



Statine im Alter

Statins in Elderly

Frage

Ist der Nutzen von Statinen in der kardiovaskulären Prävention für ältere Patienten belegt?

Antwort

Die Wirksamkeit von Statinen zur Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen bei älteren Patienten ist nicht durch belastbare Daten abgesichert. Für die Sekundärprävention hingegen liegen für Patienten zwischen 65 und 82 Jahren Daten aus einer Metaanalyse aus RCTs vor. Demnach können Statine in dieser Altersgruppe Gesamtmortalität und kardiale Mortalität ebenso senken wie Myokardinfarkte und zerebrale Insulte. Der protektive Effekt durch das Statin ist dabei mindestens so groß wie bei jüngeren Patienten. Es gilt daher mittlerweile als Konsens, dass Statine auch älteren Patienten mit erhöhtem Risiko nicht vorenthalten werden sollten. Über die Wirkung von Statinen bei Hochbetagten (> 82 J.) gibt es derzeit keine Studien.

Question

Is statin use for cardiovascular prevention in elderly patients evidence-based?

Answer

Statin use for primary cardiovascular prevention in elderly patients seems not to be evidence-based. For secondary prevention, however, there are meta-analysis data for patients 65–82 years old showing a reduction in total and cardiac mortality, myocardial infarction and cerebral ischemia. Protection is at least as good in elderly than in younger patients. Therefore statins should not be withheld in elderly subjects with increased cardiovascular risk. No studies exist for patients older than 82 years.

Evidenz / Evidenz	Evidenzgrad / Grade of Evidence	
Wirksamkeit von Statinen zur kardiovaskulären Sekundärprävention bei Älteren (65–82-jährigen)	1a	Metaanalyse aus RCTs (teilweise Einbeziehung von Subgruppen)
Wirksamkeit von Statinen zur Primärprävention bei Älteren (> 65 J.)	2b-	Subgruppenanalysen einzelner RCTs
<i>Efficacy of statins for secondary cardiovascular prevention in elderly patients (65–82 years)</i>	1a	<i>Meta-analysis of RCTs (partly with subgroup analysis)</i>
<i>Efficacy of statins for primary cardiovascular prevention in elderly patients (> 65 years)</i>	2b-	<i>Subgroup analysis of single RCTs</i>

Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen bei älteren Patienten die mit Abstand häufigste Todesursache dar. Die Hypercholesterinämie wurde auch für Frauen und Männer im höheren Alter in mehreren Studien als relevanter Risikofaktor nachgewiesen. Aufgrund des erhöhten absoluten Risikos von Älteren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wäre gerade in dieser Population ein großer Vorteil durch eine Lipidsenkung mittels Statinen zu erwarten [1].

Evidenzlage

Sekundärprävention

Da in den meisten Zulassungsstudien für Statine keine älteren Probanden inkludiert wurden, war die Wirksamkeit dieser Präparate für Personen über 65 Jahre lange ungewiss. Inzwischen wurden aber mehrere randomisiert placebo-kontrollierte Studien (RCTs) zur Wirksamkeit von Statinen durchgeführt, die auch Über-65-Jährige inkludierten. Für die kardiovaskuläre Sekundärprävention sind hier vor allem drei große RCTs, die 4S-Studie, die HPS-Studie und die PROSPER-Studie, beachtenswert.

Die **4S-Studie** (Scandinavian Simvastatin Survival Study) inkludierte ins-

gesamt über 4000 Patienten mit Hypercholesterinämie und KHK – ein Viertel davon waren über 65 Jahre alt [2]. In dieser Altersgruppe führte Simvastatin nach 5,4 Jahren zu einer relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität um 34 % (RR 0,66; 95 % CI 0,48–0,90) und der kardialen Mortalität um 43 % (RR 0,57; 95 % CI 0,39–0,83). Auch das Mortalitätsrisiko durch atherosklerosebedingte Ereignisse insgesamt wurde durch das Statin gesenkt (RR 0,67; 95 % CI 0,56–0,81). Der protektive Effekt war damit mindestens so groß oder teilweise sogar größer als bei jüngeren Patienten.

Die **HPS-Studie** (Heart Protection Study) ist mit über 20.000 Patienten die

Der Rechterservice Evidenzbasierte Medizin (REM) wird vom Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin (Vorstand Univ. Prof. Dr. A. Sönnichsen) der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg (PMU) und der Fa. Actavis Österreich betrieben und niedergelassenen Ärzten in Österreich und der Schweiz angeboten. Inhaltlich ist ausschließlich das Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin der PMU verantwortlich. Actavis stellt die Internetumgebung (http://www.actavis.at/de-service-frage_antwort.htm) sowie finanziellen und technischen Support zur Verfügung und nimmt auf den Inhalt der Antworten keinen Einfluss. Kontakt: rem@pmu.ac.at

größte bisher durchgeführte prospektive placebokontrollierte Statin-Studie [3]. Auch hier wurden ältere kardiovaskuläre Risikopatienten inkludiert. Die relative Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte war auch in dieser Studie wesentlich. Es ergab sich in der Subgruppenanalyse kein Unterschied in der Wirksamkeit von Simvastatin zwischen Patienten über 65 Jahren und jüngeren Patienten.

In der **PROSPER-Studie** wurden als bisher einziger kontrollierter Studie ausschließlich ältere Probanden mit einem hohen kardiovaskulären Risiko untersucht [4]. Die 5.804 inkludierten Probanden im Alter zwischen 70 und 82 Jahren erhielten entweder 40 mg Pravastatin oder Placebo über 3,2 Jahre. 44 % der Patienten litten an einer kardiovaskulären Erkrankung, 46 % wiesen ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Das LDL-Cholesterin nahm unter dem Statin um 34 % ab, das relative Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte (kardiale Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall) jedoch nur um 15 %. Die Gesamtmortalität und das Schlaganfallrisiko wurden durch das Statin jedoch nicht reduziert. Ein Problem dieser Studie ist sicherlich die Mischung von Primär- und Sekundärprävention, die das Ergebnis insgesamt abgeschwächt hat.

Alle drei Studien flossen 2008 in die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von **Afilalo et al.** zur Frage nach der Wirksamkeit von Statinen in der Sekundärprävention bei Älteren ein [5]. Die Autoren inkludierten insgesamt neun RCTs mit zusammen etwa 20.000 Probanden. Die Patienten waren bei Eintritt in die jeweilige Studie zwischen 65 und 82 Jahre alt. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von fünf Jahren ergab sich in der Metaanalyse eine relative Reduktion der Gesamtmortalität von 22 % (RR 0,78; 95 % CI 0,65–0,89); die daraus resultierende Number Needed to Treat (NNT) von 28 (95 % CI 15–56) bedeutet, dass von 28 behandelten Patienten ein Patient hinsichtlich der Mortalität von der Statin-Einnahme profitiert. Bezüglich der kar-

diovaskulären Mortalität errechnete sich eine relative Risikoreduktion von 30 % (RR 0,70; 95 % CI 0,53–0,83) bzw. eine NNT von 34 (95 % CI 18–69), für nichtfatale Myokardinfarkte ergab sich eine Reduktion um 26 % (RR 0,74; 95 % CI 0,60–0,89) bzw. eine NNT von 38 (95 % CI 18–118). Zerebrale Insulte wurden durch die Statin-Therapie um 25 % (RR 0,75; 95 % CI 0,56–0,94) gesenkt, die NNT betrug 58 (95 % CI 27–177). Insgesamt besteht also ein ausreichend valider Nachweis für die Wirksamkeit von Statinen in der Sekundärprävention bei Patienten im Alter von 65 bis 82 Jahren. Über die Wirkung von Statinen bei Hochbetagten (> 82 J.) in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse liegen bisher keine Studien vor.

Primärprävention

Die Datenlage für die Statintherapie in der Primärprävention ist hingegen limitiert. Hier liegen keine RCTs vor, die spezifisch ältere Personen inkludiert hätten. Es ergeben sich lediglich aus Subgruppenanalysen von RCTs, welche auch ältere Patienten mit unterschiedlichem kardiovaskulären Risiko inkludiert hatten, Hinweise für eine kardio-protective Wirkung, die mit jener der

jüngeren Altersgruppe vergleichbar ist [1]. Gepoolte Ergebnisse aus Metaanalysen liegen nicht vor.

Praxisrelevanz

Für ältere Patienten (65–82 J.) liegt zusammenfassend gute Evidenz für die Wirksamkeit einer Statinbehandlung in der Sekundärprävention vor. Für die Primärprävention fehlt derzeit noch überzeugende Studienevidenz. In den europäischen ECS/EAS-Guidelines zum Management von Dyslipidämien spiegelt sich die dargelegte Evidenzlage wider. Für Ältere mit kardiovaskulären Vorerkrankungen wird eine Statintherapie analog zur Behandlung von Jüngeren empfohlen [6]. Bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung wird keine ausdrückliche Empfehlung zur Statintherapie bei Dyslipidämie abgegeben. Für Patienten über 80 Jahren liegt keinerlei belastbare Studienevidenz vor, weshalb hier keine generellen Empfehlungen möglich sind.

Dr. Bernhard Hansbauer

Rechercheservice Evidenzbasierte
Medizin, PMU Salzburg
Stand der Recherche: Juni 2012

Literatur

1. Rosenson RS. Treatment of dyslipidemia in the older adult. UpToDate online 2012
2. Miettinen TA, Pyörala K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96: 4211–8
3. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22
4. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30
5. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 37–45
6. Catapano AL, Reiner Z, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217: 3–46