

Evidenzbasiertes Informationszentrum für ÄrztInnen



# Können Statine atherosklerotische Plaque in der Arteria carotis günstig beeinflussen?

Dr.in Jana Meixner, Dr.in Anna Glechner

http://www.ebminfo.at/statine\_carotisplaque

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Meixner J, Glechner A, Können Statine atherosklerotische Plaque in der Arteria carotis günstig beeinflussen? EbM Ärzteinformationszentrum; April 2019. Available from: http://www.ebminfo.at/statine\_carotisplaque





# **Anfrage / PIKO-Frage**

Kann die Therapie mit Statinen atherosklerotische Plaque in der Arteria carotis im Sinne einer Verringerung der Intima-Media-Dicke positiv beeinflussen?

# **Ergebnisse**

#### Studien

Eine methodisch gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 fasste 21 randomisiert kontrollierte Studien mit 6 317 PatientInnen zusammen, die den Effekt von Statinen auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis untersuchten (1). Die PatientInnen in den Studien hatten als Haupterkrankung entweder Atherosklerose der Carotis, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie oder Diabetes melllitus. In allen Studien wurde die Statin-Therapie mit Placebo bzw. keiner Statin-Therapie verglichen.

#### Resultate

In einem Beobachtungszeitraum zwischen einem halben und vier Jahren verringerte sich unter Therapie mit Statinen die Intima-Media-Dicke um durchschnittlich 0,03 mm, was einen geringen, aber statistisch signifikanten Effekt bedeutet (WMD [weighted mean difference]: -0,03; 95% KI [Konfidenzintervall]: -0,05 bis -0,01). Das zeigte eine Meta-Analyse der 21 Studien mit 6 317 PatientInnen.

Subgruppenanalysen zeigten, dass eine Statin-Therapie im Sinne einer Sekundärprävention nach kardiovaskulären Events im Vergleich zur Kontrollgruppe die Intima- Media-Dicke um 0,05 mm verringert (WMD: -0,045; 95% KI: -0,046 bis -0,043). Studien, die den Einsatz von Statinen in der Primärprävention untersuchten, zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (WMD: -0,004; 95% KI: -0,013 bis 0,006).

#### Stärke der Evidenz



2 von 3 = moderat

Statine können – zumindest in der Sekundärprävention – die Intima-Media-Dicke statistisch signifikant verringern. Aufgrund der hohen Heterogenität der verfügbaren Studien haben wir die Verlässlichkeit dieser Daten als moderat eingestuft. Die AutorInnen fanden keine Ursache für die hohe Heterogenität. Es ist möglich, dass zukünftige Untersuchungen zu abweichenden Ergebnissen kommen könnten.

Tabelle 1: Können Statine atherosklerotische Plaque in der Arteria carotis günstig beeinflussen?

	Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte		Chimbo don Fridano
			Statine	Placebo/UC	Differenz (95% KI)	Mit Statinen (95% KI)	Stärke der Evidenz
Intima-Media-Dicke							
21	RCTs (1)	gering	3 404	2 913	WMD - 0,03 mm (-0,05 bis -0,01)	Statine verringerten die Intima-Media-Dicke um durchschnittlich 0,03 mm.	

Abkürzungen: UC = usual care, WMD = weighted mean difference (gewichtete mittlere Differenz), RCT = randomisiert kontrollierte Studien, KI = Konfidenzintervall

hoch	Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.
moderat	Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.
niedrig	Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.
insuffizient	Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

### Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Library und UpToDate. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH-System (Medical Subject Headings) der National Library of Medicine ableiten. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten passende Publikationen, die in der Vorab-Suche identifiziert wurden. Die Suche erfasste alle Studien bis 4. März 2019. Dies ist ein Rapid Review, der die beste Evidenz zusammenfasst, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/MethodenManual.pdf. Tabelle 1 wurde mit GRADEpro GDT erstellt: https://gradepro.org/

# Resultate

#### Studien

Bei unserer Literaturrecherche fanden wir eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013, die methodisch sehr gut durchgeführt ist und den Effekt von Statinen auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis untersucht (1). Als eine der wenigen Übersichtsarbeiten berücksichtigt sie ausschließlich RCTs (randomisiert kontrollierte Studien), die eine Therapie mit Statinen mit Placebo bzw. einer anderen oder keiner Therapie vergleichen. Studien, die verschiedene Statine oder unterschiedliche Dosierungen miteinander vergleichen, waren ausgeschlossen.

Die AutorInnen der Arbeit errechneten eine Meta-Analyse von 21 randomisiertn kontrollierten Studien mit insgesamt 6 317 PatientInnen. 3 404 davon erhielten Statine, 2 913 ein Placebo oder eine andere Therapie. Untersucht wurde dabei je nach Studie die Intima-Media-Dicke von PatientInnen mit symptomatischer und asymptomatischer Carotisstenose, koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Hypercholesterinämie, Hypertonie und Diabetes mellitus. Die ProbandInnen waren zwischen 51 und 71 Jahre alt, mit Ausnahme einer Studie, bei der das Alter durchschnittlich 13 Jahre betrug und die ProbandInnen familiäre Hypercholesterinämie ohne vorherige kardiovaskuläre Ereignisse hatten.

Insgesamt sieben verschiedene Statine wurden untersucht und die Intima-Media-Dicke wurde in allen Studien durch B-Mode-Sonographie ermittelt. Die Follow-up-Periode betrug zwischen einem halben und vier Jahre.

#### Intima-Media-Dicke

Alle 21 Studien untersuchten die Auswirkungen der Statin-Therapie auf die Intima-Media-Dicke (*intima-media thickness*; IMT) der Arteria carotis communis im Vergleich zu Placebo bzw. einer anderen oder keiner Therapie (1).

Durch Statine verringerte sich die IMT um 0,03 mm (WMD [weighted mean difference]: -0,03; 95% KI [Konfidenzintervall]: -0,05, -0,01), ausgehend von einer durchschnittlichen IMT von 0,50 bis 1,53 mm zu Beginn der Studien. Dieser Effekt ist gering, aber statistisch signifikant. Die Heterogenität der eingeschlossenen Studien war hoch (I² 95,7%). Als mögliche Ursache dieser Heterogenität untersuchte das AutorInnenteam die Verwendung unterschiedlicher Statine, die Qualität der Studien, unterschiedliche Beobachtungszeiträume oder Unterschiede in Alter oder Geschlechterverteilung. Sensitivitätsanalysen blieben allerdings erfolglos und die Ursache ungeklärt.

Eine Subgruppenanalyse des AutorInnenteams zeigte eine statistisch signifikante Verringerung der Intima-Media-Dicke, wenn Statine zur Sekundärprävention eingesetzt wurden (WMD: -0,05; 95% KI: -0,05, -0,04), wenn es also bereits ein kardiovaskuläres Ereignis oder einen Insult in der Anamnese gab. Keinen statistisch signifikanten Effekt hingegen hatten Statine in der Primärprävention, also bei bis dahin gesunden ProbandInnen (WMD: 0,00; 95% KI: -0,01, 0,01). Das könnte allerdings an der geringeren Ausgangsdicke der Intima-Media der weniger betroffenen ProbandInnen zu Studienbeginn liegen, wie die AutorInnen zu bedenken geben.

Der statistisch signifikante Benefit war außerdem erst nach einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren oder länger sichtbar (WMD: -0,04; 95% KI: -0,05, -0,04).

# Suchstrategien

Ovid Medline 04.03.2019

#	Searches	Results
1	exp Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/	37626
2	statin?.ti,ab.	39154
3	(Pravastatin or Atorvastatin or Rosuvastatin or Lovastatin or Simvastatin or Fluvastatin or Cerivastatin).ti,ab.	23380
4	((Hydroxymethylglutaryl or HMG) adj3 Inhibit*).ti,ab.	5197
5	1 or 2 or 3 or 4	60148
6	Carotid Stenosis/	14861
7	(carotid adj3 (plaque? or lesion? or atherosclero* or stenosis or volume or thickness)).ti,ab.	25006
8	Carotid Intima-Media Thickness/	4141
9	Plaque, Atherosclerotic/	7468
10	(plaque adj (volume or thickness or composition)).ti,ab.	2327
11	Carotid Artery Diseases/	21253
12	caroti?.ti,ab.	111530
13	(9 or 10) and (11 or 12)	2466
14	6 or 7 or 8 or 13	33416
15	5 and 14	1131
16	exp animals/ not humans/	4552221
17	15 not 16	1099
18	(english or german).lg.	25578558
19	17 and 18	1032
20	Systematic Review.pt.	102282

21	review.pt.	2484533
22	(medline or medlars or embase or pubmed or cochrane or (scisearch or psychinfo or psycinfo) or (psychlit or psyclit) or cinahl or ((hand adj2 search\$)) or (manual\$ adj2 search\$)) or (electronic database\$ or bibliographic database\$ or computeri?ed database\$ or online database\$) or (pooling or pooled or mantel haenszel) or (peto or dersimonian or der simonian or fixed effect)).tw,sh. or (retraction of publication or retracted publication).pt.	294847
23	21 and 22	145256
24	meta-analysis.pt. or meta-analysis.sh. or (meta-analys\$ or meta analys\$ or metaanalys\$).tw,sh. or (systematic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (systematic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 review\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,sh. or (methodologic\$ adj5 review\$).tw,sh. or (methodologic\$ adj5 overview\$).tw,sh. or (integrative research review\$ or research integration).tw.	270938
25	20 or 23 or 24	322389
26	19 and 25	67
27	randomized controlled trial.pt. or (random\$ or placebo\$ or single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$).ti,ab. or (retraction of publication or retracted publication).pt.	1232931
28	(animals not humans).sh. or ((comment or editorial or meta-analysis or practice-guideline or review or letter) not randomized controlled trial).pt. or ((random sampl\$ or random digit\$ or random effect\$ or random survey or random regression).ti,ab. not randomized controlled trial.pt.)	8572738
29	27 not 28	904933
30	19 and 29	255
31	26 or 30	321

#### Cochrane Library 04.03.2019

ID	Search	Hits
#1	[mh "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"]	3252
#2	statin*:ti,ab,kw	6578
#3	(Pravastatin or Atorvastatin or Rosuvastatin or Lovastatin or Simvastatin or Fluvastatin or Cerivastatin):ti,ab,kw	9664
#4	((Hydroxymethylglutaryl or HMG) NEAR/3 Inhibit*):ti,ab,kw	665
#5	(2-#4)	12975
#6	[mh ^"Carotid Stenosis"]	608
#7	(carotid NEAR/3 (plaque* or lesion* or atherosclero* or stenosis or volume or thickness)):ti,ab,kw	2712
#8	[mh ^"Carotid Intima-Media Thickness"]	234
#9	[mh ^"Plaque, Atherosclerotic"]	243
#10	(plaque NEXT (volume or thickness or composition)):ti,ab,kw	369
#11	[mh ^"Carotid Artery Diseases"]	454
#12	(carotis or carotid):ti,ab,kw	6347
#13	(#9 or #10) and (#11 and #12)	43
#14	#6 or #7 or #8 or #13	2716
#15	#5 and #14	424
#16	#15 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	2
#17	#15 in Trials	422
#18	conference abstract:pt or abstract:so	125812
#19	#17 not #18	372

Search	Results
(Carotid OR Carotis) AND (plaque* OR lesion* OR atherosclero* OR stenosis) AND	117
(statin* OR Pravastatin OR Atorvastatin OR Rosuvastatin OR Lovastatin OR	
Simvastatin OR Fluvastatin OR Cerivastatin)	
Filher Custometic Parism	22
Filter: Systematic Review	33

Pubmed Similar Articles (based on fist 100 linked references for each article) 04.03.2019

Search	Query			
#1	Search 28187866[uid] Sort by: PublicationDate			
#2	Similar articles for PubMed (Select 28187866)	111		
#3	Search 25984600[uid]	1		
#4	Similar articles for PubMed (Select 25984600)	109		
#5	Search 23872591[uid]	1		
#6	Similar articles for PubMed (Select 23872591)	101		
#7	Search 23486191[uid]	1		
#8	Similar articles for PubMed (Select 23486191)			
#9	Search 21920335[uid]			
#10	Similar articles for PubMed (Select 21920335)	204		
#11	Search 19837545[uid]			
#12	Similar articles for PubMed (Select 19837545)			
#13	Search 28187866 25984600 23872591 23486191 21920335 19837545   27206946 18378381 23917468 22094911 25022285 20004120   21920335 27106563 15537681 24632963 18294500 18395477   21812992 19837545 21812992 24953046 21920336 18178454	469		

18294500	16325036	27846344	19436663	19707015	19707015
25022285	18395477	17076985	23098891	16769916	21404893
26225936	12116743	22085343	23428922	17387131	14996776
26708287	19707015	19095139	25066602	16520721	25440329
26385210	24225306	19332196	22850442	29301785	15326073
20829705	26279159	19915217	21999752	19837545	23033969
29519676	21812992	21392609	20215710	17643572	20671652
23513240	20004120	26681752	20110750	21493792	21483158
26230478	21621210	22520249	22687786	24448227	24603217
19508991	23095240	17583186	22263674	19477353	18845807
15607096	28187866	19874992	22987572	15326073	17342417
18504755	22081003	24401214	18294500	23953780	18217152
23154753	23092412	25022285	17384434	27206946	15809368
20083072	20494361	25014686	16860175	21812992	24307429
27139458	25231921	22149320	18758125	21868017	25456755
21347225	11675906	26708287	18778179	28187866	19167589
25174559	26225936	29246960	20223367	12379573	26227186
25984600	25457298	26374297	24739590	27139458	18378381
22340823	11342996	19891279	23237107	25440329	21353104
27388482	18427279	16503317	18285559	19242355	22081003
23092412	15530920	26424461	15531001	11597936	19477353
27659880	22149320	20686417	17996658	26296806	15635110
23917468	19057091	23168285	18702965	23513240	16287954
19996759	25778850	23727083	17317371	22689416	20082923
24267226	22938176	27296705	19060425	26169389	19216014
23988640	22104509	18294500	22360820	25245415	21920335
23872591	27559556	28187866	15073451	19167589	18543304
29153360	26321081	11823672	21596364	23727083	15864233
26184618	16538204	21570685	18042475	20413364	20413736
27301946	20472815	23926117	20412373	18504755	15632893
26169389	19234732	29519676	19436657	22152282	24851051
25440329	16563156	22689416	18158079	20004120	16769916
23680156	28672747	23712600	21867445	23274145	15755765
27878405	23806255	25169177	19298496	25238168	17349882
15477398	28689200	23092412	21784377	23518842	21185503
27346264	27009446	25231921	15187217	22622962	25595417
27501903	18757056	17384434	22689416	19996759	16996864
27510300	24930383	8319334	17212997	22451449	16126025
23039660	25406150	21920335	21857142	15607096	23478121
25231921	17659159	20079494	22024507	22972364	21748474

29789903	19647921	17086362	18549851	25216871	15944423
28584227	17196453	17284700	22149320	18395477	24043299
27222044	12878241	20472815	17022864	21157106	15759815
20494361	24746439	25038074	20026779	11468198	25697576
22938176	21473671	11757504	17950795	26230478	19781407
20633846	14752126	19240310	15037821	20684825	15639694
12116743	20083072	26184618	12860216	23194180	20110022
26921743	20018430	27206946	25442436	26921743	12379573
25240112	26487187	25577723	20038840	21483158	15007110
19779001	27040362	29789903	18691996	14743850	16521637
26919134	22182402	24855368	23465343	26708287	19240310
26487187	16996864	27040362	21921413	16809559	11468198
25245415	20515970	16075823	24215985	22081003	19463127
15911695	21903856	17643572	17493418	17344325	21334223
22149320	29859356	12123399	21352079	16996864	15531001
25238168	27388482	28674084	21309005	19808612	22360820
21681073	23908061	29301785	17317370	28304220	24725763
23194180	10978050	27438317	21821963	16307708	20102893
24632041	18295103	16793562	23510018	22085316	10395630
25216871	20439548	25957119	18237592	19262209	17884359
23364965	24095632	1334821	19057091	18582631	15524059
27081016	27748179	27222044	18422395	21468749	16520721
27806835	17720303	19678716	21617330	26227186	17910519
28279371	29101839	21392600	25022285	20829705	11320358
28893252	29196884	20399059	15639697	23100286	22689416
24401214	27222044	22152282	19246334	18845807	19103535
29101839	23222935	12116743	22000422	19265025	21610204
27629481	21762362	24603217	21295363	19779001	19242355
23727083	21353222	16325036	22884641	19628194	18640465
24684829	18612920	7572686	18018771	22149320	11834348
22271319	28012444	16616026	16846551	11673345	14711190
26321081	25440329	16849903	21983163	15755765	20863951
22325089	15819300	24632041	25015912	28279371	22640692
28012444	18294500	23174368	17044319	25212234	22661189
26115069	26708287	15650343	24072337	12860867	19608026
25835438	27509867	28726431	16049594	14609606	24825642
20943669	17664116	19040554	15229392	12646340	14743850
27234919	24267226	10979113	28592434	20110022	15660024
27263078	25970700	24285582	20015203	16086932	20185012
26296806	19243779	27673306	22652672	21173733	23727083

27556726	29519676	23932901	24831484	18640465	23886915
18504754	22285349	29281604	18378607	24458957	12727577
16809559	26151753	27559556	24495792	20083072	15383187
28304220	25427642	28592751	24859779	24631510	16116054
17196453	27038725	22089718	22536884	23890516	17673219
12460866	26539697	7734010	21299902	19467659	12172771
27040362	20456733	25708866	20631478	21903964	12542120
22305836	25041986	25835438	25332285	15063428	19720956
21157106	19628937	24930383	25332284	11473066	15855581
23953780	16533939	15539964	25491403	24743431	16086932
18378381	16027250	20212073	19463128	22617341	16741040
28782187	23364965	25190674	25832289	25913664	21353222
21570685	27350264	16400397	19281982	21681073	24070911
29920350	18178454	18230960	22223239	23375613	29096833
26778524	24632041	28223407	29191850	21899843	18991814
28679524	26299982	16442935	23994569	22323895	20684825
22860130	30461633 <b>2</b> 3	3060426 224	153007 2783	8307 23100	286[uid]

#14	Search ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])	4552708
#15	Search (#13 NOT #14)	465
#16	Search (#15 AND ("english"[Language] OR "german"[Language]))	458
#17	Search (#16 AND systematic[sb])	31
#18	Search (#16 AND "therapy/narrow"[Filter])	217
#19	Search (#17 OR #18)	246

# Referenzen

- 1. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Atheroscler Thromb. 2013;20(1):108-21.
- 2. Brinjikji W, Lehman VT, Kallmes DF, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, et al. The effects of statin therapy on carotid plaque composition and volume: A systematic review and meta-analysis. J Neuroradiol. 2017;44(4):234-40.

#### Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärzteinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



#### **Disclaimer**

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärzteinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärzteinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.