

Stellungnahme zur Empfehlung für die Cholesterintherapie bei Personen über 75 Jahren in der «Top-5-Liste» für die ambulante Allgemeine Medizin des Trägervereins «smarter medicine»

Kein genereller Verzicht auf Cholesterintherapie für über 75-Jährige

Ausführliche Fassung

In ihrer Anfang 2021 publizierten neuen «smarter medicine» Top-5-Liste für die ambulante Allgemeine Innere Medizin empfiehlt die Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin SGAIM¹ zur Cholesterintherapie: «Kein Testen und Neubehandeln von Dyslipidämien bei Personen über 75 Jahre in der Primärprävention». Es sei unklar, ob eine neu begonnene Statintherapie bei über 75-jährigen Menschen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse oder den Tod zu verhindern möge. Daher könne bei dieser Patientengruppe auf eine Lipidmessung verzichtet werden. Als Entscheidungsbasis für diese Empfehlung diene die CTTC-Metaanalyse² von 2019 zur Wirksamkeit und Sicherheit der Statintherapie.

Die AGLA erachtet diese Empfehlung aufgrund diverser Limitierungen der CTTC-Metaanalyse als zu undifferenziert und widerspricht angesichts der aktuellen Datenlage dem generellen Verzicht auf Lipidmessungen und Neubehandlungen von Dyslipidämien in der Primärprävention bei Personen jenseits des 75. Lebensjahres.

Dafür gibt es zwei wesentliche Gründe:

Erstens ist die Lebenserwartung über 75-jähriger Menschen hoch – und steigt stetig. Laut der Sterbetafeln der Vereinigung privater Lebensversicherer werden 75-Jährige durchschnittlich 87.5 (Männer) bis 90.1 Jahre alt (Frauen). 80-Jährige erreichen im Mittel sogar ein Lebensalter von 89.9 respektive 91.4 Jahren. Entsprechend sind die Ärztinnen und Ärzte gefordert, dafür Sorge zu tragen, dass diese Menschen von möglichst minimalen gesundheitlichen Einschränkungen und damit verbunden einer maximalen Lebensqualität profitieren können. Da atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse im Alter ab 75 Jahren besonders häufig sind, verdient deren Prävention grosse Beachtung. Dabei kommt dem LDL-Cholesterin grosse Bedeutung zu, denn dieses gilt anerkanntermassen als wichtigster ursächlicher Risikofaktor für atherosklerotischer Erkrankungen.

Zweitens ist die CTTC-Metaanalyse², auf welcher die Empfehlung von «smarter medicine» basiert, limitiert. Insbesondere kommt die Metaanalyse zwar zum Schluss, dass der Nutzen einer Cholesterinsenkung für die Reduktion grösserer kardiovaskulärer Ereignisse bei Menschen über 75 Jahren ohne entsprechende Vorerkrankung nicht signifikant ist (8% pro 1 mmol/l LDL-C-Senkung; CI 0.73–1.16). Andererseits liefert sie aber auch keine belastbaren Belege dafür, dass ein solcher Nutzen ausgeschlossen ist.

Das liegt an gleich mehreren Limitierungen der CTTC-Metaanalyse:

- **Zu kleine Subgruppe «Über 75 Jahre, ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung»:**
Nur 6'449 der insgesamt 186'854 Teilnehmenden in den 28 der Metaanalyse zugrundeliegenden Studien waren bei der Randomisierung älter als 75 Jahre. In dieser Subgruppe kam es zu 603 kardiovaskulären Ereignissen (295 in der Statin-Gruppe, 308 in der Kontrollgruppe).

- **Zu heterogenes Design der für die CTTC-Metaanalyse herangezogenen 28 Studien:**
Die der CTTC-Metaanalyse zugrunde liegenden Studien untersuchten nicht explizit die Wirksamkeit der Statintherapie in der Primärprävention von Menschen im Alter über 75 Jahren. Einige der Studien wie JUPITER oder HOPE3³ fokussierten auf die Primärprävention über viele Altersklassen hinweg, bei anderen wie PROSPER⁴ handelte es sich um gemischte Primär-/Sekundär-Präventionsstudien bei älteren Menschen. Entsprechend zeigen Subgruppen-Analysen dieser Studien diskrepante Resultate bezüglich des Nutzens der Primärprävention bei Personen über 75 Jahren. Laut JUPITER und HOPE3 ist ein signifikanter Nutzen gegeben, laut PROSPER nicht. Aufgrund der Heterogenität der Studien kann die CTTC-Metaanalyse zu kaum mehr herangezogen werden als zur Formulierung von Hypothesen und grundlegenden Daten zur Planung spezifischer Nachfolge-Studien zur gezielten Untersuchung der Wirksamkeit der Statintherapie bei älteren Menschen.
- **Gezielt designte Studien kommen zu anderen Ergebnissen:**
Mit EWTOPIA⁵ existiert bereits eine erste Studie, welche spezifisch den Nutzen einer lipidsenkenden Therapie in der Primärprävention bei Patienten über 75 Jahren untersuchte. Zwar wurde in dieser Studie, in welche 3'796 Japaner und Japanerinnen einbezogen waren, Ezetimibe eingesetzt. Dennoch lässt das Resultat aufhorchen: Die Ezetimibe-Therapie reduzierte die Ereignisrate des primären Endpunktes während der im Mittel vierjährigen Nachbeobachtung um ein Drittel (hazard ratio [HR], 0.66; 95% CI, 0.50–0.86; P=0.002).

Mit STAREE wird voraussichtlich im Jahr 2024 zudem eine weitere randomisierte klinische Studie zur Prüfung der Wirksamkeit von Atorvastatin in der Primärprävention bei älteren Menschen veröffentlicht. Überdies sind weitere entsprechende Studien in der Umsetzung befindlich (www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123)⁶.

Angesichts dieser Limitierungen der CTTC-Metaanalyse und der begrenzten Evidenz aus spezifisch für die Primärprävention bei Menschen über 75 Jahren konzipierten Studien müssen zur Klärung der Frage, wie hoch der Nutzen der Primärprävention von Dyslipidämien bei Personen über 75 Jahren ist, auch die Resultate nicht randomisierter Beobachtungsstudien berücksichtigt werden. Dabei sind zwei Erkenntnisse bedeutend:

- Während ältere Studien oft keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen erhöhten Gesamt-Cholesterinwerten und dem Risiko für Herzinfarkte und anderen atherosklerotischen kardiovaskulären Krankheiten bei betagten Personen zeigten^{7–13}, liefert eine aktuelle, prospektive Kohortenstudie aus Dänemark¹⁴ eine neue wichtige Evidenz: Nach Adjustierung für andere Faktoren stieg das mit LDL-Cholesterin assoziierte relative kardiovaskuläre Risiko für alle Altersklassen ab 50 Jahren gleich stark an – sogar für 80- bis 100-Jährige. Infolge des mit dem Alter ansteigenden Risikos ist das absolute mit LDL-Cholesterin assoziierte Risiko bei den Ältesten am höchsten.
- Auch Registerstudien zur Wirksamkeit von Statinen bei älteren Menschen liefern wichtige Erkenntnisse. Die grösste davon, durchgeführt unter US-amerikanischen Veteranen ohne bekannte ASCVD und mit einem mittleren Alter von 81 Jahren, fand nach 6.8 Jahren Nachbeobachtung signifikant niedrigere Raten sowohl für die Gesamtsterblichkeit (HR 0.75, 95% CI, 0.74-0.76), für die kardiovaskuläre Sterblichkeit (HR 0.80, (95% CI, 0.78-0.81) und

auch für die Summe aller kardiovaskulären Ereignisse (HR: 0.92, 95% CI, 0.91-0.94)¹⁵. Eine spanische Registerstudie¹⁶ mit 46'864 involvierten Personen und 5.6 Jahren Nachbeobachtungszeit ergab zumindest bei Diabetes-betroffenen Patienten im Alter von 75 bis 84 Jahren ebenfalls eine niedrigere Rate kardiovaskulärer Ereignisse.

Angesichts der derzeitigen Datenlage widerspricht die AGLA dem von der «smarter medicine»-Initiative empfohlenen generellen Verzicht auf die Messung von Cholesterin-Spiegeln und den Beginn einer Statintherapie bei Personen über 75 Jahren.

Stattdessen folgt die AGLA weiterhin den ESC-Guidelines 2019. Diese attestieren der jetzigen Datenlage ein Evidenz-Level B und sprechen eine Klasse-IIb-Empfehlung aus, wonach der Beginn einer Statintherapie in der Primärprävention bei Personen über 75 Jahren erwogen werden kann, wenn die betreffende Person mindestens ein hohes Risiko aufweist.

Auch die «2019 AHA/ACC Guideline on the Primary Prevention on Cardiovascular Disease»¹⁷ und die «2018 AHA/ACC Guideline on the Management of Blood Cholesterol»¹⁸ halten fest, dass in der Altersgruppe der über 75-Jährigen das Screening und die Einleitung einer lipidsenkenden Therapie auf Basis einer gemeinsamen Entscheidung von Patient und Arzt sinnvoll sein kann (Empfehlung IIb, Evidenz-Level B-R; R aufgrund randomisierter Studien). Zudem sprechen die Daten der randomisierten kontrollierten EWTOPIA-Studie⁵ für den Nutzen einer Lipidsenkung durch Ezetimibe in der Primärprävention ab dem 75. Lebensjahr.

Entsprechend ist es nach Ansicht der AGLA sinnvoll, auch nach dem 75. Lebensjahr den Lipidstatus zu messen, um die Patienten in Bezug auf die kardiovaskuläre Prävention sowie das Management anderer mit Lipidstoffwechselstörungen assoziierten Krankheiten (z. B. Hypertriglyzeridämie; Fettleber, Pankreatitis) adäquat zu beraten.

In diese individuelle Beratung sollten neben den Lipidwerten etliche weitere Faktoren einfließen:

- Die Wünsche, Pläne oder Präferenzen des Patienten.
- Komorbiditäten (relative Bedeutung der kardiovaskulären Prävention im Kontext schwerer, die Lebenserwartung und -qualität begrenzender Krankheiten sowie auch zur Feststellung von Krankheiten, welche für (z. B. Diabetes) oder gegen (z. B. Herzinsuffizienz) den Beginn einer Statintherapie sprechen.
- Bestehende Therapien (im Hinblick auf Nebenwirkungen, Adhärenz und Priorisierung bei Polypharmazie)
- Weitere Risikofaktoren und subklinische Hinweise für atherosklerotische Gefässkrankheiten (z. B. Nachweis atherosklerotischer Plaques oder auch kardiovaskuläre Biomarker¹⁹).

Aus den genannten Gründen schießt die Empfehlung «Kein Testen und Neubehandeln von Dyslipidämien bei Personen über 75 Jahre in der Primärprävention» der Top-5-Liste von «smarter medicine» nicht nur über das Ziel hinaus, sondern birgt das Risiko unbeabsichtigter Kollateralschäden:

- Der Nutzen der Sekundärprävention mit Statinen auch für das höhere Lebensalter ist belegt. Auch wenn dieser von der SGAIM nicht in Frage gestellt wird, besteht dennoch die Gefahr,

dass diese Therapie künftig Patienten mit unbestrittener Indikation vermehrt vorenthalten werden könnte.

- Die Empfehlungen der SGAIM zur Primärprävention werden verschiedentlich von Ärztinnen und Ärzten sowie von Patientinnen und Patienten dergestalt fehlinterpretiert, dass bestehenden Behandlungen abgebrochen werden.

Überdies erachtet die AGLA es als nicht zielführend, Empfehlungen zu publizieren, ohne vorgängig eine Stellungnahme der jeweiligen Fachgesellschaften oder Arbeitsgruppen, deren Expertinnen und Experten sich oft seit Jahrzehnten intensiv, vertieft und umfassend mit der jeweiligen Thematik auseinandersetzen, einzuholen. Den Ärztinnen und Ärzten in Klinik und Praxis mit umstrittenen Empfehlungen, die Kontroversen auslösen, ebenso wenig gedient wie den betroffenen Patientinnen und Patienten.

1. Trägerschaft «smarter medicine – Choosing Wisely Switzerland». «smarter medicine»: weitere Top-5-Liste für die ambulante Allgemeine Innere Medizin. Schweizerische Ärztezeitung 2021;102(17):572–3.
2. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet 2019;393(10170):407–15.
3. Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S. Primary Prevention With Statin Therapy in the Elderly: New Meta-Analyses From the Contemporary JUPITER and HOPE-3 Randomized Trials. Circulation 2017;135(20):1979–81.
4. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360(9346):1623–30.
5. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. Circulation 2019;140(12):992–1003.
6. A Clinical Trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE)
7. Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. Ann Epidemiol 2004;14(9):705–21.
8. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007;370(9602):1829–39.
9. Iversen A, Jensen JS, Scharling H, Schnohr P. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly: impact of age: the Copenhagen City Heart Study. Eur J Intern Med 2009;20(2):139–44.
10. Gränsbo K, Almgren P, Nilsson PM, Hedblad B, Engström G, Melander O. Risk factor exposure in individuals free from cardiovascular disease differs according to age at first myocardial infarction. Eur Heart J 2016;37(25):1977–81.
11. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Lancet 2019;394(10215):2173–83.
12. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. JAMA 1994;272(17):1335–40.
13. Sniderman AD, Islam S, McQueen M, et al. Age and Cardiovascular Risk Attributable to Apolipoprotein B, Low-Density Lipoprotein Cholesterol or Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol. J Am Heart Assoc 2016;5(10).
14. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. Lancet 2020;396(10263):1644–52.
15. Orkaby AR, Driver JA, Ho Y-L, et al. Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. JAMA 2020;324(1):68–78.
16. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. BMJ 2018;362:k3359.
17. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;140(11).
18. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019;139(25).
19. Saeed A, Nambi V, Sun W, et al. Short-Term Global Cardiovascular Disease Risk Prediction in Older Adults. J Am Coll Cardiol 2018;71(22):2527–36.

Präsident:	Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose Prof. Dr. med. Augusto Gallino Cardiovascular Research Unit Ospedale San Giovanni 6500 Bellinzona E-Mail: agallino@bluewin.ch	Geschäftsstelle:	AGLA c/o Medworld AG Sennweidstrasse 46 6312 Steinhausen Tel.: 041 748 23 00 / Fax: 041 748 23 11 E-Mail: heidi.fuchs@medworld.ch
-------------------	---	-------------------------	---