

Konsensuspapier

Kardiologie 2022 · 16:456–465
<https://doi.org/10.1007/s12181-022-00575-z>
Angenommen: 15. August 2022
Online publiziert: 13. September 2022
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2022



Cholesterinsenkende Therapie bei älteren Patienten

Konsensuspapier der DGK und DGGG

Harald Rittger¹ · David M. Leistner^{2,3,4} · Roland Hardt⁵ · Markus Dörr⁶ ·
Rainer Hambrecht⁷ · Rona Reibis⁸ · Sebastian Schellong⁹ · Stephan Henrik Schirmer¹⁰ ·
Alexander Wolf¹¹ · Andreas Simm¹² · Ursula Müller-Werdan^{13,14} · Ulf Landmesser^{2,3,4,15}

¹ Medizinische Klinik 1, Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Klinikum Fürth, Fürth, Deutschland; ² Klinik für Kardiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin-Franklin (CBF), Berlin, Deutschland; ³ Standort Berlin, Deutsches Zentrum für Herzkreislaufforschung (DZHK), Berlin, Deutschland; ⁴ Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Deutschland; ⁵ Abt. für Geriatrie am Zentrum für Allgemeinmedizin und Geriatrie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland; ⁶ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland; ⁷ Innere Medizin II, Klinikum Links der Weser, Bremen, Deutschland; ⁸ Kardiologische Gemeinschaftspraxis, Potsdam, Deutschland; ⁹ 2. Medizinische Klinik, Klinikum Friedrichstadt, Dresden, Deutschland; ¹⁰ Kardiologische Praxis, Kaiserslautern, Deutschland; ¹¹ Klinik für Kardiologie und Angiologie, Contilia Herz- und Gefäßzentrum, Essen, Deutschland; ¹² Universitätsklinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Halle, Deutschland; ¹³ Klinik für Geriatrie und Altersmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin-Franklin (CBF), Berlin, Deutschland; ¹⁴ Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e.V. (DGGS), Berlin, Deutschland; ¹⁵ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung

LDL(low density lipoprotein)-Cholesterin-senkende Therapien stellen einen etablierten Therapiebaustein in der kardiovaskulären Prävention dar. Für jüngere Patienten existiert eine breite Evidenz, die belegt, dass eine Statintherapie die Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit (KHK) signifikant reduziert. Dies gilt auch für die primärpräventive Anwendung. Für ältere Patienten ist die bestehende Evidenz geringer, der Nutzen für ältere Patienten wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Die bestehende Datenlage stützt sich bislang auf Subgruppenanalysen von randomisierten Studien, eine randomisierte Studie, die ausschließlich Patienten > 70 Jahren eingeschlossen hat, sowie Metaanalysen. Diese belegen jedoch, dass gerade ältere Patienten als Hochrisikogruppe von einer cholesterinsenkenden Therapie mindestens in gleichem Maße wie jüngere Patienten profitieren. Da geriatrische Syndrome wie Gebrechlichkeit, Komorbidität und Polypharmazie das Risiko für unerwünschte Ereignisse erhöhen, muss jedoch die Balance zwischen Risiko und Nutzen für jeden individuellen Patienten sorgfältig abgewogen werden.

Schlüsselwörter

Ältere Patienten · Hypercholesterinämie · Statintherapie · Primär- und Sekundärprävention · Outcome

Die Autoren Harald Rittger und David M. Leistner haben gemeinsam die federführende Erstautorenchaft für diesen Artikel übernommen



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Einleitung

LDL(low density lipoprotein)-Cholesterin-senkende Therapien stellen einen etablierten Therapiebaustein in der kardiovaskulären Primär- und Sekundärprävention dar. Neben der unstrittigen Evidenz zur Wirksamkeit dieser Therapien für die Gesamt-population ist diese für die ältere Patien-

tengruppe jedoch zunehmend geringer. Die Frage nach der Sinnhaftigkeit von LDL-Cholesterin-modifizierenden Therapien in dieser Altersgruppe ist seit längerem Ge-genstand wissenschaftlichen Diskurses. In dem vorliegenden Konsensuspapier soll die bestehende Evidenz zu LDL-Choleste-rin-senkenden Therapien bei älteren Pa-tienten dargestellt und darauf aufbauend

eine Empfehlung zum Einsatz dieser Medikamentengruppe vorgeschlagen werden.

Physiologischer Alterungsprozess, Veränderungen und Auswirkungen auf Pharmakodynamik von Statinen

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) sieht folgende Definitionen des „alten“ Menschen vor: Übergang ins Alter: 60- bis 65-Jährige; junge Alte: 60- bis 74-Jährige, 75- bis 89-Jährige werden in die Gruppe der Betagten und Hochbetagten eingeordnet [1].

Bereits kurz nach Beendigung der Adoleszenzphase beginnt der menschliche Organismus zu altern. Als Faustregel kann gelten, dass jenseits des 25. bis 30. Lebensjahres ca. 1 % jeglicher Organfunktionsreserve pro Jahr bereits unter physiologischen Bedingungen verloren geht. Dies gilt z.B. für die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität ($\text{VO}_{2\text{max}}$) als Maß der kardiorespiratorischen Funktionsreserve ebenso wie für die Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate) [2, 3].

Zwar ist mit dem Alter auch eine Reduktion des hepatischen Blutflusses messbar, die funktionelle Reserve des Organs scheint jedoch so groß zu sein, dass auch im Alter keine relevanten Veränderungen im Intermediärstoffwechsel verschiedener Substrate und Medikamente auftreten. Ausmaß und Verlauf dieser altersphysiologischen Veränderungen unterliegen jedoch starken individuellen Unterschieden [3].

Ebenso kommt es im Alter zu einem Rückgang der Plasmaalbuminkonzentration, was durch im Alter häufig vorkommende Fehl- und Mangelernährungszustände noch erheblich verstärkt werden kann. Veränderungen der Verteilungsräume entstehen durch eine Abnahme des Gesamtkörperwassers und der Extrazellulärflüssigkeit sowie eine Regredienz der Muskelmasse zugunsten eines ansteigenden relativen Fettgewebsanteils [4].

Für die Statintherapie relevante Veränderungen:

Im Gegensatz zur Bedeutung für den Abbau vieler anderer Pharmaka spielt die eingeschränkte Nierenfunktion im Alter für die Statintherapie nur eine untergeordnete Rolle. Die Substanzen werden ver-

stoffwechselt und über die Faeces ausgeschieden. Nur Pravastatin wird in geringem Umfang (ca. 20%) renal eliminiert. Eine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist bei den Statinen daher kaum notwendig. Da die meisten Statine eine hohe Plasmainweißbindung aufweisen (zwischen 88 % Rosuvastatin und 99 % Pitavastatin), kann eine im Alter häufige Hypalbuminämie eine Dosisanpassung notwendig machen, insbesondere im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), besonders Muskelschmerzen und Rhabdomyolysen. Lediglich Pravastatin weist mit ca. 50 % eine deutlich geringere Plasmainweißbindung auf [5, 6].

Häufigstes Problem bei der Statintherapie geriatrischer Patienten ist jedoch das Interaktionspotenzial bei Multimorbidität und konsekutiver Polymedikation. Eine zentrale Rolle spielt hierbei die Konkurrenz verschiedener Pharmaka um hepatische Eliminationswege, besonders die Cytochrom-P450-Oxidasen. Wichtigstes Isoenzym ist das CYP3A4, über das ca. 50 % der gängigsten Arzneimittel metabolisiert werden. Dies trifft auch besonders auf das Atorvastatin und Simvastatin zu, während Rosuvastatin und Fluvastatin vorrangig über CYP2C9 metabolisiert werden. Pravastatin wird unabhängig vom Cytochrom-P450-System verstoffwechselt. Die Statintherapie multimorbider alter Patienten verlangt daher die Überprüfung der meist bestehenden Polymedikation auf mögliche Interaktionspotenziale anhand einschlägiger Tabellen. Dies gilt insbesondere, wenn eine Änderung der medikamentösen Therapie geplant wird, z. B. der Einsatz von Makrolidantibiotika oder Antimykotika auf Azolbasis. Gleichermaßen gilt für eine mögliche Konkurrenz um die Plasmainweißbindungskapazität, beispielsweise durch den Einsatz einzelner Opioideanalgetika (Fentanyl) oder von Makroliden (Erythromycin). Obligatorisch ist die Kontrolle der Leberwerte (Transaminasen) vor Therapiebeginn. Eine routinemäßige Kontrolle unter Therapie ist nur bei initial erhöhten Werten indiziert [7].

Bestehende Studienevidenz: Statintherapie beim Älteren in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Für jüngere Patienten existiert eine breite Evidenz, die belegt, dass eine Statintherapie die Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit (KHK) signifikant reduziert [8]. Dies gilt auch für die primärpräventive Anwendung [9]. Der Nutzen für ältere Patienten wird nach wie vor kontrovers diskutiert, und die Evidenz, welche einen Benefit für diese Patientengruppe belegt, stützte sich bislang auf Subgruppenanalysen von randomisierten Studien [10, 11], eine randomisierte Studie [12], die ausschließlich Patienten > 70 Jahren eingeschlossen hat, sowie eine Metaanalyse. Die Datenlage ist in den letzten Jahren mit der Publikation neuer Metaanalysen und von retrospektiven Kohortenstudien größer geworden. Gleichwohl besteht nach wie vor eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Behandlung von älteren Patienten mit hohen Dosen von Statinen.

Die ältere Patientengruppe stellt therapeutisch insofern ein Dilemma dar, da Inzidenz und Prävalenz einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung mit fortschreitendem Alter zunehmen. Im Gegenzug dazu ist die Evidenz, insbesondere im Hinblick auf die Primärprävention, in dieser Altersgruppe gering. Zur Veranschaulichung bedeutet das, dass ältere Patienten ein um 40 % höheres Risiko pro Jahr haben, ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden [13]. Gleichzeitig zeigt eine kürzlich publizierte US-Studie von Patienten, die aufgrund eines ACS behandelt worden waren, dass 50 % der älteren Patienten ohne die Verschreibung eines Statins entlassen wurden [14].

Datenlage

Die einzige randomisierte Studie, welche den Effekt einer lipidsenkenden Therapie in der Sekundärprävention ausschließlich bei > 70-Jährigen untersucht hat, ist die Prosper-Studie aus dem Jahr 2002 [12]. Diese Studie konnte bei 5804 Patienten > 70 Jahren mit bekannter KHK unter Therapie mit Pravastatin (40 mg/Tag) eine signifikante Reduktion des primären

Endpunktes koronarer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall im Vergleich zu Placebo nachweisen.

Eine auf der Basis von spanischen Versicherungsdaten erhobene retrospektive Beobachtungsstudie zeigte bei 46.864 Patienten > 75 Jahren mit Diabetes mellitus einen signifikanten Unterschied für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses (HR 0,76 [95 % CI, 0,65–0,89]) zugunsten der Einnahme von Statinen. Bei Nichtdiabetikern war dieser Unterschied nicht signifikant [15].

Die 2019 publizierte „Cholesterol Treatment Trialists‘ metaanalyse“ zeigt, dass eine Hochdosistherapie mit Statinen auch bei Patienten > 75 Jahren die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen senkt, der Benefit war jedoch in der älteren Patientengruppe deutlich geringer als bei jüngeren Patienten [16]. In dieser Metaanalyse wurden 186.854 Patienten aus 28 Studien erfasst. Von diesen waren 14.483 Patienten (8 %) über 75 Jahre alt. Die Statintherapie führte zu einer 21 %igen relativen Risikoreduktion (pro abgesenktem LDL-Cholesterin von 1 mmol/l) für alle Altersklassen. Für Patienten ohne kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte fand sich eine 12 %ige Risikoreduktion (RR 0,88, 95 % CI 0,85–0,91). Dieser Effekt war für 6449 Patienten > 75 Jahre in geringerem Ausmaß nachzuweisen (Rate an kardiovaskulären Ereignissen 2,7 vs. 2,8/100 Patientenjahre entsprechend einer Ereignisrate von 0,92 pro 1 mmol/l [=38,67 mg/dl] Absenkung [95 % CI 0,73–1,16]).

In ähnlicher Weise hat eine Metaanalyse von Savarese et al. [17] bei 24.674 Patienten im mittleren Alter von 73 Jahren, die primärprophylaktisch Statine einnahmen, eine relative Risikoreduktion für das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms von 39,4 % und für Schlaganfall von 23,8 % zeigen können. Die Einnahme verschiedener Statine war in dieser Studie ohne Effekt auf die Gesamtsterblichkeit und die kardiovaskuläre Mortalität.

Eine rezente Metaanalyse zur Sekundärprävention, welche die Daten der Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) und von 5 weiteren Studien beinhaltet, schloss 244.090 Patienten ein. Von diesen waren 21.492 Patienten (8,8 %) ≥ 75 Jahre alt. Zusätzlich zu CSE-Hemmer-Studien (CTTC und „Treat Stroke

to Target“) waren Daten aus IMPROVE-IT und EWTOPIA (Ezetimib), ODYSSEY OUTCOMES und FOURIER (PCSK-9-Hemmer) inkludiert worden. Eine Cholesterinsenkung um 1 mmol/l (=38,67 mg/dl) reduzierte das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um 26 %. Dies galt für alle einzelnen Komponenten kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Revaskularisation. Es zeigte sich kein Unterschied zu Patienten < 75 Jahren (0,85 [0,78–0,92] P_{interact.} = 0,37), ebenso konnte kein Unterschied hinsichtlich der Art der Behandlung (Statin vs. Non-Statin) nachgewiesen werden [13].

Kostis et al. identifizierten aus 35 randomisierten Studien 21 Arbeiten, in denen Patienten > 75 Jahre eingeschlossen wurden und bei welchen im Rahmen der Primärprophylaxe bei 14.438 Patienten > 75 Jahre Statine verwendet worden waren. Hieraus ergab sich ein signifikanter Benefit hinsichtlich des Endpunktes Mortalität jeglicher Ursache zugunsten der primärpräventiven Statintherapie bei > 75-jährigen Patienten [18].

Eine praxisrelevante Frage ist, ob eine bestehende primärprophylaktische Statintherapie im höheren Lebensalter gestoppt werden sollte: Giral et al. konnten in einer französischen Kohortenstudie bei 120.173 Patienten zeigen, dass eine > 3-monatige Pausierung der Statintherapie bei ≥ 75-jährigen Patienten, bei denen diese Therapie mindestens 2 Jahre zuvor bestand, mit einer 33 %igen Zunahme des Risikos für eine Hospitalisation aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses verbunden ist [19]. Diese Assoziation war stärker für koronare (+ 46 %) als für zerebrovaskuläre Ereignisse (+ 26 %). Auffallend war in dieser Studie eine verhältnismäßig geringe Absetzrate der Statine von 14,3 % der Patienten. Diese Rate wird in anderen Studien mit bis zu 40 % bei > 65-jährigen Patienten angegeben.

Eine Subgruppenanalyse der IMPROVE-IT-Studie [20] konnte in einer altersabhängigen Analyse zeigen, dass die höchste Risikoreduktion für Patienten mit Zustand nach akutem Koronarsyndrom in der Altersgruppe > 75 Jahre mit 8,7 % erzielt werden konnte. In dieser Analyse zeigte sich eine gleichmäßige Reduktion des LDL-Wertes über alle Altersschichten hinweg. Von den 18.144 Patienten, die in die Stu-

die eingeschlossen wurden, waren 2798 Patienten über 75 Jahre alt, die NNT, um einen kardiovaskulären Endpunkt zu verhindern, betrug 125 für < 75 Jahre und 11 für > 75-jährige Patienten. In den aufgeführten Studien zeigte sich hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse kein signifikanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren Patienten.

Neuere Daten der „Veterans Health Administration“ in den USA zeigten aus einer Gesamtpopulation von 326.981 Versicherungspflichtigen bei 57.178 Probanden ≥ 75 Jahren (17,5 %), bei denen eine Cholesterinsenkung ohne stattgehabtes kardiovaskuläres Ereignis initiiert wurde, während eines mittleren „follow-up“ von 6,8 Jahren eine signifikante Reduktion der Gesamt mortalität (HR 0,75) sowie der kardiovaskulären Mortalität (HR 0,80). Interessanterweise war die Risikoreduktion für die Gesamt mortalität nach 2 Jahren am ausgeprägtesten (HR nach 2 Jahren 0,68 [95 % CI, 0,66–0,69], nach 4 Jahren lag diese bei 0,79 [95 % CI, 0,77–0,81], nach 6 Jahren bei 0,80 [95 % CI, 0,78–0,81]) [21].

Mortensen et al. konnten bei 91.131 Patienten, welche ohne bislang bekannte KHK in ein dänisches Register eingeschlossen worden waren, zeigen, dass die Patientengruppe zwischen 70 und 100 Jahren das höchste Risiko für einen akuten Myokardinfarkt und die niedrigste „number needed to treat“ (NNT) für eine cholesterinsenkende Therapie aufwies, um innerhalb der nächsten 5 Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis zu vermeiden [22]. Die □ Tab. 1 zeigt die bestehende Evidenz zur Auswirkung cholesterinsenkender Therapien bei älteren Patienten in der Übersicht.

Therapieempfehlung: Leitlinienempfehlungen ESC zur Statintherapie

Durch viele Observationsstudien und mehrere Metaanalysen ist belegt, dass eine Erhöhung des Gesamtcholesterins die Mortalität in allen Altersklassen erhöht [23]. Da jedoch mit zunehmendem Alter das KHK-Risiko ansteigt, ist die assoziierte absolute Risikozunahme für einen bestimmten Anstieg des Gesamtcholesterins mit zunehmendem Alter erhöht. Die Leitlinien der ESC zur Behandlung von Dyslipidämien [24] aus dem Jahr 2019 stellen

Konsensuspapiere

Tab. 1 Übersicht über die Datenlage zum Einsatz von cholesterinsenkenden Therapien in der Primär- und Sekundärprävention bei älteren Patienten				
Studie	Setting n-Patienten	Setting – Endpunkte	Ergebnis	Literaturangabe
Retrospektive Kohortenstudie	Primärprävention n = 46.864 >75 J.	Kohortenstudie auf der Basis von spanischen Versicherungsdaten	Sig. RR für kv-Ereignis (HR 0,76 [95 % CI, 0,65–0,89]) und für Gesamt mortalität (HR 0,84 [0,75–0,94]) bei Diabetikern	BMJ 2018; 362:k3359. https://doi.org/10.1136/bmj.k3359
		<i>Primärer Endpunkt:</i> KHK, Schlaganfall, Gesamt mortalität		
Metaanalyse	Primärprävention n = 24.674, mittl. Alter 73 J.	Metaanalyse von 8 Studien; Vgl. zwischen Statinen und Placebo bei Patienten > 65 Jahren ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung	<i>Sig. RR</i> für MI 39,4 % ([RR]: 0,606 [95 % CI: 0,434–0,847]; p = 0,003); für Schlaganfall 23,8 % (RR: 0,762 [95 % CI: 0,626–0,926]; p = 0,006); nichtsig. RR für Ges.mortalität (RR: 0,941 [95 % CI: 0,856–1,035]; p = 0,210) KV-Tod (RR: 0,907 [95 % CI: 0,686–1,199]; p = 0,493)	J Am Coll Cardiol 2013; 362(22):2090–9
		<i>Primärer Endpunkt:</i> MI, Schlaganfall, KV- und Ges.mortalität		
Metaanalyse	Primärprävention n = 14.438 >75 J.	Metaanalyse von 35 Studien	Sig. RR zugunsten der Lipidsenkung (p < 0,03)	Am J Cardiol 2020; 125:1154–1157
		<i>Primärer Endpunkt:</i> Gesamt mortalität		
Retrospektive Kohortenstudie	Primärprävention n = 120.173 >75 J.	Kohortenstudie auf der Basis von französischen Versicherungsdaten	17.204 (14,3 %) unterbrachen die Statineinnahme 5396 (4,5 %) Hospitalisation aufgrund kv Ereignis (HR 1,33 [95 % CI 1,18–1,50]) (jedoch kardiovaskuläres Ereignis); 1,46 (95 % CI 1,21–1,75) (koronares Ereignis), 1,26 (95 % CI 1,05–1,51) (zerebrovaskuläres Ereignis); 1,02 (95 % CI 0,74–1,40) (andere vaskuläre Ereignisse)	Eur Heart J 2019 Nov 14;40:3516–3525
		<i>Primärer Endpunkt:</i> Hospitalisation aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses		
PROSPER-Trial	Primär- und Sekundärprävention n = 5408 >70 J.	40 mg Pravastatin (n = 2891) vs. Placebo (n = 2913)	<i>Statintherapie reduziert signifikant:</i> KV-Tod und nichttödl. Myokardinfarkt (HR 0,81, 0,69–0,94, p = 0,006) <i>Statintherapie reduziert nicht signifikant:</i> Risiko für Schlaganfall (HR 1,03, 0,81–1,31, p = 0,8), TIA (HR 0,75, 0,55–1,00, p = 0,051)	Lancet. 2002; 360:1623–3
		<i>Primärer Endpunkt:</i> KV-Tod, nicht-tödl. MI, Schlaganfall		
Cholesterol Treatment Trialists' meta-analysis (CTTM)	Primär- und Sekundärprävention n = 14.483 >75 J.	Metaanalyse von 28 randomisierten Studien	21 %ige Red. kardiovaskulärer Ereignissen pro 1,0 mmol/l Reduktion des LDL für alle Altersgruppen. Dieser Unterschied war mit zunehmendem Alter weniger stark ausgeprägt (p _{trend} = 0,06)	Lancet. 2019; 393:407–415
		<i>Primärer Endpunkt:</i> Koronare Ereignisse, KV-Tod und Gesamttod, Schlaganfall, Revaskularisation		
Metaanalyse	Primär- und Sekundärprävention n = 21.492 ≥75 J. Statine, Ezetimib PCSK9-Inhib.	Metaanalyse – Daten von CTTC + 5 weitere Studien	Cholesterinsenkung um 1 mmol/l (= 38,94 mg/dl) RR von 26 % Kein Unterschied zu < 75 Jahren (0,85 [0,78–0,92] P _{interact} = 0,37) Kein Unterschied Statin vs. Nichtstatin	Lancet 2020; 396:1637–1643
		<i>Komb. Endpunkt</i> kv Tod, ACS, Stroke, Revaskularisation		
IMPROVE-IT-Studie (Sekundäranalyse)	Sekundärprävention n = 18.144	Z. n. ACS; Simvastatin vs. Simvastatin + Ezetimib	<i>Simvastatin-Ezetimib reduziert signifikant primären Endpunkt</i> Mit der größten RR für Patienten > 75 Jahre (HR, 0,80; 95 % CI, 0,70–0,90) (p = 0,02 für Interaktion) Kein Unterschied der AE-Rate zwischen älteren und jüngeren Patienten	JAMA Cardiol 2019; 4:846–854
		<i>Primärer Endpunkt:</i> KV-Tod, MI, Schlaganfall, Hospitalisation aufgrund von instabiler AP, Revaskularisation		
Retrospektive Kohortenstudie	Primärprävention N = 57.148 >75 J. Mittl. FU 6,8 J.	Versicherungsdaten „veterans health administration“	Sig. Reduktion Gesamt mortalität (HR nach 2 Jahren 0,68 [95 % CI, 0,66–0,69])	JAMA 2020; 324:68–78
Retrospektive Kohortenstudie	Primärprävention N = 91.131	Copenhagen General Population Study (CGPS)	Risiko für AE zw. 70 und 100 J. am höchsten, NNT zwischen 70 und 100 Jahren am niedrigsten, ein kv Ereignis zu verhindern	Lancet 2020; 396:1644–1652

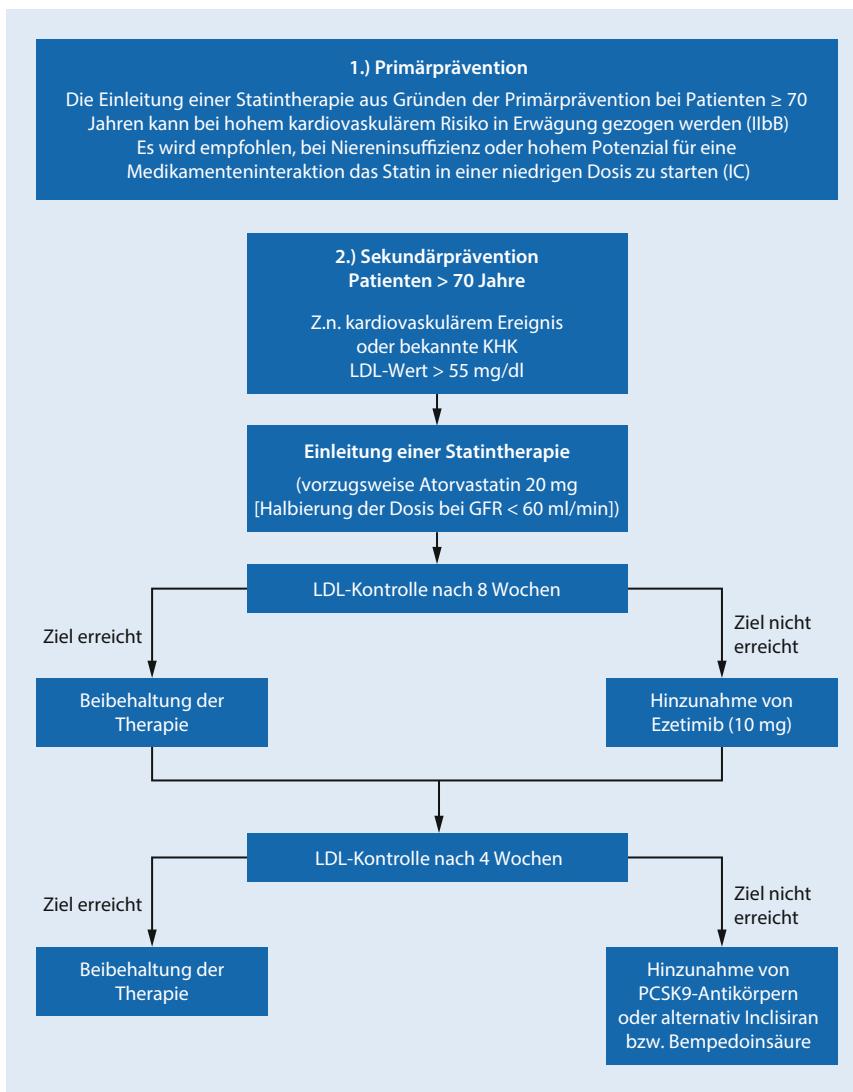


Abb. 1 ▲ Therapiealgorithmus

fest, dass die Statingabe mit zunehmendem Alter abnimmt, was zum einen auf das Verschreibungsverhalten, zum anderen jedoch auch Gründen der mangelnden Compliance mit zunehmendem Alter geschuldet ist. Darüber hinaus reflektiert dieses Verschreibungsverhalten die bestehende Unsicherheit bei Ärzten über den Nutzen einer Statintherapie bei älteren Patienten. Mit einer Klasse-1A-Gewichtung empfehlen die neuen ESC-Leitlinien zur Hyperlipidämie, ältere Patienten im Rahmen der Sekundärprophylaxe im gleichen Maße wie jüngere Patienten einer Statintherapie zuzuführen. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der Cholesterol Treatment Trialists' metaanalyse [16], die zeigen konnte, dass eine relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse

für alle Altersgruppen vorhanden ist. Eine Statintherapie im Rahmen der Primärprävention wird aufgrund der bestehenden Datenlage nur für Patienten unter 75 Jahren empfohlen, für Patienten > 75 Jahre wird eine Klasse-IIb-Empfehlung ausgesprochen. Weitere Evidenz diesbezüglich wird von der derzeit laufenden STAtin therapy for REducing Events in the Elderly (STAREE)-Studie (NCT02099123) sowie von der Pragmatic Evaluation of Events and Benefits of Lipid-Lowering in Older Adults (PREVENTABLE)-Studie (NCT04262206) erwartet. Gleichzeitig mahnen die Leitlinien für die ältere Patientengruppe zur Vorsicht bei Polypharmazie und Niereninsuffizienz und raten in diesem Fall zu einer vorsichtigen Dosistitration [24].

Möglicher Therapiealgorithmus

Der Behandlungsalgorithmus orientiert sich an den Empfehlungen der ESC-Leitlinien zur Behandlung der Dyslipidämien [24] und zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen [25].

Die Behandlung mit Statinen wird für ältere Patienten in gleicher Weise empfohlen wie für jüngere Patienten (IA).

Aus diesen Empfehlungen ergibt sich der in **Abb. 1** dargestellte Therapiealgorithmus.

Ausblick: „Cholesterinsenkende Therapie“ beim älteren Patienten in Zukunft

Der Einleitung einer cholesterinsenkenden Therapie muss stets eine sorgfältige Abwägung des Nutzens und des potenziellen Schadens einer jeglichen Therapie vorangehen. Der Gesamtnutzen einer Therapie mit Statinen hängt vom absoluten Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung ab [26]. Aus diesem Grund ist der zu erwartende Effekt in der älteren Patientengruppe für eine kardiovaskuläre Erkrankung aufgrund des höheren Risikos größer [27]. Statin-assoziierte Myopathien und Myalgien sind häufige Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie [28]. Da geriatrische Syndrome wie Gebrechlichkeit, Komorbidität und Polypharmazie das Risiko für unerwünschte Ereignisse erhöhen, muss die Balance zwischen Risiko und Nutzen für jeden individuellen Patienten sorgfältig abgewogen werden. Insbesondere im Hinblick auf die Sturzgefährdung im Alter muss eine muskuläre Beeinträchtigung in diese Entscheidung miteinbezogen werden. Auch wenn Daten aus randomisierten Studien zeigen, dass Statine bei >65-Jährigen sicher und gut verträglich sind [29], müssen vor Einleitung und während der laufenden Therapie die Präferenzen der Patienten miteinbezogen werden. Nicht erhöhtes Alter per se, sondern der individuelle Patientenzustand sollte über die Frage erweiterter cholesterinmodifizierender Therapien (z. B. PCSK9-Antikörper, Inclisiran) entscheiden. Diese Empfehlung gilt umso mehr für die Hochbetagten über 85 Jahre, da die Variabilität hinsichtlich des biologischen Alters der Patienten in gleicher Weise vorhanden ist, die Evidenz in

Abstract

dieser Altersgruppe hinsichtlich einer cholesterinmodifizierenden Therapie jedoch nochmals abnimmt.

Fazit für die Praxis

Insbesondere bei älteren Patienten wird die auch für jüngere Patienten aktuelle Diskussion über die Sinnhaftigkeit cholesterinsenkender Therapien sehr lebhaft geführt. Das vorliegende Konsensuspapier der Arbeitsgruppe Gerontokardiologie der DGK zeigt die bestehende Evidenz für die ältere Patientengruppe auf. Ältere Patienten als Hochrisikogruppe profitieren von einer cholesterinsenkenden Therapie mindestens im gleichen Ausmaß wie jüngere Patienten, deshalb sollte diesen Patienten eine solche Therapie nicht vorenthalten werden. Gleichwohl muss der Einsatz dieser Medikamente bei dieser durch Komorbidität, Frailty und Polypharmazie bedingt sehr heterogenen Patientengruppe für jeden individuellen Patienten sorgfältig abgewogen werden.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Harald Rittger

Medizinische Klinik 1, Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Klinikum Fürth
Jakob-Henle-Str. 1, 90766 Fürth, Deutschland
harald.rittger@klinikum-fuerth.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D.M. Leistner und U. Landmesser geben an, Sprecherhonorare, Honorar für Beratertätigkeiten und/oder Forschungsunterstützung von Amgen und Sanofi erhalten zu haben. H. Rittger, R. Hardt, M. Dörfler, R. Hambrecht, R. Reibis, S. Schellong, S.H. Schirmer, A. Wolf, A. Simm und U. Müller-Werdan geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Cholesterol-lowering treatment in elderly patients. Consensus paper of the DGK and DGGG

LDL(low density lipoprotein)-cholesterol-lowering treatment is an established cornerstone of cardiovascular prevention. For younger patients there is broad evidence showing that statin therapy significantly lowers the rate of adverse cardiovascular events and this holds true even for primary prevention. In older patients there is less evidence supporting these therapies, therefore there is ongoing controversy about the usefulness of these therapies in this patient group. Existing evidence is based on subgroup analyses of randomized studies, one randomized study, which included exclusively older patients > 70 years and meta-analyses. Those studies show that especially older patients—as a high risk collective—benefit at least in the same way as younger patients. Geriatric syndromes like frailty, comorbidity and polypharmacy increase the risk of adverse events, therefore the balance between risk and benefit for each individual patient has to be carefully evaluated.

Keywords

Elderly patients · Hypercholesterolemia · Statin therapy · Primary and secondary prevention · Outcome

Literatur

1. Aboderin I, Kalache A, Ben-Shlomo Y et al (2002) Life course perspectives on coronary heart disease, stroke and diabetes: key issues and implications for policy and research. World Health Organization, Geneva
2. Hawkins S, Wiswell R (2003) Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging: implications for exercise training. *Sports Med* 33:877–888
3. Klotz U (2009) Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 41:67–76
4. Al-Sofiani ME, Ganji SS, Kalyani RR (2019) Body composition changes in diabetes and aging. *J Diabetes Complications* 33:451–459
5. Damiani I, Corsini A, Bellosta S (2020) Potential statin-drug interactions in elderly patients: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 16(12):1133–1145
6. Horodinschi RN, Stanescu AMA, Bratu OG et al (2019) Treatment with statins in elderly patients. *Medicina (Kaunas)* 55:721
7. Ruscica M, Macchi C, Pavanello C et al (2018) Appropriateness of statin prescription in the elderly. *Eur J Intern Med* 50:33–40
8. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al (2015) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385:1397–1405
9. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard C (2016) Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy. 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 133:1073–1080
10. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM et al (1998) Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 129:681–689
11. Hunt D, Young P, Simes J et al (2001) Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 134:931–940
12. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al (2002) Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER). *Lancet* 360:1623–1630
13. Gencer B, Nicholas AM, Im KA et al (2020) Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 396:1637–1643
14. Javed U, Deedwania PC, Bhatt DL et al (2011) Use of intensive lipid-lowering therapy in patients hospitalized with acute coronary syndrome: an analysis of 65,396 hospitalizations from 344 hospitals participating in Get With The Guidelines (GWTG). *Am Heart J* 161:418–424
15. Ramos R, Comas-Cufi M, Marti-Lluch R et al (2018) 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* 362:k3359. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3359>
16. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. (2019) Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 393:407–415
17. Savarese G, Gotto AM Jr (2013) Paolillo S et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 62:2090–2099
18. Kostis JB, Giakoumis M, Zinonos S et al (2020) Meta-analysis of usefulness of treatment of hypercholesterolemia with statins for primary prevention in patients older than 75 years. *Am J Cardiol* 125(8):1154–1157
19. Giral P, Neumann A, Weill A et al (2019) Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J* 40:3516–3525
20. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP et al (2019) Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 4:846–854

21. Orkaby AR, Driver JA, Ho YL et al (2020) Association of statin use with all-cause and cardiovascular mortality in US veterans 75 years and older. *JAMA* 324:68–78
22. Mortensen MB, Nordestgaard BG (2020) Elevated cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70–100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet* 396:1644–1652
23. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al (2012) Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *Lancet* 380:572–580
24. Mach F, Baigent C, Catapano A et al (2020) 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111–188
25. Visseren FL, Mach F, Smulders YM et al (2021) 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 42:3227–3337
26. Falk E, Mortensen MB (2016) Statin therapy on the basis of HOPE. *J Am Coll Cardiol* 68:2903–2909
27. Mortensen M, Erling F (2018) Primary prevention with statins in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 71:85–94
28. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD (2014) A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 168(1):6–15
29. Collins R, Reith C, Emberson J et al (2016) Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 388:2532–2561

MED UPDATE SEMINARE

2023

Cardio Update 2023

18. DGK-Kardiologie-Update-Seminar

24.–25. Februar 2023

Berlin und Livestream

17.–18. März 2023

Mainz und Livestream

Wiss. Leitung:

Prof. Dr. Michael Böhm, Homburg

Prof. Dr. Stephan Achenbach, Erlangen

Prof. Dr. Ulrich Laufs, Leipzig

Prof. Dr. Thorsten Lewalter, München

Unter der Schirmherrschaft der DGK, DGIM

www.cardio-update.com

Auskunft für alle Update-Seminare:

med update GmbH

www.med-update.com

Tel.: 0611 - 736580

info@med-update.com

