**Zusätzliche smarter medicine-Empfehlungen für die ambulante Allgemeine Innere Medizin** **2021**

*Kein Screening oder neue Behandlung von Dyslipidämie bei Menschen über 75 Jahren in der Primärprävention.*

***Für diese Empfehlung relevante wissenschaftliche Erkenntnisse***

***Einleitung***

Die Empfehlungen sind prinzipiell nicht als absolute Handlungsanweisungen, sondern als Diskussionsbasis für Ärzt/-innen und Patient/-innen dienen. Es soll evaluiert werden, ob nicht auf eine Behandlung verzichtet werden kann, weil diese unter Umständen keinen Nutzen bringt oder die damit verbundenen Risiken potenziell grösser sind als der eigentliche Nutzen. Im Sinne eines *Shared decision making* sollen die individuellen Präferenzen, Prioritäten und Gesundheitssituation des Patienten berücksichtigt werden.

***Studien zu Statinen in der Primärprävention bei über 75-Jährigen***

Leider gibt es keine validierten Risikomodelle zum Nutzen einer neuverschriebenen Statin-Primärprävention bei über 75-jährigen Personen und es ist unklar, wer in dieser Altersgruppe überhaupt von einer Statin-Neuverschreibung mit Indikation der Primärprävention profitiert (1). Die gepoolten Studienresultate der CTTC-Metaanalyse (2), trotz den Limitationen, stellen zur Zeit die beste Evidenz zur Statin-Primärprävention bei älteren Personen dar und zeigen keine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Morbidität in dieser Altersgruppe (3). Der Benefit einer LDL-Senkung durch Statine in dieser Altersgruppe mit ihrer hohen Prävalenz an Multimorbidität (4), Polypharmazie (5), *Frailty* (6) sowie eingeschränkter Funktion und Kognition muss also zuerst empirisch und direkt nachgewiesen werden. Bisher publizierte, unkontrollierte retrospektive Beobachtungsstudien wurden entweder in Spezialpopulationen durchgeführt (männliche U.S. Veteranen) (7), basieren im Outcome-Assessment auf retrospektiven Datenbanken statt auf prospektiven klinischen Datenerhebungen (7, 8), tragen das Risiko eines *Confounding bias* (7, 8), rapportieren keine Nebenwirkungen (7, 8), oder zeigen zwar eine geringe Reduktion der kardiovaskulären und Gesamt-Mortalität (NNT von 164 und respektive 306 über 7 Jahre), aber nur in der Untergruppe von «jüngeren» älteren Personen mit Diabetes mellitus (8). Prospektiv erhobene Daten aus Subgruppenanalysen randomisierter Studien bei Patienten ≥70 Jahre sind widersprüchlich (kleiner, statistisch signifikante Reduktion kardiovaskulärer Outcomes in der JUPITER vs. keine statistisch signifikante Reduktion in den HOPE-3 und PROSPER Studien) (9, 10), wobei auch hier auf Nebenwirkungen in dieser Altersgruppe nicht spezifisch eingegangen wurde. Gemäss einer Post-hoc Analyse war im Lipid-Arm der ALLHAT-Studie bei ≥75-jährigen in der Pravastatin (40mg)-Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne Statine zumindest der Trend einer erhöhten Gesamtmortalität (HR 1.34, 95% CI 0.98-1.84; P=0.07) zu beobachten, ohne signifikante Unterschiede bezüglich koronarer Ereignisse (11).

Die *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) (12) gibt bis dato aufgrund der ungenügenden Evidenzlage hinsichtlich der Statin-Prävention bei über 75-Jährigen keine unterstützende Empfehlung für die primärpräventive Statintherapie ab 75 Jahren ab («*evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of risk and harm cannot be determined*») (12).

***Statin-induzierten muskuloskeletalen Nebenwirkungen***

Die Inzidenz der Statin-induzierten muskuloskeletalen Nebenwirkungen schlecht definiert (13, 14). Die Gründe hierfür liegen in der heterogenen klinischen Präsentation (Myalgie, Myopathie, Rhabdomyolyse, Myositis), einer uneinheitlichen Definition, der fehlende Power randomisierter Studien für wenig häufige Outcomes sowie dem *Confounding*-Risiko in Beobachtungsstudien (13). Insgesamt zeigen randomisierte Studien eine tiefe Inzidenz von Statin-bedingten schweren muskulären Nebenwirkungen (14). Limitierte Evidenz weist allerdings darauf hin, dass Statin-Einnahme im Vergleich zur Nichteinnahme zumindest mit einem leicht erhöhten Risiko muskuloskeletaler Nebenwirkungen verbunden ist (13, 15, 16). Insgesamt scheinen Statin-assoziierte Muskelschmerzen in randomisierten Studien in etwa 1.5-3.0% der Fälle, in Beobachtungsstudien mit weniger starker Patientenselektion in bis 10% der behandelten Personen aufzutreten (17). Sie sind der häufigste Grund für einen Abbruch der Statintherapie (18). Obwohl nicht abschliessend geklärt ist, ob statinbehandelte ältere Patienten eine höhere Inzidenz von muskulärer Nebenwirkungen als jüngere Patienten haben (19, 20), bestehen begründete Bedenken, dass ältere Personen mit Polypharmazie und Nieren- oder Leberdysfunktion ein höheres Risiko für Medikamenteninteraktionen und eine Statin-induzierte Muskeltoxizität (insbes. die seltene, aber potentiell schwerwiegende Rhabdomyolyse) aufweisen (14, 15). Auch sind Myalgien/Muskelschwäche bei älteren Personen besonders problematisch, da sie zu einer Dekonditionierung und Verstärkung der Gebrechlichkeit (*Frailty*) beitragen können, mit Abnahme von Lebensqualität und Funktionsstatus sowie Zunahme von Sturzrisiko und Behinderung (21).

***Benefit und Risiko***

Gerade bei der Primärprävention, d.h. der Behandlung von asymptomatischen, in diesem Falle sogar älteren, vulnerablen Personen, ist es wichtig, dass Benefit und Risiko einer Behandlung in einem günstigen Verhältnis zueinanderstehen. Obwohl dieser Beweis für die Statin-Primärprävention mangels randomisierter, Plazebo-kontrollierter Studien bei über 75-Jährigen bisher nicht erbracht wurde, stimmt es zumindest nachdenklich, dass sich in den USA der Statingebrauch zur Primärprävention bei den ≥80 Jährigen zwischen 1999-2000 und 2011-2012 verdreifacht hat, nämlich von 8.8% auf 34.1% (Schweizer Daten zur Primärprävention sind unseres Wissens hierzu nicht vorhanden) (22). Deshalb rät die SGAIM in ihren *Smarter Medicine*-Empfehlungen von einer Statin-Neubehandlung bei >75-Jährigen mit primärpräventiver Indikation vorerst ab (23).

**Schlussfolgerung**

Aufgrund des unbewiesenen Nutzens von Statinen im Alter von über 75 Jahren und den möglichen Nebenwirkungen empfiehlt die SGAIM, dass Senioren im Alter von über 75 Jahren ohne Herz-Kreislauf-Erkrankungen keine Neuverschreibung von Statinen erhalten und auch keine Blutfettmessungen durchführen lassen sollten. Diese Empfehlung kann vom Arzt und dem Patienten gemeinsam ausgesprochen werden, je nach Begleiterkrankungen.

Es ist wichtig zu betonen, dass sich diese Empfehlungen nicht auf die Weiterverschreibung von Statinen zur Sekundärprävention bezieht, die auch für über 75-Jährige sinnvoll ist.

**REFERENZEN**

1. Singh S, Zieman S, Go AS, Fortmann SP, Wenger NK, Fleg JL, et al. Statins for Primary Prevention in Older Adults-Moving Toward Evidence-Based Decision-Making. J Am Geriatr Soc. 2018;66(11):2188-96.

2. Cholesterol Treatment Trialists C. 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. From the Therapeutics Initiative website. Available at: ttps://[www.ti.ubc.ca/2021/06/13/130-evidence-for-statins-in-people-over-70/](file:///C%3A%5CUsers%5CCabinet%5CDownloads%5Cwww.ti.ubc.ca%5C2021%5C06%5C13%5C130-evidence-for-statins-in-people-over-70%5C) Accessed June 18, 2021.

4. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012;380(9836):37-43.

5. Kornholt J, Christensen MB. Prevalence of polypharmacy in Denmark. Dan Med J. 2020;67(6).

6. Guessous I, Luthi JC, Bowling CB, Theler JM, Paccaud F, Gaspoz JM, et al. Prevalence of frailty indicators and association with socioeconomic status in middle-aged and older adults in a swiss region with universal health insurance coverage: a population-based cross-sectional study. J Aging Res. 2014;2014:198603.

7. Orkaby AR, Driver JA, Ho YL, Lu B, Costa L, Honerlaw J, 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.

8. Ramos R, Comas-Cufi M, Marti-Lluch R, Ballo E, Ponjoan A, Alves-Cabratosa L, 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.

9. 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.

10. 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(9346):1623-30.

11. Han BH, Sutin D, Williamson JD, Davis BR, Piller LB, Pervin H, et al. Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2017;177(7):955-65.

12. Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, Jr., et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2016;316(19):1997-2007.

13. Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen EM. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. JAMA Intern Med. 2013;173(14):1-10.

14. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. JAMA. 2003;289(13):1681-90.

15. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16(3):352-8.

16. Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. Am Heart J. 2019;210:18-28.

17. Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. Mayo Clin Proc. 2008;83(6):687-700.

18. Kasliwal R, Wilton LV, Cornelius V, Aurich-Barrera B, Shakir SA. Safety profile of rosuvastatin: results of a prescription-event monitoring study of 11,680 patients. Drug Saf. 2007;30(2):157-70.

19. Nguyen KA, Li L, Lu D, Yazdanparast A, Wang L, Kreutz RP, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74(9):1099-109.

20. Zhou Z, Albarqouni L, Curtis AJ, Breslin M, Nelson M. The Safety and Tolerability of Statin Therapy in Primary Prevention in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. Drugs Aging. 2020;37(3):175-85.

21. Curfman G. Risks of Statin Therapy in Older Adults. JAMA Intern Med. 2017;177(7):966.

22. Johansen ME, Green LA. Statin Use in Very Elderly Individuals, 1999-2012. JAMA Intern Med. 2015;175(10):1715-6.

23. Trägerschaft “smarter medicine - Choosing Wisely Switzerland”. “smarter medicine”: weitere Top-5-Liste für die ambulante Allgemeine Innere Medizin. Schweizerische Ärztezeitung. 2021;102:572-3.