ebminfo.at

Evidenzbasiertes Informationszentrum für ÄrztInnen

Rapid Review

Primärprävention: Statine bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren

erstellt von Dr.in Miriam Van den Nest, Dr.in Anna Glechner

http://www.ebminfo.at/primaerpraevention_statine_kardiovaskulaere_risikofaktoren

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:
Van den Nest M., Glechner A., Primärprävention: Statine bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren: Rapid Review. EbM Ärzteinformationszentrum; September 2018. Available from:
http://www.ebminfo.at/primaerpraevention_statine_kardiovaskulaere_risikofaktoren

EbM Ärzteinformationszentrum
Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie
Donau-Universität Krems

Cochrane Österreich

PIKO-Frage

Führt eine Statintherapie bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung zu einer geringeren Mortalität im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie?

Ergebnisse

Studien

Eine aktuelle methodisch gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeit (1) aus dem Jahr 2015 untersuchte Daten von 18 randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) mit insgesamt 71 249 Personen, die für unsere Fragestellung relevant waren (2-19). Die Teilnehmenden in den Studien hatten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Einige der Studien hatten mehrere Tausend TeilnehmerInnen, die Follow-up-Periode dauerte bis zu sechs Jahre. Die Qualität der Studien wurde als gut oder moderat eingeschätzt.

Resultate

- Eine Meta-Analyse von zehn Studien zeigte für Personen, die mit Statinen behandelt wurden, eine geringere kardiovaskuläre Mortalität als in der Kontrollgruppe (1,2 Prozent [397 von 32 112] versus 1,7 Prozent [550 von 32 123]; RR [Relatives Risiko]: 0,69; 95% KI [Konfidenzintervall]: 0,54–0,88) (1). Während zwei bis sechs Jahren müssen 233 Personen mit einer Statintherapie behandelt werden, um im Vergleich zur Kontrollgruppe einen Todesfall zu verhindern (Number needed to treat [NNT]).
- Eine Meta-Analyse von 15 Studien ergab eine geringere Gesamtmortalität für die Statintherapie im Vergleich zur Kontrolle (3,1 Prozent [1 089 von 35 967] versus 3,6 Prozent [1 262 von 35 164]; RR [Relatives Risiko]: 0,86; 95% KI [Konfidenzintervall]: 0,80–0,93, NNT: 250) (1).
- Bei der Rate an unerwünschten Ereignissen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Statin- und Kontrollgruppe (Tabelle 1): Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (RR: 0,95; 95% KI: 0,75–1,21), schwerwiegende Nebenwirkungen (RR: 0,94; 95% KI: 0,94–1,04), Krebserkrankungen (RR: 1,02; 95% KI: 0,90–1,16), tödliche Krebserkrankungen (RR: 0,85; 95% KI: 0,59–1,21), neu auftretender Diabetes mellitus (RR: 1,05; 95% KI: 0,91–1,20), Myalgie (RR: 0,96; 95% KI: 0,79–1,16), Myopathie (RR: 1,09; 95% KI: 0,48–2,47), Rhabdomyolyse (RR: 1,57; 95% KI: 0,41–5,99) oder Erhöhung der Leberenzyme (RR: 1,10; 95% KI: 0,90–1,35) (1).

Stärke der Evidenz

3 von 3 = hoch

Statine führen bei PatientInnen mit kardiovaskulärem Risiko zu einer geringeren kardiovaskulären Mortalität und zu einer geringeren Gesamtmortalität. Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, allgemeine und tödliche

Krebserkrankungen, Myalgie, Myopathie, Rhabdomyolyse oder Erhöhung der Leberenzyme. Die Stärke der Evidenz für die vorliegenden Ergebnisse ist hoch.

2 von 3 = moderat

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei der Anzahl der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse oder an neu aufgetretenem Diabetes mellitus. Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse ist die Evidenzstärke moderat.

Tabelle 1: Effektivität und Sicherheit von Statinen in der Primärprävention

Studien		Outcome	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte			Stärke der Evidenz
				Statintherapie	Kontrolle	Relativ (95% KI)	Statin vs. Kontrolle	mit Statinen (95% KI)	
Mortalität									
AHRQ Report (1)	10 RCTs (3, 6, 9, 10, 14-19)	kardiovaskulär	gering	397/32 112 (1,24 %)	550/32 123 (1,71 %)	**RR 0,69** (0,54–0,88)	**Vorteil Statintherapie**	**5 weniger pro 1 000 PatientInnen** (von 2 weniger bis 9 weniger)	●●●
	15 RCTs (2-5, 7-11, 14-19)	Gesamtmortalität		1 089/35 967 (3,07 %)	1 262/35 164 (3,60 %)	**RR 0,86** (0,80–0,93)		**5 weniger pro 1 000 PatientInnen** (von 3 weniger bis 7 weniger)	
Unerwünschte Ereignisse									
AHRQ Report (1)	7 RCTs (5, 6, 8, 9, 19-21)	schwerwiegend	gering	2 649/21 313 (12,43 %)	2 666/20 491 (13,01 %)	**RR 0,99** (0,94–1,04)	**kein statistisch signifikanter Unterschied**	**1 weniger pro 1 000 PatientInnen** (von 5 weniger bis 8 weniger)	●●●
	10 RCTs (4, 6, 7, 9, 12, 14-16, 18, 19)	Krebserkrankungen		1 181/27 759 (4,25 %)	1 774/27 795 (4,22 %)	**RR 1,02** (0,90–1,16)		**1 mehr pro 1 000 PatientInnen** (von 6 weniger bis 10 mehr)	
	5 RCTs (7, 9, 10, 15, 19)	tödliche Krebserkrankungen		211/20 454 (1,03 %)	239/20 415 (1,17 %)	**RR 0,85** (0,59–1,21)		**2 weniger pro 1 000 PatientInnen** (von 5 weniger bis 2 mehr)	
	8 RCTs (4, 5, 8, 9, 16, 18, 20, 21)	Myalgie		1 679/18 223 (9,21 %)	1 545/17 384 (8,89 %)	**RR 0,96** (0,79–1,16)		**4 weniger pro 1 000 PatientInnen** (von 19 weniger bis 14 mehr)	
	4 RCTs (9, 15, 19, 20)	Myopathie		12/16 690 (0,07 %)	11/16 655 (0,07 %)	**RR 1,09** (0,48–247)[a]		**0 weniger pro 1 000 PatientInnen** (von 0 weniger bis 1 mehr)	
	8 RCTs (5, 8, 9, 14, 15, 17, 19, 20)	Rhabdomyolyse		4/23 734 (0,02 %)	2/23 683 (0,01 %)	**RR 1,57** (0,41–5,99)[b]		**0 weniger pro 1000 PatientInnen** (von 0 weniger bis 0 mehr)	

Studien		Outcome	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte			Stärke der Evidenz
				Statintherapie	Kontrolle	Relativ (95% KI)	Statin vs. Kontrolle	mit Statinen (95% KI)	
	11 RCTs (4-6, 8-10, 14-16, 18, 20)	Erhöhung der Leberenzyme		200/22 833 (0,88 %)	179/22 103 (0,81 %)	**RR 1,10** (0,90–1,35)		**1 mehr pro 1 000 PatientInnen** (von 1 weniger bis 3 mehr)	
	9 RCTs (3, 8-10, 13, 14, 16, 19, 20)	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	1 512/16 982 (8,90 %)	1 568/16 607 (9,44 %)	**RR 0,95** (0,75–1,21)	**kein statistisch signifikanter Unterschied**	**5 weniger pro 1 000 PatientInnen** (von 24 weniger bis 20 mehr)	●●○
	6 RCTs (9, 14, 15, 17, 19, 22)	Diabetes mellitus		957/29 536 (3,24 %)	896/29 547 (3,03 %)	**RR 1,05** (0,91–1,20)		**2 mehr pro 1 000 PatientInnen** (von 3 weniger bis 6 mehr)	

KI=Konfidenzintervall, RCT=randomisiert-kontrollierte Studie, RR=Relatives Risiko

[a] Risiko-Differenz: 0,0001; 95% KI: –0,0005 bis 0,0006, [b] Risiko-Differenz: 0,0001; 95% KI: –0,0001 bis 0,0003

●●●	**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 26. Juli 2018. 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/Methoden-Manual.pdf**. Tabelle 1 wurde mit GRADEpro GDT erstellt: **https://gradepro.org/**

Resultate

Studien

Wir fanden insgesamt fünf systematische Übersichtsarbeiten, die untersuchten, ob Statine bei Personen mit kardiovaskulärem Risiko die Mortalität senken (1, 23-26). Die aktuellste ist ein methodisch gut durchgeführter Bericht der Agency for Healthcare Research and Quality [AHRQ] aus dem Jahr 2015 (1). In diesem Review wurden 18 randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) mit insgesamt 71 249 TeilnehmerInnen untersucht, die für unsere Fragestellung relevant sind (2-19). Siebzehn in die RCTs eingeschlossene Studien verglichen Statine mit Placebo (2-13, 15-19). In einer Studie erhielten die Statingruppe, und die Kontrollgruppe, die keinen Placebo bekam, eine Cholesterin-senkende Diät (14). Die Zahl der Teilnehmenden in den Studien lag im Mittel bei 919 Personen (Median; Range: 95 bis zu 17 802). Die mediane Follow-up Periode der Studien dauerte vier Jahre (1). Drei Studien wurden aufgrund positiver Ergebnisse für PatientInnen, die Statine erhielten, nach zwei bzw. drei Jahren abgebrochen, bei einer geplanten Studiendauer von vier bzw. fünf Jahren (7, 15, 17). Zehn Studien untersuchten die kardiovaskuläre Mortalität unter Statintherapie (3, 6, 9, 10, 14-19) 15 Studien die Gesamtmortalität (2-5, 7-11, 14-19). Siebzehn Studien berichteten über unerwünschte Ereignisse (2-6, 8-10, 12-14, 16-22).
Das Bias-Risiko der einzelnen Studien wurde nach den Richtlinien der United States Preventive Services Task Force (USPSTF) bewertet (27). Dabei wurden Kriterien wie Randomisierung, Allocation concealment, Confounding, Verblindung und Drop-Out berücksichtigt. Sechs Studien hatten ein geringes (6, 7, 15, 16, 18, 19) und zwölf Studien ein moderates Verzerrungsrisiko (2-5, 8-14, 17).

Population

Etwa 39 Prozent der Teilnehmenden waren Frauen (Median, Range: 15–69 %) (1). An drei RCTs nahmen ausschließlich Männer teil (2, 16, 18), an einem RCT nur Frauen (5). Das durchschnittliche Alter betrug 51 bis 66 Jahre. In zwölf Arbeiten waren die ProbandInnen 75 Jahre alt oder jünger (2, 3, 5, 7-9, 11-14, 16, 18), in vier Arbeiten höchstens 79 bis höchstens 82 Jahre alt (4, 6, 10, 17), in zwei Studien gab es kein Alterslimit; das

durchschnittliche Alter betrug hier 61 bis 66 Jahre (15, 19). An vier Studien nahmen auch Personen unter 40 Jahren teil (3, 4, 6, 13).

Die im Review berücksichtigten Studien untersuchten Personen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Betrachtet wurden nur Studien mit Personen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, außer der Anteil solcher PatientInnen in den Studien lag unter 10 Prozent (3, 16, 17). Die Einschlusskriterien für PatientInnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko variierten stark und umfassten: Dyslipidämie (5, 9, 13, 14, 16, 18), Early-onset zerebrovaskuläre Erkrankung (8, 10, 12), Diabetes mellitus (4, 7, 11), Bluthochdruck (2, 17), Aortenstenose (6), Mikroalbuminurie (3), nicht erhöhter LDL-Spiegel in Kombination mit einem erhöhten CRP (C-reaktives Protein) (15). In einer Studie hatten PatientInnen zumindest eine der folgenden Risikofaktoren: eine erhöhte Waist-to-hip-Ratio, einen niedrigen HDL[High-density Lipoprotein]-Spiegel, eine Dysglykämie, eine renale Dysfunktion und eine Familienanamnese von Early-onset KHK [koronare Herzkrankheit] (19).

Statintherapie

In den Studien wurden folgende Statine verabreicht: Pravastatin (3, 12, 14, 16, 18), Atorvastatin (5, 7, 11, 17), Rosuvastatin (6, 8, 15, 19), Lovastatin (9, 10), Simvastatin (13), Fluvastatin (2) und Cerivastatin bzw. Simvastatin (4). In 15 der Studien erhielten alle PatientInnen eine fixe Dosis, niedrig (2), moderat (3, 4, 7, 11, 12, 16-19) oder hoch (6, 8, 15) dosiert. In einer Studie erhielten PatientInnen entweder moderat oder hoch dosiertes Atorvastatin (10/20mg oder 40/80mg) (5), in einer anderen Studie niedrig oder moderat dosiertes Simvastatin (10 oder 40mg) (13). In drei Studien wurde die Dosierung an den LDL- oder Triglycerid-Spiegel angepasst (9, 10, 14).

Kardiovaskuläre Sterblichkeit

Zehn RCTs, die von den StudienautorInnen als qualitativ gut (6, 15, 16, 18, 19) oder moderat (3, 9, 10, 14, 17) eingestuft wurden, berichteten über die Sterblichkeit aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen. Insgesamt wurden die Daten von 64 235 TeilnehmerInnen analysiert. Die einzelnen Studien schlossen 184 bis 17 802 Personen ein und dauerten zwischen zwei und sechs Jahren (1). Eine Meta-Analyse der zehn Studien ergab eine geringere kardiovaskuläre Mortalität für Personen, die Statine erhielten, im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der Statingruppe verstarben 1,24 Prozent (397 von 32 112) der Personen aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, im Vergleich zu 1,71 Prozent (550 von 32 123) in der Kontrollgruppe (Relatives Risiko [RR]: 0,69 (95% KI: 0,54–0,88) (1). Das bedeutet, dass während zwei bis sechs Jahren 233 Personen mit einer Statintherapie behandelt werden müssen, um im Vergleich zur Kontrollgruppe einen Todesfall zu verhindern („Number needed to treat“, NTT). Die Studien zeigten größtenteils einen Vorteil der Statintherapie, der bei drei RCTs mit 24 579 TeilnehmerInnen statistisch signifikant war (6, 15, 18).

Es gab allerdings deutliche Unterschiede zwischen den Studien (statistische Heterogenität: $I^2 = 54$ %). So reichte die NNT in den acht Studien, die einen Vorteil der Statintherapie zeigten, von 8 bis 1000, die gepoolte NNT der zehn Studien lag bei 233. Über zwei bis sechs Jahre müssen also 233 PatientInnen behandelt werden, um einen kardiovaskulären Todesfall zu verhindern. Bei einer weiteren Meta-Analyse ohne die größte Studie (15), die einen deutlichen Vorteil der Statintherapie zeigte, sank die Heterogenität zwischen den Studien auf $I^2 = 32$ % (1). Die größte Studie mit 17 802 Personen schloss TeilnehmerInnen mit einem Gesamtcholesterin von weniger als 200 mg/dl und erhöhtem CRP (C-reaktives Protein) ein und wurde wegen des Therapieerfolges früher

abgebrochen. Nach 1,9 Jahren verstarben 0,93 Prozent der Personen, die Statine erhielten (83 von 8 901) und 1,78 Prozent der Kontrollgruppe (157 von 8 901) (HR 0,53; 95% KI: 0,41–0,69) (15).

Das Gesamtergebnis der Meta-Analyse der verbleibenden neun Studien veränderte sich nach Ausschluss der größten Studie nur gering. In der Statingruppe verstarben 1,35 Prozent der Personen (314 von 23 211) an einer kardiovaskulären Ursache, verglichen mit 1,69 Prozent (393 von 23 222) in der Kontrollgruppe (RR: 0,76, 95% KI: 0,60–0,95, NNT: 247). Weitere Analysen, die untersuchten, wodurch die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien zustande gekommen sein könnten, führten zu keiner Veränderung des Ergebnisses (Studienqualität, Follow-up-Dauer, Vorerkrankung und Art der Dosierung).

Gesamtmortalität

Fünfzehn Studien, die von den StudienautorInnen als qualitativ gut (7, 15, 16, 18, 19) oder moderat (2-5, 8-11, 14, 17) eingestuft wurden, verglichen die allgemeine Sterblichkeit zwischen PatientInnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, die ein Statin erhielten, und einer Kontrollgruppe (Tabelle 1). Die TeilnehmerInnenzahl rangierte von 184 bis 17 802 Personen; insgesamt wurden Daten von 71 131 PatientInnen analysiert (1). Insgesamt verstarben während zwei bis sechs Jahren nur wenige Personen. In einer Studie mit 604 Frauen kam es zu keinem einzigen Todesfall (5).

Die AutorInnen führten eine Meta-Analyse aller 15 Studien durch. Von den 70 527 TeilnehmerInnen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko starben in der Statingruppe signifikant weniger Personen als in der Kontrollgruppe (RR: 0,86; 95% KI: 0,80–0,93) (1). In der Statingruppe lag die Mortalität bei 3,07 Prozent [1 089 von 35 967], in der Kontrollgruppe bei 3,60 Prozent [1 262 von 35 164]. Es müssen also über zwei bis sechs Jahre 250 PatientInnen mit Statinen behandelt werden, um im Vergleich zur Kontrollgruppe einen Todesfall zu verhindern. In 8 von 15 Studien war eine Statintherapie vorteilhaft für die Behandelten; aber nur in zwei Studien mit 18 721 TeilnehmerInnen war dieser Unterschied statistisch signifikant (10) (15). In den vier größten Studien (14, 15, 17, 19) sowie in jenen Studien, die über 2 000 TeilnehmerInnen inkludiert hatten und von guter Qualität waren (7, 15, 18, 19), verstarben in der Statingruppe statistisch signifikant weniger PatientInnen als in der Kontrollgruppe.

Durch Sensitivitätsanalysen, die unterschiedliche Charakteristika untersuchten, veränderte sich das Ergebnis kaum (Dosierung, Follow Up, PatientInnenpopulation, Studienqualität) (1). In den Studien, die nur Diabetes-PatientInnen einschlossen, verstarben insgesamt 108 von 2 490 in der Statingruppe (4,34 %) und 127 von 2435 in der Kontrollgruppe (5,22 %) (RR: 0,84; 95% KI: 0,64–1,09) (4, 7, 11). Dieses Ergebnis unterschied sich kaum von den vier Studien, die keine Diabetes-PatientInnen einschlossen (RR: 0,71; 95% KI: 050–1,01) (5, 8, 9, 15). In diesen starben 279 von 13 390 (2,08 %) bzw. 324 von 12 602 (2,57 %) PatientInnen in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe.

Unerwünschte Ereignisse

Siebzehn RCTs berichteten über unerwünschte Ereignisse (siehe Tabelle 1) (2-6, 8-10, 12-22). Die Studien hatten zwischen 250 und 17 802 TeilnehmerInnen, die durchschnittlich 53 bis 66 Jahre alt waren und einen LDL-Spiegel von durchschnittlich 108 bis 192mg/dL hatten. In elf dieser Arbeiten wurde das Statin moderat dosiert (3-5, 7, 9, 12, 13, 16-19), in fünf Studien niedrig (2, 9, 10, 13, 14), in vier Arbeiten hoch dosiert (5, 6, 8, 15).

In einer Meta-Analyse von neun Studien (3, 8-10, 13, 14, 16, 19, 20) mit 33 589 TeilnehmerInnen zeigte sich kein Unterschied im Anteil der TeilnehmerInnen, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abbrachen (1 512 von 16 982 [8,90 %] vs. 1 568 von 16 607 [9,44 %]; RR: 0,95; 95% KI: 0,75–1,21) (1). Die statistische Heterogenität war hier jedoch sehr hoch (I^2 = 86 %). In der größten Studie, die hier inkludiert wurde, brachen weniger PatientInnen unter (hoch dosiertem) Statin die Behandlung ab als unter Placebo (406 von 6 361 [6,36 %] vs. 578 von 6 344 [9,11 %]; RR: 0,70; 95% KI: 0,62–0,79) (19). Die zweitgrößte Arbeit, die niedrig dosiertes Statin verabreichte und in beiden Gruppen eine Cholesterin-senkende Diät durchführte, kam jedoch zu einem gegenteiligen Ergebnis (425 von 3 866 [10,99 %] vs. 332 von 3 966 [8,37 %]; RR: 1,31; 95% KI: 1,15–1,51) (14). Wodurch die erhöhte Rate an Studienabbrüchen zustande kam, wird nicht berichtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In einer Meta-Analyse mit sieben Studien (5, 6, 8, 9, 19-21) und 41 804 TeilnehmerInnen zeigte sich bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse keinen Unterschied zwischen den Gruppen (2 649 von 21 313 [12,43 %] vs. 2 666 von 20 491 [13,01 %], RR: 0,99; 95% KI: 0,94–1,04) (1). In der größten Studie mit 17 802 PatientInnen gehörten kardiale Symptome wie Vorhofflimmern (0,6–0,7 %) oder Herzinsuffizienz (0,2 Prozent), Infektionen (vor allem Pneumonie [0,6 Prozent]) und Arthritis (0,5–0,6 %) zu den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (28).

Krebserkrankungen

Zehn RCTs mit 55 554 TeilnehmerInnen berichteten über Krebsfälle (4, 6, 7, 9, 12, 14, 16, 18, 19, 21). Eine Meta-Analyse dieser RCTs zeigte bei der Rate an Krebserkrankungen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (1 181 von 27 759 [4,25 %] vs. 1 174 von 27 795 [4,22 %]; RR: 1,02; 95: KI: 0,90–1,16) (1). In einer Meta-Analyse von fünf Studien mit 40 869 TeilnehmerInnen (7, 9, 10, 19, 21) zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich tödlicher Krebsfälle (211 von 20 454 [1,03 %] vs. 239 von 20 415 [1,17 %]; RR: 0,85; 95% KI: 0,59–1,21) (1). In der größten Studie mit 17 802 TeilnehmerInnen zeigte sich eine Tendenz zu einem protektiven Faktor von Statinen gegenüber Placebo bei allgemeinen Krebsfällen (298 von 8 901 [3,35 %] vs. 314 von 8 901 [3,53 %]; RR: 0,95; 95% KI: 0,81–1,11) und bei tödlichen Krebsfällen (35 von 8 901 [0,39 %] vs. 58 von 8 901 [0,65 %]; RR: 0,60; 95% KI: 0,40–0,92) (15).

Diabetes mellitus

Auch eine Meta-Analyse zu neu auftretendem Diabetes mellitus mit sechs RCTs und 59 083 Personen (9, 14, 17, 19, 21, 22) zeigte keinen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (957 von 29 536 [3,24 %] vs. 896 von 29 547 [3,03 %]; RR: 1,05; 95% KI: 0,91–1,21) (1). Die statistische Heterogenität lag hier bei I^2 = 52 Prozent, was unter anderem daran liegen könnte, dass die Studien Diabetes mellitus unterschiedlich diagnostizierten. In der größten Studie zeigte sich in der Statingruppe ein erhöhtes Risiko, an Diabetes zu erkranken (270 von 8 901 [3,03 %] vs. 216 von 8 901 [2,43 %]; RR: 1,25; 95% KI: 1,05–1,49). Dies betraf vor allem PatientInnen mit erhöhtem Diabetes-Risiko (21). Es handelt sich um die einzige Arbeit in dieser Analyse, die hoch dosiertes Statin verabreichte. In einer anderen großen Studie an 5 974 Männern hingegen zeigte sich in der Statingruppe ein reduziertes Risiko, an Diabetes zu erkranken (57 von 2 999 [1,90 %] vs. 82 von 2 975 [2,76 %]; RR: 0,69; 95% KI: 0,49–0,96) (22).

Muskelerkrankungen

In acht Studien mit 35 607 Personen (4, 5, 7-9, 16, 18, 21) zeigte eine Meta-Analyse kein erhöhtes Risiko für Myalgie unter Statintherapie (1 679 von 18 223 [9,21 %] vs. 1 545 von 17 384 [8,89 %]; RR: 0,96; 95% KI: 0,79–1,16) (1). Ebenso zeigte sich kein erhöhtes Risiko für Myopathie unter Statinen, wobei es insgesamt zu so wenig Fällen kam, dass das Ergebnis ungenau ist (12 von 16 690 [0,07 %] vs. 11 von 16 655 [0,7 %]; RR: 1,09; 95% KI: 0,48–2,47) (9, 15, 19, 20). So trat bei 4 von 23 734 Personen in der Statingruppe eine Rhabdomyolyse auf (0,02 %), in der Kontrollgruppe bei 2 von 23 683 (0,01 %) (RR: 1,57; 95% KI: 0,41–5,99) (5, 8, 9, 14, 17, 19-21).

Lebererkrankungen

Elf Studien verglichen die Interventions- und Kontrollgruppe auf etwaige Anstiege der Leberenzyme. In keinem der RCTs war ein Unterschied zu sehen (4-6, 8-10, 14, 16, 18, 20, 21), daher zeigte eine Meta-Analyse dieser Arbeiten, hinsichtlich der Leberenzym-Erhöhung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Statin- und Kontrollgruppe. In der Statingruppe kam es bei 0,88 Prozent der Behandelten zu erhöhten Leberwerten (200 von 22 833), in der Kontrollgruppe ohne Statine bei 0,81 Prozent (179 von 22 103) (RR:1,10; 95% KI: 0,90–1,35) (1).

In der größten Studie mit 17 802 TeilnehmerInnen wurden beide Gruppen auch auf unspezifische Lebererkrankungen hin verglichen. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR: 1,16; 95% KI: 0,96–1,41) (15).

Sonstiges

Weitere unerwünschte Ereignisse, die untersucht wurden, waren Nierenfunktionsstörungen in zwei Studien mit 17 802 und 10 305 TeilnehmerInnen (17, 21). Hierbei zeigte sich ein statistisch nicht signifikantes erhöhtes Risiko unter Statintherapie (HR: 1,29; 95% KI: 0,76–2,19. RR: 1,11; 95% KI: 0,99–1,26). Außerdem zeigte sich in einem RCT mit 12 705 PatientInnen ein gesteigertes Risiko für Katarakt-Operationen bei Personen, die Statine erhielten (RR: 1,24; 95% KI: 1,03–1,49) (19). Dieser Endpunkt wurde aber nicht als Ziel vordefiniert; in anderen Studien zeigte sich kein ähnliches Ergebnis (1).

Suchstrategien

Medline 26.07.2018

Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 3 2018, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print July 25, 2018, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 25, 2018, Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 25, 2018

#	Searches	Results
1	Cardiovascular Diseases/ or exp Myocardial Ischemia/ or Vascular Diseases/ or Arterial Occlusive Diseases/ or exp Peripheral Vascular Diseases/ or exp Cerebral Arterial Diseases/	636194
2	((Cardiovascular* or coronary or heart or arter* or vascular) adj3 (disease* or risk* or event*)).ti,ab.	508027
3	((ischemi* or infarct*) adj2 (myocard* or heart)).ti,ab.	224721
4	1 or 2 or 3	950675
5	exp Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/	36510
6	statin?.ti,ab.	37651
7	((Hydroxymethylglutaryl or HMG) adj3 Inhibit*).ti,ab.	5138
8	or/5-7	54496
9	4 and 8	22898
10	mortality.fs.	518112
11	exp Mortality/	344683
12	(prevent* or reduce? or reduction).ti.	477516
13	(mortality or death?).ti,ab.	1215032
14	or/10-13	2022124
15	9 and 14	8988
16	exp animals/ not exp humans/	4477680
17	15 not 16	8822

18exp age groups/ not exp adult/ 1752870

1917 not 18 8791

20(english or german).lg. 24891610

2119 and 20 8078

22review.pt. 2405485

23(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. 272750

2422 and 23 136361

25meta-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 overview$).tw,sh. or (quantitativ$ 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. 246810

2624 or 25 298812

2721 and 26 786

28exp Randomized Controlled Trials as Topic/ 119585

29(random* or RCT?).ti,ab. 993321

3028 or 29 1044245

3127 and 30 479

Cochrane Library 26.07.2018

ID Search Hits

#1 [mh ^"Cardiovascular Diseases"] or [mh "Myocardial Ischemia"] or [mh ^"Vascular Diseases"] or [mh ^"Arterial Occlusive Diseases"] or [mh "Peripheral Vascular Diseases"] or [mh "Cerebral Arterial Diseases"] 38915

#2	((Cardiovascular* or coronary or heart or arter* or vascular) near/3 (disease* or risk* or event*)):ti,ab,kw	69748
#3	((ischemi* or infarct*) near/2 (myocard* or heart)):ti,ab,kw	33152
#4	{or #1-#3}	91100
#5	[mh "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"]	3683
#6	(statin or statins):ti,ab,kw	7008
#7	((Hydroxymethylglutaryl or HMG) near/4 Inhibit*):ti,ab,kw	6626
#8	{or #5-#7}	9623
#9	#4 and #8	5404
#10	[mh Mortality]	13955
#11	(mortality or death or deaths):ti,ab,kw	87319
#12	[mh /MO]	28042
#13	(prevent* or reduce or reduce? or reduction):ti	80736
#14	{or #10-#13}	175157
#15	#9 and #14	2243
#16	[mh "age groups"] not [mh adult]	110311
#17	#15 not #16	2212
#18	#17 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	109

Pubmed Similar Articles 26.07.2018

SearchQuery		Items found
#1	Search 27905702[uid] Sort by: PublicationDate	1
#2	Similar articles for PubMed (Select 27905702)	159
#3	Search 27673306[uid]	1

#4	Similar articles for PubMed (Select 27673306)	434
#5	Search 26408281[uid]	1
#6	Similar articles for PubMed (Select 26408281)	79
#7	Search 23440795[uid]	1
#8	Similar articles for PubMed (Select 23440795)	1296
#9	Search 22607822[uid]	1
#10	Similar articles for PubMed (Select 22607822)	183

#11 Search 27905702 27673306 26408281 23440795 22607822 27838722 29677301 15790616 21249663 21067804 26491756 22607822 17408535 24880031 27477773 25232633 16214597 24880031 24470059 16214597 27559556 26412799 15851712 24737108 25579834 24880031 21067804 23021514 26497361 27673306 23440795 28453187 10819700 24022428 18191683 24783270 24880031 24022428 25474484 22115874 26491760 23440795 26270008 28658719 12114036 24470059 26497361 24470059 27849333 27616593 27559550 21392609 19204217 25178118 22276132 27849333 19891279 17531574 26824223 21663949 25887212 11978147 26188539 24715694 23440795 25973510 25579834 20031900 28290160 12814710 26491758 24470059 25178118 28453187 19329177 21249663 28846118 25240903 26730878 12829554 20722170 9613910 15209602 28263370 24880031 26824223 19329177 22026393 26272648 17398372 24074752 29069377 22513959 23824754 10329064 28832903 25014686 25758322 29932455 15249352 27583318 27838722 21678362 24825181 15016485 24022428 19302897 21732299 26571451 15161326 25123076 28430910 16442935 25754617 24470059 28290160 22447012 18664465 27838722 21067805 21595100 18230960 17826370 23440843 21277016 28616955 26039521 23836549 28616955 9613910 24916606 23932550 17503884 24074752 14692706 25966446 27849333 14692706 26758499 21249663 24585509 21663949 22142620 21678362 29677301 23256218 14692706 16644313 17408535 18299547 23824754 22906895 22089707 19370615 19482214 28816346 25066560 25684642 26491756 25802390 22171386 15249352 19780020 26068956 24022428 24715694 27701660 25979868 27888640 15325833 23440843 20031900 16824830 29197071 10612322 28813123 25299967 21450800 19588351 24603217 26186173 27616593 25326211 28452408 28645252 23186103 27477773 21682553 23186103 22732520 26491759 27349705 24561757 23939686 20655105 17408535 21173414 22351917 19370598 22453571 24718923 12114036 23440795 24327265 25014686 20722142 12479764 11431579 28816346 19891279 25474484 12829554 23824754 27559556 27322095 25629804 27322095 16315337 28836672 26139229 17253471 23973693 15150487 26511368 26559744 26272648 18299547 12911850 19370693 15771782 25264908 18480348 24793673 23633364 22152280 25754617 24327265 22872593 26691216 28304224 28524930 25691546 23954343 28470696 24851051 28597983 17398372 19227597 26282071 19302897 14692706 19103817 27062205 24214280 28877913 20722157 26638446 20206788 28594069 15635109 26889531 24022428 21989464 25760954 26406297 28301692 22152280 18523323 29240976 16310551 26497361 22734339 25614424 23633307 23186103 20031900 24603217 15022003 24399670 17596685 22439155 23824754 25744012 16214597 21391729 28282491 18191683 26093864 26270008 22906895 27656733 26821621 12390944 26680162 25691546 27170970 21982310 24305577 25232633 28532771 28120427 23074505 24272891 28301692 23824754 28263370 26282344 19417167 30019765

27701660 27372735 17719314 11704711 26646017 12479764 24170669 28532771 12181210 28455948
25281681 24706397 23128163 17261830 25716704 26743587 25178118 10612322 15172899 14692706
26551986 27888640 21249663 19922797 17253471 28832903 26758499 25802390 17126675 23780706
15120888 27064410 15635109 19681468 26214143 28165667 29131895 27846344 25666367 25415541
27838722 26772902 12814710 23890857 26816301 24732920 24156115 26730878 23839541 26337716
22447012 27003123 25773378 27539057 11532238 28658719 25350761 23965489 21183232 24318424
16773275 25081347 17408535 27272363 23543514 24141324 26558418 23225175 26501089 30019766
18485273 27225981 26330412 27056468 22607822 26864092 24921112 22453571 28469714 26068959
17408535 23633364 16773275 21116303 24170669 19730842 27388039 27532919 27673306 20403481
28636204 23932901 26445202 23948286 25577154 25038074 23152231 28263370 25632496 16286171
25966446 26039521 28806470 16310551 24916606 23965489 22910937 28304242 25518837 25122464
26730878 25626487 23736950 24737108 25141071 19884623 12535415 17284700 27082500 9841599
23440809 17719314 27898998 19370615 25436436 20031900 19370615 26376908 25504970 9228438
27064482 15120888 24820247 20176986 21977523 23916935 29140556 28196429 25521000 23186103
22071801 27678427 28697259 19730842 21067804 19370615 25905157 26547464 21989464 28616955
27064261 24732920 22453571 12766112 20722166 27050566 21833959 12201623 27793642 27498088
19588332 18187070 27838723 28097904 23450589 24327265 28602797 29117276 12479764 29069377
29896633 28325524 25686270 23903772[uid] 350

#12	Search "Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]	4478524
#13	Search (#11 NOT #12)	350
#14	Search "age groups"[Mesh] NOT "adult"[Mesh]	1753472
#15	Search (#13 NOT #14)	349
#16	Search "english"[Language] OR "german"[Language]	24880840
#17	Search (#15 AND #16)	344
#18	Search (#17 AND systematic[sb])	218

Referenzen

1. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama. 2016;316(19):2008-24.
2. Anderssen SA, Hjelstuen AK, Hjermann I, Bjerkan K, Holme I. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives. Atherosclerosis. 2005;178(2):387-97.
3. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. Circulation. 2004;110(18):2809-16.
4. Beishuizen ED, van de Ree MA, Jukema JW, Tamsma JT, van der Vijver JC, Meinders AE, et al. Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. Diabetes Care. 2004;27(12):2887-92.
5. Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, Lewiecki EM, Bolognese MA, Leary ET, et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(12):4671-7.
6. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J, Investigators A. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. Circulation. 2010;121(2):306-14.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364(9435):685-96.
8. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. Jama. 2007;297(12):1344-53.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. Jama. 1998;279(20):1615-22.
10. Furberg CD, Adams HP, Jr., Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. Circulation. 1994;90(4):1679-87.
11. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care. 2006;29(7):1478-85.
12. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Veglia F, Crepaldi G, Feruglio FS, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. Am J Med. 1996;101(6):627-34.
13. Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, Flory JD, Manuck SB. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. Am J Med. 2004;117(11):823-9.
14. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9542):1155-63.
15. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359(21):2195-207.
16. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. Circulation. 1995;92(7):1758-64.
17. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361(9364):1149-58.

18. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med. 1995;333(20):1301-7.
19. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2016;374(21):2021-31.
20. Newman CB, Szarek M, Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, et al. The safety and tolerability of atorvastatin 10 mg in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Diab Vasc Dis Res. 2008;5(3):177-83.
21. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. Lancet. 2012;380(9841):565-71.
22. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2001;103(3):357-62.
23. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. Bmj. 2009;338:b2376.
24. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. Arch Intern Med. 2010;170(12):1024-31.
25. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013(1):CD004816.
26. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Husereau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. Cmaj. 2011;183(16):E1189-202.
27. Force. USPST. Screening for Lipid Disorders in Adults: Recomendation Statement Agency for Healthcare Research and Quality.: AHRQ Publication No. 08-05114-EF-2. Rockville (MD): 2008. ; 2014 [Available from: **http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/lipid/lipidrs.htm**.
28. Paul Ridker M. JUPITER - Crestor 20mg Versus Placebo in Prevention of Cardiovascular Events. In: Clinicaltrials.gov, editor. 2014.

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.

Ein Projekt von

Unterstützt von

Mitglied im

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.