule out a threshold relation at LDL cholesterol less than 125 mg/dl, the combined data from epidemiological, angiographic<sup>55,56,57,58</sup> and other clinical trials support an LDL-cholesterol goal of <100 mg/dl for secondary prevention

**Evidence statements:** Secondary prevention trials demonstrate that reduction of LDL-cholesterol levels significantly reduces risk for recurrent major coronary events in persons with established CHD (A1). Evidence from endpoint trials with cholesterol-lowering drugs, angiographic trials, and epidemiological studies indicates that maximal CHD reduction occurs when LDL cholesterol is <100 mg/dl (A2, B1, C1).

**Recommendation:** Persons with established CHD should receive intensive LDL-lowering therapy. The goal of therapy in persons with established CHD should be LDL cholesterol <100 mg/dl.

**Evidence statement:** Persons with established CHD who have a baseline LDL cholesterol  $\geq$ 130 mg/dl receive benefit from institution of LDL-cholesterol lowering drugs (A1).

**Recommendation:** Persons with established CHD who have a baseline LDL cholesterol  $\geq$ 130 mg/dl should be started on a cholesterol-lowering drug simultaneously with therapeutic lifestyle changes and control of nonlipid risk factors (therapeutic lifestyle changes alone are unlikely to achieve the LDL-cholesterol goal of <100 mg/dl).

**Evidence statements:** Persons with established CHD who have a baseline LDL cholesterol of 100–129 mg/dl likely will benefit from reducing LDL cholesterol to <100 mg/dl (A2, B2, C1). These persons also appear to benefit from therapy that modifies atherogenic dyslipidemia (A2, B2).

**Recommendation:** Several options should be considered for treatment of CHD patients with baseline LDL-cholesterol levels of 100–129 mg/dl.

These include use of a cholesterol-lowering drug, maximization of therapeutic lifestyle changes, use of a drug to modify atherogenic dyslipidemia, and intensified control of nonlipid risk factors.

### Total mortality considerations and therapeutic safety

Beyond the striking reduction in CHD rates accompanying lowering of LDL cholesterol lay the question of whether cholesterol-lowering therapy will actually extend the life span. Five large long-term cholesterol-lowering trials using statins, as well as 11 smaller trials of 2–4 years duration, were published between 1993 and 1999.<sup>59</sup> In these trials, which encompass more than 17,000 statin treated persons followed for an average of 5 years, statin drugs have consistently produced reductions of 18 percent or more in serum cholesterol levels, and have been remarkably free of adverse effects. Two of the large secondary prevention trials, 4S and LIPID, demonstrated significant reductions in mortality by themselves, and several others showed clear trends in the same direction. Meta-analysis of these trials shows an overall 29 percent reduction in CHD mortality ( $p < 0.001$ ) and an 11

percent reduction in non-CHD mortality ( $p=0.06$ ). All-cause mortality was reduced by 22 percent ( $p<0.001$ ). Finally, a global meta-analysis reported by Gordon<sup>60</sup> incorporating 40 trials using statins, fibrates, sequestrants (or partial ileal bypass surgery), nicotinic acid, and/or diet to lower cholesterol now shows a 12 percent reduction in all-cause mortality ( $p<0.001$ ).

Beyond the recent clinical trials showing a reduction in total mortality from LDL-lowering therapy, questions remain about short-term and long-term safety of specific LDL-lowering modalities. The dispute about the safety of lowering of LDL per se has been resolved, at least for the short term; net benefits in high-risk persons exceed any adverse effects. The issue of long-term safety of LDL-lowering drugs cannot be resolved by short-term clinical trials. There is always the possibility that chronic administration of drugs will lead to unanticipated side effects. There is no evidence that currently used cholesterol-lowering drugs promote development of cancer or induce subtle neurological diseases.

**Evidence statements:** Overall Benefit of Cholesterol Lowering on Mortality. LDL-lowering therapy reduces total mortality, i.e., extends life, by decreasing CHD mortality (A1, B1). This therapeutic benefit was unclear in earlier trials using interventions with limited cholesterol lowering (10 percent), some of which showed adverse non-CHD effects. However, in trials using statins, in which cholesterol levels were reduced by 20 percent and non-CHD mortality was not increased, the reduction in mortality is incontrovertible.

**Evidence statements:** Benefit of Cholesterol Lowering on Mortality in Secondary Prevention. The benefits of cholesterol lowering on longevity are particularly clear in CHD patients and other high-risk populations due to their high short-term mortality rates when left untreated and to the high proportion of those deaths caused by CHD (A1, B1). In persons with established CHD, a reduction in CHD deaths by effective cholesterol-lowering therapy more than outweighs any side effects of drug therapy.

## 8.2 NCEP Report<sup>61</sup>

### Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines

The Adult Treatment Panel III (ATP III) of the National Cholesterol Education Program issued an evidence-based set of guidelines on cholesterol management in 2001. Since the publication of ATP III, 5 major clinical trials of statin therapy with clinical end points have been published. These trials addressed issues that were not examined in previous clinical trials of cholesterol-lowering therapy. The present document reviews the results of these recent trials and assesses their implications for cholesterol management.



**Rationale for Recommended Low LDL-C Goal (<100 mg/dl)**

ATP III set the goal for LDL-C lowering in high-risk patients to be <100 mg/dl. This goal is consistent with the observed log-linear relationship between LDL-C levels and CHD risk observed in epidemiological data.<sup>62,63,64</sup> It was as low as could be supported by clinical-trial evidence at the time of ATP III release. It also was a goal that could be achieved through LDL-C lowering in a sizable proportion of high-risk patients by standard doses of drugs used in clinical trials. The latter point is important. Doses of statins used in most secondary prevention trials will achieve an LDL-C level <100 mg/dl in little more than half of high-risk patients.<sup>65,66,67,68</sup> To attain an LDL-C <100 mg/dl in the remaining patients, either the statin dose must be increased or a second LDL-lowering drug must be added to therapy. Thus, in ATP III, the LDL-C goal of <100 mg/dl was considered to be not only the limit of efficacy supported by available clinical trial data but also the practical limit that could be achieved in most high-risk patients with standard therapy as informed by clinical trials.

**On-Treatment LDL-C <100 mg/dl**

ATP III did not recommend further LDL-lowering therapy for this group. A log-linear relationship between LDL-C level and CHD risk implies that further reduction in risk could be achieved by still more LDL lowering. HPS results are consistent with this possibility, and so are those of PROVE IT, but these results cannot be considered definitive. Several clinical trials are currently underway<sup>69</sup> in which standard-dose and high-dose statin therapy is being compared. Moreover, to achieve the LDL-C goal of <100 mg/dl, many patients may already have been treated with either high doses of statins or combined drug therapy. In such patients, achieving a yet lower LDL goal (eg, <70 mg/dl) will not be a practical option. For those patients who attain an LDL-C <100 mg/dl on standard doses of statins, physicians can consider intensifying LDL-C reduction. Intensified therapy might be reserved for those patients deemed to be at very high risk. PROVE IT reported 2-year benefit from intensified LDL lowering in patients with acute coronary syndromes, and it will be important to confirm these results through several other ongoing clinical trials of similar design before making global recommendations for high-risk patients with on-treatment LDL-C <100 mg/dl.

**Patients with Acute Coronary Syndromes**

These patients are at very high risk for suffering recurrent coronary events in the near term. The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) trial previously suggested that intensive LDL-lowering therapy would reduce risk for recurrent cardiovascular events in the first 18 months after acute coronary syndromes. PROVE IT greatly strengthens the evidence for benefit of intensive LDL lowering in the first 2 years after acute coronary syndromes. For this reason, intensive therapy should be considered for all patients admitted to the hospital or acute coronary syndromes. A strong case is made by PROVE IT for achieving the optional LDL-C goal of <70 mg/dl. Choice of drug and dosage should be guided in part by measurement of LDL-C within 24 hours of admission to the hospital. Modification of therapy can be made at follow-up if necessary to achieve the desired LDL-C level. If the baseline in-hospital LDL-C is relatively low, even an LDL-

C level of <70 mg/dl may be achieved by a standard dose of statin. If the baseline LDL-C level is higher, a high dose of statin or the combination of a standard dose of statin with ezetimibe, bile acid sequestrant, or nicotinic acid may be required. In choice of therapy, consideration should be given to safety of the regimen for the individual patient as well as to efficacy of treatment.

### **Recommendations for Modifications to Footnote the ATP III Treatment Algorithm for LDL-C**

Therapeutic lifestyle changes (TLC) remain an essential modality in clinical management. TLC has the potential to reduce cardiovascular risk through several mechanisms beyond LDL lowering.

In high-risk persons, the recommended LDL-C goal is <100 mg/dl.

- LDL-C goal of <70 mg/dl is a therapeutic option on the basis of available clinical trial evidence, especially for patients at very high risk.
- If LDL-C is  $\geq 100$  mg/dl, an LDL-lowering drug is indicated simultaneously with lifestyle changes.
- If baseline LDL-C is <100 mg/dl, institution of an LDL-lowering drug to achieve an LDL-C level <70 mg/dl is a therapeutic option on the basis of available clinical trial evidence.
- If a high-risk person has high triglycerides or low HDL-C, consideration can be given to combining a fibrate or nicotinic acid with an LDL-lowering drug. When triglycerides are  $\geq 200$  mg/dl, non-HDL-C is a secondary target of therapy, with a goal 30 mg/dl higher than the identified LDL-C goal.

For moderately high-risk persons (2+ risk factors and 10-year risk 10% to 20%), the recommended LDL-C goal is <130 mg/dl; an LDL-C goal <100 mg/dl is a therapeutic option on the basis of available clinical trial evidence. When LDL-C level is 100 to 129 mg/dl, at baseline or on lifestyle therapy, initiation of an LDL-lowering drug to achieve an LDL-C level <100 mg/dl is a therapeutic option on the basis of available clinical trial evidence.

Any person at high risk or moderately high risk who has lifestyle-related risk factors (e.g. obesity, physical inactivity, elevated triglyceride, low HDL-C, or metabolic syndrome) is a candidate for TLC to modify these risk factors regardless of LDL-C level.

When LDL-lowering drug therapy is employed in high-risk or moderately high-risk persons, it is advised that intensity of therapy be sufficient to achieve at least a 30% to 40% reduction in LDL-C levels.

For people in lower-risk categories, recent clinical trials do not modify the goals and cut points of therapy.



### 8.3 Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Update: Adjustments and Options<sup>70</sup>

A review of statin trials shows that when doses of statins achieve an LDL cholesterol reduction of 30% to 40%, the best results are obtained. When a lesser LDL cholesterol reduction is obtained, significant differences between intervention and control groups are not seen.

Statin doses required to attain approximate 30%–40% low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) reduction

Drug*	Dose (mg/day)	LDL-C Reduction (%) <sup>†</sup>
Atorvastatin	10	35–40
Lovastatin <sup>‡</sup>	40	30–35
Pravastatin	40	30–35
Simvastatin	20–40	35–42
Fluvastatin	40–80	25–35
Rosuvastatin	5–10	35–45

statin = 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor.

\* Time of administration less important for atorvastatin and rosuvastatin because of their longer half-lives. Other statins should be taken at night.

† Amount of LDL-C reduction varies depending on whether patients have high cholesterol only, combined high cholesterol and high triglycerides, or high triglycerides only. We used package inserts to come up with these average estimates of the ranges of benefit for these doses.

‡ Take with food.

### 8.4 Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (European Guidelines on) Cardiovascular Disease Prevention - Risk Assessment and Management<sup>71</sup>

#### Plasma Lipids

In general, total plasma cholesterol should be below 5 mmol/l (190mg/dl) and LDL cholesterol should be below 3 mmol/l (115mg/dl). For patients with clinically established CVD and patients with diabetes the treatment goals should be lower: total plasma cholesterol <4.5 mmol/l (175 mg/dl) and LDL cholesterol <2.5mmol/l (100mg/dl).

No specific treatment goals are defined for HDL cholesterol and triglycerides, but concentrations of HDL cholesterol and triglycerides are used as markers of increased risk. HDL cholesterol < 1mmol/l (<40 mg/dl) in men and <1.2 mmol/l (46mg/dl) in women, and similarly fasting triglycerides > 1,7 mmol (150mg/dl) serve as markers of increased cardiovascular risk.

Asymptomatic people at high multifactorial risk of developing cardiovascular disease, whose untreated values of total and LDL cholesterol are already close to 5 and 3 mmol/l respectively, seem to benefit from further reduction of total plasma cholesterol < 4.5 mmol/l (175 mg/dl) and LDL cholesterol < 2,5mmol/l (100mg/dl), with moderate doses of lipid lowering drugs. However, these lower values are not goals of therapy for patients with higher untreated values because high dose therapy, the merits of which have not yet been documented, would be needed to reach such lower goals.

## 9 Referenzen

- <sup>1</sup> Cannon C P. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes, *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- <sup>2</sup> Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes the MIRACL study a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
- <sup>3</sup> Health Technology assessment 1999; Vol 3 Nr.19 NHS R&D HTA Programme. What role for statins? A review and economic model
- <sup>4</sup> U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute NIH Publication No. 01-3305 May 2001
- <sup>5</sup> Finnish Medical Society Duodecim. Treatment of hyperlipidaemia: aims and selection. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [CD-ROM]. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publications Ltd.; 2004 Sep
- <sup>6</sup> Lipid Management Guidelines – 2001, *MJA* Vol 175 5 November 200, [www.heartfoundation.com.au](http://www.heartfoundation.com.au)
- <sup>7</sup> U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute NIH Publication No. 01-3305 May 2001
- <sup>8</sup> De Backer, G, Ambrosioni, E, Borch-Johnson, K, Brotons, C, Cifkova, R, Dallongeville, J, Ebrahim, S, Faergeman, O, Graham, I, Mancina, G, Manger Cats, V, Orth-Gomer, K, Perk, J, Pyörälä, K, Rodicio, JL, Sans, S, Sansoy, V, Sechtem, U, Silber, S, Thomson, T, Wood, D. 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. Heart J.* 2003; 24: 1601-1610 (<http://www.escardio.org>) *New European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 10 (Suppl 1): S1-S78 : 2003
- <sup>9</sup> Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). Erstellungsdatum: 22. Juni 1998, Letzte Überarbeitung: 18. März 2003, Überprüfung geplant: Anfang 2006 AWMF-Leitlinien-Register Nr.019/001
- <sup>10</sup> Gohlke H, Kubler W, Mathes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan DB, Sauer G (2002) Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Gefässerkrankungen und Diabetes. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung. Bearbeitet im Auftrag der Kommission Klinische Kardiologie durch die Projektgruppe Prävention. *Z Kardiol* 91 Suppl 2:61-2.
- <sup>11</sup> Second Joint Task Force of European and other Societies (1998) Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 19:1434-503.
- <sup>12</sup> Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2001) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 285:2486-97.
- <sup>13</sup> Smith SC, Jr., Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA (2001) AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 104:1577-9.
- <sup>14</sup> Eisenberg DA. Cholesterol lowering in the management of coronary artery disease: the clinical implications of recent trials. *Am J Med.* 1998;104(2A):2S-5S.
- <sup>15</sup> The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia and Prevention of Atherogenesis 2002 Amended Version, AACE Lipid Guidelines, *Endocr Pract.* 2000;6(No.2):162-213

- <sup>16</sup> C.W. Hamm Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Z Kardiol 93:72–90 (2004) DOI 10.1007/s00392-004-1064-2, [http://www.dgk.org/leitlinien/LL\\_Akutes\\_Koronarsyndrom.pdf](http://www.dgk.org/leitlinien/LL_Akutes_Koronarsyndrom.pdf)
- <sup>17</sup> Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Lamgenbrink L, White HD (1999) Troponin concentrations for risk stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. Lancet 354: 1757–1762
- <sup>18</sup> Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Gardner L, Cavallini C, Galvani M, Ottani F, White HD, Armstrong PW, Ohman EM, Pieper KS, Califf RM, Topol EJ (2002) The prognostic value of creatine kinase elevations extends across the whole spectrum of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 39:22–29
- <sup>19</sup> Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J, Hamm CW, Jørgensen PJ, Peheim E, Ljungdahl L, Löfdahl P (1991) S-Troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of Creatine kinase isoenzyme MB. Clin Chem 37/8:1405–1411
- <sup>20</sup> Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R et al (2000) It's time for a change to troponin standard. Circulation 102:1216–1220
- <sup>21</sup> The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee (2000) Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 21:1502–1513
- <sup>22</sup> Christopher P. Cannon, M.D., Eugene Braunwald, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S., Daniel J. Rader, M.D., Jean L. Rouleau, M.D., Rene Belder, M.D., Steven V. Joyal, M.D., Karen A. Hill, B.A., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., and Allan M. Skene, Ph.D., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators\* Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes, N Engl J Med 2004;350:1495-504.
- <sup>23</sup> Cannon C.P. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes, N Engl J Med 2004;350:1495-504
- <sup>24</sup> Correspondence, N Engl J Med 2004; 51;714-717
- <sup>25</sup> Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes the MIRACL study a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711-1718.
- <sup>26</sup> [http://www.iqwig.de/media/publikationen/files/SiV\\_10\\_050815.pdf](http://www.iqwig.de/media/publikationen/files/SiV_10_050815.pdf) Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin Stand: 15. August 2005
- <sup>27</sup> **Einschlusskriterien:** E1. **Patienten:** Erwachsene mit akutem Koronarsyndrom (ST-Hebungsinfarkt, Nicht-ST-Hebungsinfarkt, instabile Angina pectoris); Studieneinschluss im Rahmen eines Akutereignisses (innerhalb von 7 Tagen oder während des jeweiligen Krankenhaus-Aufenthaltes). Studien, in denen neben Patienten mit akutem Koronarsyndrom auch andere Patienten untersucht wurden, gingen nur dann in die Bewertung ein, wenn prädefinierte Subgruppenanalysen für Patienten mit akutem Koronarsyndrom vorlagen. E2. **Intervention:** Therapie mit einem Statin in einer in Deutschland zugelassenen Dosierung. E3. **Vergleichsbehandlung:** Placebo oder ein anderes Statin in einer in Deutschland zugelassenen Dosierung. E4. **Zusätzliche lipidsenkende Therapie:** Studien, in deren Verlauf je nach Höhe der Cholesterinwerte eine zusätzliche lipidsenkende Behandlung möglich war, wurden in die Bewertung eingeschlossen. Studien, in denen a priori eine kombinierte lipidsenkende Therapie die Intervention oder Kontrollbehandlung darstellte (z.B. Kombinationsbehandlung aus Statin und Fibrat), wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen. E5. **Endpunkte:** Gesamtsterblichkeit, koronar bedingte Morbidität und Mortalität. Studien, die nicht primär dazu angelegt waren, einen dieser Endpunkte zu untersuchen, wurden ergänzend hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle dargestellt, sofern in diesen Studien ausschließlich Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht wurden. E6. **Studiendesign:** Doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT). E7. **Laufzeit:** > 4 Wochen (zur Darstellung der Effekte im Rahmen der Akutbehandlung). E8. **Sprache:** Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache.
- <sup>28</sup> **Ausschlusskriterien:** A1. Studien bei Patienten nach Herztransplantation. A2. Keine Volltext-Publikation verfügbar.

<sup>29</sup> **Endpunkte:** Gesamtsterblichkeit, koronar bedingte Morbidität und Mortalität. Studien, die nicht primär dazu angelegt waren, einen dieser Endpunkte zu untersuchen, wurden ergänzend hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle dargestellt, sofern in diesen Studien ausschließlich Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht wurden.

<sup>30</sup> de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-1316.

<sup>31</sup> Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes the MIRACL study a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.

<sup>32</sup> Thompson PL, Meredith I, Amerena J, et al. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* 2004; 148: e2.

<sup>33</sup> Cannon CP, Braunwald MD, McCabe CH, et al. Intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504

<sup>34</sup> **Einschlusskriterien:** E1. **Patienten:** Erwachsene mit stabiler koronarer Herzkrankheit (wie in der jeweiligen Studie definiert), mit oder ohne Zustand nach Myokardinfarkt; Studieneinschluss nicht im Rahmen eines akuten kardialen Ereignisses. Studien, in denen neben Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit auch andere Patienten untersucht wurden, gingen nur dann in die Bewertung ein, wenn prädefinierte Subgruppenanalysen für Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit vorlagen. E2. **Intervention:** Therapie mit einem Statin in einer in Deutschland zugelassenen Dosierung. E3. **Vergleichsbehandlung:** Placebo oder ein anderes Statin in einer in Deutschland zugelassenen Dosierung. E4. **Zusätzliche lipidsenkende Therapie:** Studien, in deren Verlauf je nach Höhe der Cholesterinwerte eine zusätzliche lipidsenkende Behandlung möglich war, wurden in die Bewertung eingeschlossen. Studien, in denen a priori eine kombinierte lipidsenkende Therapie die Intervention oder Kontrollbehandlung darstellte (z.B. Kombinationsbehandlung aus Statin und Fibrat), wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen. E5. **Endpunkte:** Gesamtsterblichkeit, koronar bedingte Morbidität und Mortalität. Studien, die nicht primär dazu angelegt waren, einen dieser Endpunkte zu untersuchen, wurden ergänzend hinsichtlich der aufgetretenen Todesfälle dargestellt, sofern in diesen Studien ausschließlich Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit untersucht wurden. E6. **Studiendesign:** Doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie (RCT). E7. **Laufzeit:** > 1 Jahr. E8. **Sprache:** Veröffentlichung in deutscher oder englischer Sprache.

<sup>35</sup> **Ausschlusskriterien:** A1. Studien bei Patienten nach Herztransplantation. A2. Keine Volltext-Publikation verfügbar.

<sup>36</sup> Jayne E Edwards and R Andrew Moore, Statins in hypercholesterolaemia: A dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials *BMC Family Practice* 2003, 4:18  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2296/4/18>

<sup>37</sup> Kong SX et al.: Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in the treatment of patients with hypercholesterolemia: A meta-analysis of clinical trials. *Clin Ther* 1997, 19:778-97.

<sup>38</sup> Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH: Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997, 278(4):313-21

<sup>39</sup> . Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR: Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003, 326(7404):1423.

<sup>40</sup> Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-1278.

<sup>41</sup> U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute NIH Publication No. 01-3305 May 2001

<sup>42</sup> Type of Evidence

Category of Type of Evidence - Description of Type of Evidence

A Major randomized controlled clinical trials (RCTs)

B Smaller RCTs and meta-analyses of other clinical trials

C Observational and metabolic studies

D Clinical experience

Strength of Evidence

1 Very strong evidence

2 Moderately strong evidence

3 Strong trend

<sup>43</sup> National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. NIH Pub. No. 93-3095. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1993;180 pages.

<sup>44</sup> National Cholesterol Education Program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1333-445.

<sup>45</sup> Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT Research Group. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.

<sup>46</sup> Law MR. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 1999;(suppl S):S3-S8.

<sup>47</sup> Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367-72.

<sup>48</sup> Holme I. Relationship between total mortality and cholesterol reduction as found by meta-regression analysis of randomized cholesterol-lowering trials. *Control Clin Trials* 1996;17:13-22.

<sup>49</sup> Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367-72.

<sup>50</sup> Law MR. Lowering heart disease risk with cholesterol reduction: evidence from observational studies and clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 1999;(suppl S):S3-S8.

<sup>51</sup> Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy [Editorial]. *Circulation* 1998;97:1436-9.

<sup>52</sup> Sacks FM, Moyé LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, Pfeffer MA, Braunwald E. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998;97:1446-52.

<sup>53</sup> Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, Wilhelmsen L, Hagfelt T, Thorgeirsson G, Pyörälä K, Miettinen T, Christophersen B, Tobert JA, Musliner TA, Cook TJ, for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97:1453-60.

<sup>54</sup> Gotto AM Jr, Grundy SM. 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;99:1-7.

<sup>55</sup> Brown BG, Zhao XQ. Lipid therapy to stabilize the vulnerable atherosclerotic plaque: new insights into the prevention of cardiovascular events. In: Grundy SM, ed. Cholesterol-lowering therapy: evaluation of clinical trial evidence. New York: Marcel Dekker, Inc., 2000:249-72.

<sup>56</sup> Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, DeBoer LWV, Mahrer PR, Masteller MJ, Vilas LI, and the MARS Research Group. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993;119:969-76.

<sup>57</sup> Brown BG, Bardsley J, Poulin D, Hillger LA, Dowdy A, Maher VMG, Zhao X-Q, Albers JJ, Knopp RH. Moderate dose, three-drug therapy with niacin, lovastatin, and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol <100 mg/dL in patients with hyperlipidemia and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;80:111-5.

<sup>58</sup> Kroon AA, Aengevaeren WRM, van der WT, Uijen GJH, Reiber JHC, Brusckhe AVG, Stalenhoef AF. LDLApheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS): effect of aggressive versus



conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1826-35.

<sup>59</sup> Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.

Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.

Pitt B, Mancini GBJ, Ellis SG, Rosman HS, Park J-S, McGovern ME, for the PLAC I Investigators. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1133-9.

Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153-62.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun C-C, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.

MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994;344:633-8.

Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park J-S, Salonen JT. 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;92:1758-64.

Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW, McGovern ME, Furberg CD. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995;75:455-9.

Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS, Descovich G, Ricci G, Rubba P, Mancini M, Gallus G, Bianchi G, D'Alo G, Ventura A. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic Mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996;101:627-34.

Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunninghake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA, Young B, for the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994;90:1679-87

<sup>60</sup> Gordon DJ. Cholesterol lowering reduces mortality: the statins. In: Grundy SM, ed. Cholesterol-lowering therapy: evaluation of clinical trial evidence. New York: Marcel Dekker Inc., 2000:299-311.

<sup>61</sup> Grundy, SM, Cleeman, JI, Bairley Merz, CN, Brewer, HB, Clark, LT, Hunninghake DB, Pasternak, RC, Smith Jr, SC, Stone, NJ; for the Coordinating Committee of the National Education Program. Implications of recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239

<sup>62</sup> Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308:367-372.

<sup>63</sup> Law MR, Wald NJ. An ecological study of serum cholesterol and ischaemic heart disease between 1950 and 1990. *Eur J Clin Nutr*. 1994; 48:305-325.

<sup>64</sup> Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423.

- 
- <sup>65</sup> Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7–22.
- <sup>66</sup> Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
- <sup>67</sup> Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–1009.
- <sup>68</sup> 28. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–1357.
- <sup>69</sup> Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C; TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol*. 2004;93:154–158.
- <sup>70</sup> *Am J Cardiol* 2005;96[suppl]:53E–59E)
- <sup>71</sup> De Backer, G, Ambrosioni, E, Borch-Johnson, K, Brotons, C, Cifkova, R, Dallongeville, J, Ebrahim, S, Faergeman, O, Graham, I, Mancia, G, Manger Cats, V, Orth-Gomer, K, Perk, J, Pyörälä, K, Rodicio, JL, Sans, S, Sansoy, V, Sechtem, U, Silber, S, Thomson, T, Wood, D. 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. Heart J*. 2003; 24: 1601-1610 (<http://www.escardio.org>) *New European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 10 (Suppl 1): S1-S78 : 2003