



Dr. med. Michel Romanens

Innere Medizin FMH, speziell Kardiologie
Spitalstr. 9, 4600 Olten

☎ 062 212 44 10

Fax 062 212 44 30

E-Mail: michel.romanens@hin.ch

An das
Gesundheits-, Sozial- und
Integrationsdirektion Kantonale
Ethikkommission für die Forschung
Dorothy Pfiffner
dorothy.pfiffner@be.ch
Murtenstrasse 31
3010 Bern

Olten, 29.06.2022

Betreff: Stream Studie Inselspital (Prof. N. Rodondi)

Sehr geehrte Frau Pfiffner

Aufgrund unserer Nachforschung zur nationalen Stream Studie sehen wir Handlungsbedarf seitens der kantonalen Ethikkommission des Kantons Bern und möchten deshalb folgende Anträge stellen:

Anträge

- (1) Die KEK des Kantons Bern wird gemäss Artikel 48 HFG ersucht, die erteilte Bewilligung für die Stream Studie zu widerrufen oder nur zu sistieren, falls die KEK der Auffassung ist, dass die Fortführung der Stream Studie von zusätzlichen Auflagen abhängig zu machen ist.
- (2) Einsichtnahme in das Study Protocol, die Stellungnahme(n) der KEK Bern, das Informed Consent File und das Statistical Analysis Protocol

Zentrale Kritikpunkte

- (1) Non-Inferiority Studien dürfen nicht mit Placebo oder gar keiner Therapie durchgeführt werden, es wird immer ein aktiver Komparator verwendet (1,2). Placebo kontrollierte Studien müssen mit Superiority Studien durchgeführt, um klinisch und statistisch relevante Effekte des aktiven Komparators zu erkennen (2).
- (2) Es gibt einen Konsens darüber, dass bei einer Lebenserwartung von über 5 Jahren eine risiko-basierte LDL Behandlung dem heutigen Standard entspricht (3).
- (3) Die Statinbehandlung ist auch nach dem 70. Lebensjahr effektiv, hierzu existiert keine Ungewissheit, sondern nur mengenmässig weniger Gewissheit (<https://varifo.ch/statin-effekte/>).
- (4) Die Patienteninformation, wonach Cholesterin ab 70 kein relevanter Risikofaktor darstelle, ist irreführend (4)

Tatsachen und Beweismittel

Öffentlich im Internet zugängliche Angaben zur Stream Studie im Clinical Trials

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05178420>.) und online Material zur Stream Studie

(<https://www.statin-stream.ch/>)

Die Studienautoren zitieren als Begründung für die Ungewissheit eine Reihe von Studien, die bei näherer Betrachtung die vermutete Ungewissheit nicht belegen.

1. Die Ökonomin Paula Byrne, führt wegen zahlreicher fehlender Studiendaten eine selektive Analyse durch, welche die vermuteten Zweifel an der Wirksamkeit der Prävention in der Grundversorgung belegen sollen (5). Tatsächlich sind die Statineffekte jedoch trotzdem statistisch signifikant besser als Placebo. Um diese positiven Effekte wegzurechnen, werden Altersgruppen gebildet entsprechend einer nicht zulässigen Subgruppenanalyse, wo dann die Statineffekte für die einzelnen Altersgruppen nicht mehr signifikant sind. Dieses Vorgehen ist unwissenschaftlich und es stellt sich die Frage, warum die Studienautoren diese Byrne Studie überhaupt anführen.
2. Die Shepherd Studie (PROSPER) zeigt signifikante positive Effekte der Statine (6) für 5804 Personen ab 70 Jahren, welche mit 40 mg Pravastatin über 3.2 Jahre behandelt wurden ($p=0.014$ für den primären Endpunkt aus tödlichem und nicht-tödlichem Myokardinfarkt, NNT 47 für 3.2 Jahre und NNT 15 linear extrapoliert auf 10 Jahre). Pravastatin wurde von dieser Patientenpopulation gut vertragen, die eine große Anzahl von Begleitmedikationen einnahm, und es gab keine Hinweise auf Nebenwirkungen auf die Leberfunktion oder Muskelenzyme. Der fehlende Effekt auf die Verhinderung von Hirnschlägen wurde auf die zu kurze Studiendauer zurückgeführt. Rund 25% der Personen in der Prosper Studie befanden sich wegen stattgehabtem Herzinfarkt oder Hirnschlag jedoch in der Sekundärprävention.
3. Die ALLHAT Statin Studie ist eine post-hoc Analyse mit massivem Confounding durch Crossover in der Behandlung: Personen in der Verum-Gruppe nahmen nach 6 Jahren 22% keine Statine und in der Placebo-Gruppe nahmen nach 6 Jahren 29% ein Statin ein. In dieser Studie, in der 63 % der Patienten > 60 Jahre alt waren, reduzierte Atorvastatin (10 mg) signifikant nicht-tödliche Herzinfarkte und tödliche KHK um 36 % (HR = 0,64; 95 %-KI 0,50–0,83). Interessanterweise zeigte eine Follow-up-Analyse nach ca 8 Jahren langfristige Vorteile bei der Gesamtmortalität (–14 %) und Nicht-CV-Todesfällen (– 15 %); letzteres offenbar aufgrund reduzierter Todesfälle durch Infektionen und Atemwegserkrankungen.

4. In der Übersichtsarbeit von Ruscica (7) geht es gar nicht um die Frage, ob Statine bei älteren Personen eingesetzt werden sollen – da diese wirksam sind -, sondern um die Frage der Dosierung. Ruscica führt jedoch aus, dass im Allgemeinen die ältesten Altersgruppen (> 85 Jahre) wahrscheinlich nicht für eine Cholesterinsenkung in der Primärprävention in Betracht zu ziehen sind. Insbesondere schwer gebrechliche ältere Patienten sollten nicht zur Primärprävention und, sofern nicht unbedingt erforderlich, zur Sekundärprävention behandelt werden
5. Die Studie von Milly zeigt keine neuen Effekt Daten und behandelt die Frage des Deprescribing von Statinen ab dem 80. Lebensjahr in 30 Ländern (8).
6. Die Kutner Studie berichtet, dass am Lebensende das Absetzen von Statinen sicher ist (9).

Die Stream Autoren präsentieren auf dem Online Portal zur Studie «Clinicaltrials.gov» somit entweder Studien mit fehlender Aussagekraft (Paula Byrne) oder Studien, die die positiven Effekte der Statine ab 65 Jahren belegen oder Übersichtsarbeiten zum Deprescribing von Statinen ab 80 Jahren. Zudem werden in fährlässiger Weise zahlreiche weitere Studien, welche im Folgenden aufgeführt sind, verschwiegen. Damit können die Stream Autoren die behauptete Ungewissheit in keiner Weise belegen.

Die Evidenz der Wirksamkeit einer LDL-Senkung zur Senkung des Risikos für Herzinfarkt und Hirnschlag in der Primärprävention ist erwiesen, insbesondere auch für Personen > 75 Jahren (10,11). Wir verweisen hier auf die Ausführungen der AGLA. Zudem haben wir die folgende Studienlage auch online zusammengefasst (<https://varifo.ch/statin-effekte/>).

Die Metaanalyse von **Gencer** (12) zeigt den Effekt (die Wirkung) von Statinen und anderen Lipidsenkern bei Personen über 75 Jahren pro 1 mmol/l LDL Senkung. Die relative Risikoreduktion von Statinen pro 1 mmol/l LDL Reduktion beträgt mit „random effect metaanalysis“ 18% und für die LDL Senkung mit nicht Statinen (PCSK-9 Inhibitoren und Ezetimib) 33%, in der Kombination resultierte ein Effekt von 26%. Zu beachten ist hier, dass in der Regel mit Statinen mehr als 1.0 mmol/l LDL Senkung erzielt wird. Gerade mit der Kombination Statin plus Ezetimib lassen sich auch ab 65 Jahren LDL Senkungen von 2.0 mmol/l problemlos erzielen. Damit verdoppelt sich die Wirkung von 18% auf 36%.

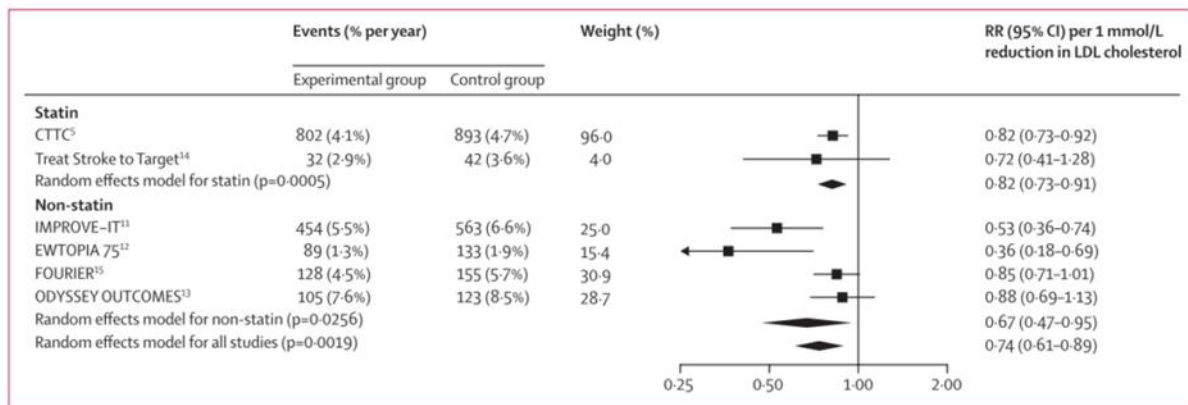
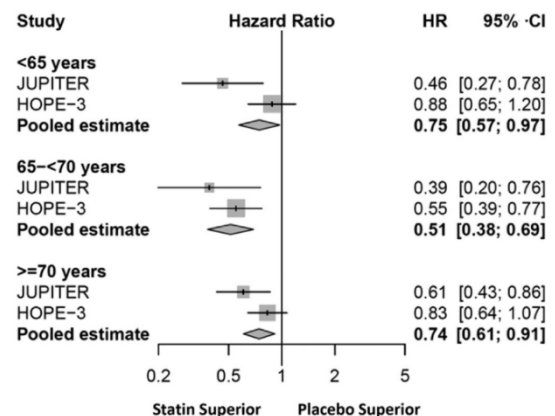


Figure 1: Effect of LDL cholesterol lowering on the risk of major vascular events with statin and non-statin treatment in older patients
 Older patients were aged 75 years or older. RRs per 1 mmol/L reduction in LDL cholesterol were generated from a random effects model. In the ODYSSEY OUTCOMES trial, the event numbers were provided at 4 years, whereas the RR is for the entire duration of trial. CTTC=Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. EWTOPIA 75=Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Disease in 75 or Older. FOURIER=Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Patients with Elevated Risk. IMPROVE-IT=Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial. ODYSSEY OUTCOMES=Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab. RR=risk ratio.

Daten aus sechs Artikeln wurden in die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse eingeschlossen, die 24 Studien aus der Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration sowie fünf Einzelstudien umfasste. Von 244.090 Patienten aus 29 Studien waren 21.492 (8,8 %) mindestens 75 Jahre alt, davon 11.750 (54,7 %) aus Statin-Studien, 6.209 (28,9 %) aus Ezetimib-Studien und 3.533 (16,4 %) aus Studien mit PCSK9-Inhibitoren. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag zwischen 2,2 und 6,0 Jahren. Die Senkung des LDL-Cholesterins reduzierte signifikant das Risiko schwerer vaskulärer Ereignisse (n = 3519) bei älteren Patienten um 26 % pro 1 mmol/l Senkung des LDL-Cholesterins (RR 0,74 [95 % KI 0,61–0,89]; p = 0,0019). , ohne statistisch signifikanten Unterschied zur Risikoreduktion bei Patienten unter 75 Jahren (0,85 [0,78–0,92]; P Interaktion = 0,37). Bei älteren Patienten waren die RRs statistisch nicht unterschiedlich für die Statin- (0,82 [0,73–0,91]) und Nicht-Statins-Behandlung (0,67 [0,47–0,95]; P Interaktion = 0,64). Der Effekt einer Senkung des LDL-Cholesterins bei älteren Patienten wurde für jede Komponente der Kombination beobachtet, einschliesslich kardiovaskulärem Tod (0,85 [0,74–0,98]), Myokardinfarkt (0,80 [0,71–0,90]), Schlaganfall (0,73 [0,61–0,87]) und koronare Revaskularisation (0,80 [0,66–0,96]). Die Autoren dieser Studie kamen zu folgendem Schluss: Bei Patienten ab 75 Jahren war die Lipidsenkung bei der Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse ebenso wirksam wie bei Patienten unter 75 Jahren. Diese Ergebnisse sollten die Leitlinienempfehlungen für den Einsatz von lipidsenkenden Therapien, einschliesslich Nicht-Statins-Behandlungen, bei älteren Patienten stärken.

Eine Meta-Analyse von Ridker innerhalb von Altersuntergruppen der Primärpräventionsstudien JUPITER (Justification for Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) und HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation), in denen die Auswirkungen von Rosuvastatin auf den kombinierten Endpunkt von nicht tödlichem MI bewertet wurden (Infarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) untersucht wurde, zeigte ebenfalls signifikante Effekte der Statinbehandlung bei Personen mit 70 oder mehr Jahren (13).



Eine Metaanalyse von **Savarese** (14,15) zeigt eine signifikante Reduktion von Herz- und Hirnschlag bei 24'674 Personen über 65 Jahren mit 39% weniger Herzinfarkten und 24% weniger Hirnschlägen über eine mittlere Beobachtungszeit von 3.5 Jahren.

Zhou hat eine Studie zu gesunden Personen publiziert, welche entweder Statine einnahmen oder nicht (16). Von den 18.096 eingeschlossenen >70 Jahre alten Teilnehmerinnen (Durchschnittsalter 74,2 Jahre, 56,0 % Frauen) nahmen 5.629 zu Studienbeginn Statine ein. Über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 4,7 Jahren war die Anwendung von Statinen zu Studienbeginn weder mit einem behinderungsfreien Überleben noch mit dem Risiko für Gesamtmortalität oder Demenz verbunden. Es war jedoch mit einem geringeren Risiko für körperliche Behinderung und alle kardiovaskulären Folgen verbunden. Anhaltende Behinderung im Alltag wurde um 25% reduziert ($p=0.02$), es traten 32% weniger Herz- und Hirnschläge auf ($p<0.001$), die kardiovaskuläre Mortalität wurde signifikant um 29% gesenkt, es fanden sich 44% weniger Herzinfarkte und 25% weniger Hirnschläge und Statine erzeugten in einer weiteren Studie von Zhou (<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2021.04.075>) auch kein erhöhtes Risiko für Demenz.

Die Risiken des Statin-Stoppes wurden in einer italienischen Studie **untersucht** (17). In diese retrospektive, bevölkerungsbezogene Kohortenstudie wurden 29.047 Einwohner der italienischen Region Lombardei im Alter von 65 Jahren oder älter eingeschlossen, die vom 1. Oktober 2013 bis zum 31. Januar 2015 eine ununterbrochene Behandlung mit Statinen, blutdrucksenkenden, antidiabetischen und Thrombozytenaggregationshemmern erhielten Nachverfolgung bis 30. Juni 2018. Die Daten wurden unter Verwendung der Datenbank zur Nutzung des Gesundheitswesens der

Region Lombardei in Italien erhoben. Die Datenanalyse wurde von März bis November 2020 durchgeführt. EXPOSITIONEN: Kohortenmitglieder wurden nachbeobachtet, um diejenigen zu identifizieren, die Statine absetzten. In dieser Gruppe waren diejenigen, die während der ersten 6 Monate nach dem Absetzen der Statine andere Therapien beibehielten, im Verhältnis 1:1 mit den Patienten verglichen, die weder Statine noch andere Medikamente abgesetzt hatten. WICHTIGSTE ERGEBNISSE UND MASSNAHMEN: Die Patientenpaare, die Statine absetzten und beibehielten, wurden vom ersten Absetzen bis zum 30. Juni 2018 nachbeobachtet, um die Hazard Ratios (HRs) und 95 %-KIs für tödliche und nicht tödliche Folgen im Zusammenhang mit dem Absetzen von Statinen zu schätzen. ERGEBNISSE: Die vollständige Kohorte umfasste 29.047 Patienten, die Polypharmazie ausgesetzt waren (mittleres Alter [SD] 76,5 [6,5] Jahre; 18.257 [62,9 %] Männer). Von ihnen setzten 5819 (20,0 %) Statine ab, während sie andere Medikamente beibehielten, und 4010 (68,9 %) von ihnen wurden mit einem Vergleichspräparat gematcht. In der Abbruchgruppe betrug das mittlere (SD) Alter 76,5 (6,4) Jahre, 2405 (60,0 %) waren Männer und 506 (12,6 %) hatten Multisource Comorbidity Scores von 4 oder 5. In der Erhaltungsgruppe war das mittlere (SD) Alter betrug 76,1 (6,3) Jahre, 2474 (61,7 %) waren Männer und 482 (12,0 %) hatten Multisource-Komorbiditäts-Scores von 4 oder 5. HR, 1,24; 95 % CI, 1,07–1,43) und alle kardiovaskulären Ergebnisse (HR, 1,14; 95 % CI, 1,03–1,26), Todesfälle jeglicher Ursache (HR, 1,15; 95 % CI, 1,02–1,30) und Notaufnahmen aus irgendeinem Grund (HR, 1,12; 95 % KI, 1,05–1,19). SCHLUSSFOLGERUNGEN UND RELEVANZ: In dieser Studie mit Patienten, die Polypharmazie erhielten, war das Absetzen von Statinen unter Beibehaltung anderer medikamentöser Therapien mit einem Anstieg des langfristigen Risikos für tödliche und nicht tödliche kardiovaskuläre Folgen verbunden und auch die Gesamtsterblichkeit war signifikant erhöht.

Die **Eilat Studie** untersucht die Auswirkungen des Absetzens von Statinen (18). Die EILAT-Studie umfasste Primärversorgungspatienten ab 65 Jahren und berichtete 347 Ereignisse bei 1255 Personen, die Statine einnahmen (28 %), und berichtete 4105 Ereignisse bei 7328 Patienten, die keine Statine einnahmen (56 %). Die Analyse umfasste 19.518 ältere Erwachsene, die über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet wurden (Median = 9,7 Jahre). Die Gesamtmortalitätsraten waren bei denjenigen, die sich an die Statinbehandlung gehalten hatten, um 34 % niedriger als bei denjenigen, die dies nicht getan hatten (Hazard Ratio [HR] = 0,66; 95 % Konfidenzintervall [KI] = 0,56–0,79). Die Einhaltung von Statinen war auch mit weniger atherosklerotischen kardiovaskulären Krankheitsereignissen verbunden (HR = 0,80; 95 % KI = 0,71–0,81). Der Nutzen der Statinanwendung nahm bei über 75-Jährigen nicht ab und war sowohl für Frauen als auch für Männer offensichtlich. Dr. Philippe Giral beobachtete den Effekt das Statin Stop bei Personen über 75 Jahren (19). Das Absetzen von Statinen war bei 75-jährigen Primärpräventionspatienten mit einem um 33 % erhöhten

Risiko für eine Aufnahme wegen kardiovaskulärer Ereignisse verbunden. Zukünftige Studien, einschließlich randomisierter Studien, sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen und die Aktualisierung und Klärung von Leitlinien zur Verwendung von Statinen zur Primärprävention bei älteren Menschen zu unterstützen.

Orkaby untersuchte die Statineffekte auf die Sterblichkeit ab 75 Jahren (20). **Ergebnisse:** Von 326.981 geeigneten Veteranen (mittleres [SD]-Alter 81,1 [4,1] Jahre; 97 % Männer; 91 % Weiße), 57.178 (17,5 %) neu mit Statinen während des Studienzeitraums begonnen. Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6,8 (SD, 3,9) Jahren traten insgesamt 206902 Todesfälle auf, darunter 53296 kardiovaskuläre Todesfälle, mit 78,7 bzw. 98,2 Todesfällen/1000 Personenjahren unter Statinanwendern bzw. Nichtanwendern (gewichtete Inzidenzraten-Differenz). [IRD]/1000 Personenjahre, -19,5 [95 % KI, -20,4 bis -18,5]). Es gab 22,6 bzw. 25,7 kardiovaskuläre Todesfälle pro 1000 Personenjahre unter Statinanwendern bzw. Nichtanwendern (gewichtete IRD/1000 Personenjahre, -3,1 [95 % KI, -3,6 bis -2,6]). Für den zusammengesetzten ASCVD-Ergebniswert gab es 123379 Ereignisse, mit 66,3 bzw. 70,4 Ereignissen/1000 Personenjahren unter Statinanwendern bzw. Nichtanwendern (gewichtete IRD/1000 Personenjahre, -4,1 [95 % KI, -5,1 bis -3,0]). Nach Anwendung der Überlappungsgewichtung des Neigungs-Scores betrug die Hazard Ratio 0,75 (95 % KI, 0,74–0,76) für die Gesamtmortalität, 0,80 (95 % KI, 0,78–0,81) für die kardiovaskuläre Mortalität und 0,92 (95 % KI, 0,91). -0,94) für eine Zusammenstellung von ASCVD-Ereignissen beim Vergleich von Statin-Anwendern mit Nicht-Anwendern. **Schlussfolgerungen und Relevanz:** Bei US-Veteranen ab 75 Jahren, die zu Studienbeginn frei von ASCVD waren, war die neue Statinanwendung signifikant mit einem geringeren Risiko für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität verbunden. Weitere Forschung, einschließlich randomisierter klinischer Studien, ist erforderlich, um die Rolle der Statintherapie bei älteren Erwachsenen für die Primärprävention von ASCVD definitiver zu bestimmen.

Betreffend Kosteneffektivität hat das Bundesamt für Gesundheit einen Bericht erstellen lassen (21,22). Sämtliche Korrespondenz und Ergebnisse sind bei uns nachzuverfolgen. Gemäss der Endfassung des HTA Reports betreffen die Kosten pro QALY negative Resultate, somit ein „return on investment“ bei gesunden Personen bis 75 Jahre. Da bei Personen ab 75 Jahren häufig ein hohes Risiko für kardiovaskuläre (ASCVD) Ereignisse besteht (rund 5% pro Jahr), besteht kein Grund anzunehmen, dass ab 75 Jahren die positiven kostengünstigen Effekte plötzlich entfallen würden. Die Studie des BAG zeigt auch, dass die narrative Untersuchung des Swiss Medical Boards zur Kosteneffektivität von Statinen falsche Ergebnisse produziert hat (23–27).

Table 5: HTA report about Statins, BAG Nov 2020, regarding cost-efficiency of statins according to level of AGLA risk.

Age	AGLA risk					
	1%	5%	10%	15%	20%	25%
Males						
40	39,514	4,518	1,088	-105	-748	-1,154
45	59,300	5,798	925	-466	-1,134	-1,542
50	88,152	8,291	890	-913	-1,652	-2,055
55	114,080	12,185	1,318	-1,297	-2,268	-2,714
60	157,037	18,288	2,694	-1,317	-2,832	-3,472
65	204,759	26,356	5,466	-580	-2,999	-4,115
70	274,366	38,398	10,214	1,565	-2,243	-4,208
75	381,012	59,023	19,420	6,692	677	-2,658
Females						
40	14,133	2,757	471	-722	-1,214	-1,573
45	21,095	3,023	383	-702	-1,320	-1,985
50	35,175	3,114	108	-1,009	-1,653	-2,075
55	61,885	4,348	-370	-1,584	-2,176	-2,563
60	91,027	7,992	-400	-2,322	-2,993	-3,327
65	139,794	15,349	1,200	-2,500	-3,811	-4,345
70	217,042	28,403	5,726	-907	-3,668	-4,963
75	344,412	51,832	16,038	4,660	-634	-3,512

A major issue reflects the AGLA correction factor of 0.7, which was derived from our observation in 100 patients having had a coronary calcium score in the year 2000 (<https://cardiovascmed.ch/article/doi/cvm.2005.01103>).

Es besteht somit zu den positiven Statineffekten ab 65, 70 und 75 Jahren weitgehend Gewissheit, jedoch weniger direkte Evidenz aus randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien, weswegen in Australien die Staree Studie durchgeführt wird (28). In der Staree Studie werden 18'000 Personen im Alter von 70 Jahren oder mehr untersucht. Die Wirksamkeit von Atorvastatin 40 mg gegenüber Placebo ist doppelt verblindet. Die Studie schliesst noch Personen bis Ende 2022 ein und die Studie wird im Dezember 2023 abgeschlossen werden. Der primäre Endpunkt ist Tod oder Demenz. Sekundäre Endpunkte (insgesamt 12) sind u.a. Herzinfarkt, Hirnschlag, Demenz und Gebrechlichkeit. Eingeschlossen werden alle unabhängig lebenden Personen ab 70. Lebensjahr, ausgeschlossen werden Personen mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (Herzinfarkt, Hirnschlag, PTCA, PAD, CABG), Demenz, Diabetes mellitus Typ II, Cholesterin > 7.5 mmol/l, Niereninsuffizienz, Leberkrankheiten, Lebenserwartung unter 5 Jahren, Teilnahme in anderen Studien, absolute Kontraindikation für Statine, aktuelle Einnahme von Statinen oder Weigerung, Statine abzusetzen, Einnahme von bestimmten Medikamenten (Langzeitgebrauch von Cytochrome P450 (CYP) 3A4 Inhibitoren.

Die Stream-Studie (29) wurde mit folgender Begründung konzipiert: «Statine gehören zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten. Während sie sich bei Probanden mittleren Alters als wirksam (effective) zur Primär- und Sekundärprävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) erwiesen haben, ist ihr Nutzen (benefit) für die Primärprävention bei älteren Erwachsenen (im Alter von ≥ 70 Jahren) ohne CVD ungewiss, insbesondere bei Patienten mit Multimorbidität. Das Ziel dieser randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ist es, eine Orientierungshilfe zu den Vorteilen und Risiken einer Statin-Absetzung bei multimorbiden älteren Erwachsenen zu geben.»

Die Autoren begründen die Stream-Studie vor folgendem Hintergrund: «Hintergrund: Bisher hat keine RCT, die den Nutzen von Statinen in der Primärprävention untersucht, ausschließlich multimorbide Teilnehmer im Alter von 70 Jahren und älter (70+) rekrutiert, und Teilnehmer über 70 sind in den meisten RCTs unterrepräsentiert, einschließlich derjenigen, die den Nutzen von Statinen in der Primärprävention untersuchen. Nebenwirkungen von Statinen und Arzneimittelwechselwirkungen sind jedoch in Populationen multimorbider älterer Erwachsener häufig und können sich negativ auf die Lebensqualität auswirken. In Beobachtungsstudien wurde gezeigt, dass der Anteil der Patienten, die unter Statinen eine Myalgie entwickeln, bei 5-20 % liegt; höheres Alter und Polypharmazie sind bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung von Muskelproblemen unter Statinen. Darüber hinaus treten bei multimorbiden älteren Erwachsenen mit Polypharmazie eher Nebenwirkungen von Statinen (z. B. erhöhte Leberenzyme, Diabetes, Myopathie, Rhabdomyolyse) und Arzneimittelwechselwirkungen (z. B. Antibiotika, Antimykotika) auf, mit den möglichen Folgen einer Arzneimitteltoxizität und einer verringerten körperlichen Wirkungsaktivität, Sarkopenie und Stürze. In der Praxis werden Statine häufig bei multimorbiden älteren Erwachsenen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen nach Nebenwirkungen abgesetzt. Der klinische Nettonutzen von Statinen für die Primärprävention bei multimorbiden älteren Erwachsenen über 70 bleibt unklar, und die Wirkung der Multimorbidität könnte die Evidenz dahingehend verschieben, dass keine Statinbehandlung bevorzugt wird, aber keine große RCT untersuchte dieses Thema.»

Studiendesign: «Die Studie ist eine multizentrische, randomisierte Nichtunterlegenheitsstudie, die an mehreren Zentren in der Schweiz durchgeführt wird. Die Studienteilnehmer werden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 entweder der Unterbrechung (Interventionsarm) oder der Fortsetzung (Kontrollarm) der Statintherapie zugeteilt. Die Studie ist offen, mit verblindeter Ergebnisbewertung. Nach dem Einschluss werden die Studienteilnehmer zunächst nach 3 Monaten und dann jährlich für durchschnittlich 24 Monate telefonisch nachbeobachtet (min. Nachbeobachtungszeitraum 12 Monate, max. Nachbeobachtungszeitraum 48 Monate). Die Ergebnisse werden bei jedem Follow-up der Studie bewertet.»

Primäre Endpunkte: «Tod aller Ursachen und schweren nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen (nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall) innerhalb von 24 Monaten. Der primäre Endpunkt ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus Tod aller Ursachen und schwerwiegenden nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen (nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Der Gesamttod (und nicht nur der kardiovaskuläre Tod) wird

gewählt, um eine mögliche Verschiebung von kardiovaskulären Todesursachen zu anderen Todesursachen zu berücksichtigen. Der zusammengesetzte Endpunkt wurde ausgewählt, um den klinischen Nettonutzen in dieser Population mit erwarteter hoher Sterblichkeit zu bewerten. Das Komitee für klinische Ereignisse, das vermutete Ereignisse für die primären und sekundären klinischen Endpunkte klassifiziert, ist verblindet. Der primäre Analysezeitraum liegt bei 24 Monaten, und die Datenerhebung wird bis zu 48 Monate durchgeführt.»

Sekundäre Endpunkte: «Zusammengesetzter Endpunkt aus Tod aller Ursachen und schweren nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen (nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall) innerhalb von 48 Monaten. Zusammengesetzter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache und schwerwiegenden nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen (nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Tod jeglicher Ursache [Zeitraumen: bis zu 48 Monate]. Alle Todesfälle (aus welchem Grund auch immer). Nicht-CV-Tod [Zeitraumen: bis zu 48 Monate]: Alle Todesfälle mit Ausnahme von Todesfällen aufgrund schwerwiegender CV-Ereignisse. Wichtige CV-Ereignisse [Zeitraumen: bis zu 48 Monate]. CV Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall. Lebenslaufereignisse insgesamt [Zeitraumen: bis zu 48 Monate]: CV Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall (einschließlich TIA) und arterielle Revaskularisation (koronare und periphere dringende und nicht dringende Revaskularisation): Zusammengesetzte Ereignisse insgesamt bis zu 48 Monate: Tod jeglicher Ursache, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall (einschließlich TIA) und arterielle Revaskularisation (koronare und periphere dringende und nicht dringende Revaskularisation). EQ-5D-Fragebogen [Zeitraumen: 3, 12 (Primäranalyse), 24, 36, 48 Monate]. EQ-5D ist der Name des Instruments und kein Akronym. Allgemeine Bewertung der Lebensqualität. Der mögliche Wertebereich reicht von 0 bis 1,0, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Verbaler numerischer Schmerzbewertungswert (VNPRS) 3 Monate. Um Statin-assoziierte Muskelsymptome zu beurteilen. Der VNPRS ist eine 11-Punkte-Skala, die von 0-10 bewertet wird, wobei höhere Werte einen höheren Schmerzgrad anzeigen. Selbstberichtete Stürze 12 Monate. Selbstberichtete Stürze, jeder Teilnehmer sammelt und listet alle Stürze während der ersten 12 Monate nach der Randomisierung auf. Umstände und medizinische Folgen jedes Sturzes werden erhoben. Aggregiert als Sturzrate (Stürze pro Person und Jahr). Kraft, Unterstützung beim Gehen, Aufstehen von einem Stuhl, Treppensteigen und Stürzen (SARC-F-Fragebogen) 12 (Primäranalyse), 24, 36, 48 Monate. 5-Punkte-Fragebogen, die Punktzahl reicht von 0 bis 10, wobei höhere Punktzahlen einen höheren Grad an Sarkopenie anzeigen. Girerd-

Medikamenteneinhaltungsskala 12 (Primäranalyse), 24, 36, 48 Monate 6-Punkte-Fragebogen, die Punktzahl reicht von 0 bis 6, höhere Punktzahlen weisen auf eine schlechtere Medikamentenadhärenz hin.»

Einschlusskriterien: «Schriftliche Einverständniserklärung, ≥ 70 Jahre alt, Multimorbid mit ≥ 2 koexistierenden chronischen Erkrankungen (definiert durch ICD-10-Codes) mit einer geschätzten Dauer von 6 Monaten oder mehr basierend auf einer klinischen Entscheidung, abgesehen von Dyslipidämie, die mit Statinen behandelt wird. Einnahme eines Statins für ≥ 80 % der Zeit während des Jahres vor der Einschreibung.»

Ausschlusskriterien: «Kardiovaskuläre Sekundärprävention basierend auf früheren großen Statinstudien, definiert als: Vorgeschichte eines Myokardinfarkts Typ 1 (NSTEMI/STEMI), oder Vorgeschichte einer instabilen Angina pectoris, definiert als symptomatisches ACS in Ruhe, Crescendo oder neu auftretende Angina (CCS 2 oder 3) ohne EKG- oder kardiale Biomarker-Veränderungen (basierend auf verfügbaren Dokumenten), oder stabile Angina pectoris mit einer dokumentierten Ischämie bei einem Belastungstest oder mit einer signifikanten Koronarerkrankung, definiert als Koronarstenose > 50 %, oder Anamnese einer perkutanen Koronarintervention (Ballon oder Stent) oder Koronararterien-Bypass-Operation, oder Geschichte des Schlaganfalls, oder Vorgeschichte einer transienten ischämischen Attacke, definiert als transientes neurologisches Defizit ohne Diffusionsbeschränkung im MRT, oder Karotis-Revaskularisation in der Anamnese (Stent oder Bypass), oder Vorgeschichte einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, die eine Revaskularisierung erfordert (Stent oder Bypass; Fontaine IV) oder Aortenerkrankung, die eine Gefäßreparatur erforderte, oder Aortenaneurysma mit einem maximalen Durchmesser von $> 5,5$ cm (Männer) oder $> 5,2$ cm (Frauen), basierend auf verfügbaren Dokumenten, Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie basierend auf dem Dutch Lipid Score ≥ 6 basierend auf verfügbaren Dokumenten (LDL-Cholesterin, Familienanamnese, persönliche Vorgeschichte), erhöhtes Sterberisiko innerhalb von 3 Monaten nach Studienbeginn, definiert als: hospitalisierte Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme für Palliativpflege vorgesehen sind oder hospitalisierte Patienten mit einem Palliative Performance Scale (PPS)-Level < 30 % (basierend auf der Situation mindestens 1 Monat vor dem Krankenhausaufenthalt), dies entspricht einer geschätzten Überlebensrate von 43 % nach 3 Monaten; oder Patienten mit einer fortgeschrittenen metastasierten Krebsprognose von ≤ 20 % Überlebensrate innerhalb von 1 Jahr nach Baseline (basierend auf: <https://cancersurvivalrates.com>)»

Begründung

Die Sicherheit und Gesundheit der betroffenen Studienteilnehmerinnen sind in der Stream Studie gefährdet. Die medizinische Evidenz zur Effektivität der Lipidtherapie insbesondere mit Statinen ist auch für Personen ab 70 Jahren erwiesen. Die von den Autoren erwähnte Ungewissheit der Statin-Effekte ab 70 Jahren ist eine Falschbehauptung. Es besteht weniger Gewissheit als bei Personen unter 70 Jahren, aber keine Ungewissheit. Zudem hat das Bundesamt für Gesundheit die Kosteneffektivität von Statinen bis 75 Jahren festgestellt.

Kritikpunkte an den Stream Studienautoren zur Studienanlage betreffend:

Begründung: Die Wirksamkeit von Statinen wird zugegeben, aber im Alter ab 70 Jahren als ungewiss bezeichnet, es müsste heissen, weniger gewiss. Statt Wirkung wird der Begriff Nutzen (benefit) verwendet, ohne dass dieser Begriffswechsel begründet wird.

Hintergrund: Die erwähnten Gründe rechtfertigen keine weitere Studie. Bereits im klinischen Alltag werden sämtliche Limitationen der Statinbehandlung berücksichtigt.

Studiendesign: dieses ist falsch gewählt. Eine non-inferiority Studie kann eine fehlende Wirkung nicht ausschliessen, hierfür wird das Studiendesign der Staree Studie verwendet mit ca 80'000 Patientenbeobachtungsjahren (Stream: ca. 1800). Non-inferiority Studien werden aus ethischen Gründen immer mit einem aktiven Komparator durchgeführt, da die Wirkung des Vergleichsmedikaments ja erwiesen ist (1). Placebo-Studien oder gar absetzen von wirksamen Medikamenten sind in non-inferiority Trials deshalb nicht gestattet. Die European Medicines Agency definiert klar: «The objective of a non-inferiority trial is sometimes stated as being to demonstrate that the test product is not inferior to the comparator. However, only a superiority trial can demonstrate this.» (2).

Primäre Endpunkte: das Studiendesign gestattet nicht, die Wirkung von Statinen zu untersuchen. Die Beobachtungsjahre sind viel zu tief gewählt.

Sekundäre Endpunkte: das open-label Studiendesign gestattet keine Aussagen zu den meisten sekundären Endpunkten, insbesondere Lebensqualität, Schmerzbewertung, Kraft, Medikamentenadhärenz. Hierfür sind z.B. N-1 Studien notwendig (30).

Einschlusskriterien: Multimorbidität erhöht das Risiko für das Vorliegen einer präklinischen Atherosklerose und das Risiko für tödlichen und nicht-tödlichen Herz- und Hirnschlag, z.B. betreffend Kombinationen mit Diabetes mellitus Typ II, entzündliche-rheumatische Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Nikotin- oder e-Zigaretten Gewohnheit, erhöhtes CRP, Adipositas, Arthrosen und andere Krankheiten mit Bewegungsmangel, arterielle Hypertonie, Dutch Lipid Score 3 bis 5 ist eine familiäre Hypercholesterinämie möglich (z.B. positive Familienanamnese und LDL 5.0 mmol/l = 5 Punkte).

Ausschlusskriterien: In der Staree Studie gelten Diabetes mellitus Typ II, Niereninsuffizienz oder ein Cholesterin von > 7.5 mmol/l als Ausschlusskriterien. Die Stream-Studie schliesst aufgrund des Multimorbiditätskriteriums zahlreiche Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko einschliesslich Cholesterin > 7.5 mmol/l ein. Es sind deshalb weitere Ausschlusskriterien zu fordern, z.B. Vorliegen einer subklinischen Atherosklerose in der Bildgebung (31), dies in Übereinstimmung mit Mortensen (32). Auch existiert weltweit keine Empfehlung, Statine ab 70 Lebensjahren abzusetzen oder nicht einzusetzen. Grund dafür ist die Anzahl erwarteter Lebensjahre. Beträgt diese mehr als 5 Jahre besteht ein Konsens darüber, Statine einzusetzen (3).

Informed consent form (ICF).

Aufgrund der wissenschaftlich falschen Darstellung der Statin Wirksamkeit bei Personen ab 70 Jahren durch die Autoren der Stream Studie ist davon auszugehen, dass die Angaben im ICF nicht korrekt sind oder Tatsachen in der Art verdreht werden, dass die Gefährdung der Studienteilnehmerinnen von diesen zu wenig oder gar nicht erkannt wird.

Die [Stream-Studie](#) des Berner Instituts für Hausarztmedizin lädt Ärztinnen und Ärzte ein, Patientinnen und Patienten, die 70 Jahre und älter sind und denen ein cholesterinsenkendes Statin verschrieben wurde, anzufragen, ob sie bereit wären, dieses zu Studienzwecken abzusetzen. Willigen sie ein, so entscheidet ein Computerprogramm zufällig, welche Hälfte von ihnen das verschriebene Medikament weiterhin erhält und welche nicht. Nach 12 bis 45 Monaten will man schauen, ob in jener Gruppe, welche die Behandlung abgesetzt hat, auch wirklich mehr Herzinfarkte und Hirnschläge auftreten.

Hierzu ist festzuhalten: Dafür, dass [Statin-Effekte im Alter](https://varifo.ch/statin-effekte/) (<https://varifo.ch/statin-effekte/>) plötzlich abnehmen sollen, gibt es keinerlei Evidenz. Die wissenschaftliche Situation ist lediglich so, dass für

den Effekt zur Prävention von Herzinfarkt und Hirnschlag durch Statine ab 70 Jahren weniger Evidenz besteht als insgesamt. Die Stream-Studie ist aus diesem Grund problematisch:

- Punkt zwei des [Nürnberger Kodex](https://de.wikipedia.org/wiki/N%C3%BCrnberger_Kodex) (https://de.wikipedia.org/wiki/N%C3%BCrnberger_Kodex) hält fest: «Der Versuch muss so gestaltet sein, dass fruchtbare Ergebnisse für das Wohl der Gesellschaft zu erwarten sind, welche nicht durch andere Forschungsmittel oder Methoden zu erlangen sind.»
- Verletzung Art. 11 HFG: da bereits die Staree Studie kurz vor dem Abschluss steht, ist ein weiteres Forschungsprojekt nicht notwendig
- Verletzung Art. 12 HFG: der erwartete klinische Effekt eines sicheren und im allgemeinen auch sehr gut verträglichen Statins (33) rechtfertigt die Risiken eines Absetzens von Statinen unabhängig von erwiesenen Nebenwirkungen nicht.
- Verletzung Art. 13 HFG: es besteht keine zwingende oder methodische Begründung für das Absetzen von Statinen (=Placebo Effekt), da der Effekt von Statinen auch ab 70 Jahren erwiesen ist und mit der Studienteilnahme nicht akzeptable Risiken auftreten.
- Verletzung Art. 16b HFG: es muss davon ausgegangen werden, dass die Risiken des Statin-Stop im ICF nicht korrekt wiedergegeben werden.

Es sind von der Stream-Studie keine für das Wohl der Gesellschaft fruchtbaren Ergebnisse zu erwarten. Zu riskieren, dass die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer einen Herzinfarkt oder einen Hirnschlag erleiden, ist folglich nicht verantwortbar. Dies insbesondere, weil derzeit internationale Studien laufen, um eben diese kleine verbleibende Evidenzlücke zu schliessen.

Über die Risiken einer Studienteilnahme informiert das Berner Institut für Hausarztmedizin die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wie folgt: «Der Cholesterinspiegel wird ansteigen. Es ist jedoch nicht bewiesen, dass ein erhöhter Cholesterinspiegel ein Risikofaktor für einen Herzinfarkt/Schlaganfall bei 70+ Personen, die nie eine solche Krankheit erlitten haben, darstellt.» Dies ist aufgrund der vorhandenen Evidenz eine Falschaussage (4).

Und weiter: «Ein Herzinfarkt/Schlaganfall kann trotz Statin/tiefem Cholesterinspiegel eintreten.» Mit einer solchen Aussage wird bewusst die positive Wirkung zusätzlich schlecht geredet. Solche Irreführungen nutzen Unsicherheiten der Seniorinnen und Senioren aus, ein weiterer Verstoss gegen den Nürnberger Kodex:

- Punkt eins des Nürnberger Kodex hält fest: «Die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson ist unbedingt erforderlich. Das heißt, dass die betreffende Person im juristischen Sinne fähig

sein muss, ihre Einwilligung zu geben; dass sie in der Lage sein muss, unbeeinflusst durch Gewalt, Betrug, List, Druck, Vortäuschung oder irgendeine andere Form der Überredung oder des Zwanges, von ihrem Urteilsvermögen Gebrauch zu machen; dass sie das betreffende Gebiet in seinen Einzelheiten hinreichend kennen und verstehen muss, um eine verständige und informierte Entscheidung treffen zu können.»

Die Studie räumt auf ihrer [Website \(https://www.statin-stream.ch/infos-fuer-teilnehmer/\)](https://www.statin-stream.ch/infos-fuer-teilnehmer/) Risiken zwar ein: «Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass Stoppen der Statin-Therapie das Risiko eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls erhöhen könnte ...» Im Gespräch mit den Patientinnen und Patienten wie es ein [Beispielfilm \(https://www.youtube.com/watch?v=UYBw1LapqS0&t=1s\)](https://www.youtube.com/watch?v=UYBw1LapqS0&t=1s) zeigt, wird dann aber einseitig informiert und suggestiv gefragt, womit die Seniorinnen und Senioren manipuliert werden könnten. Es stellt sich deshalb die Frage, ob behandelnde Ärztinnen und Ärzte diese Gespräche führen dürfen, oder ob dies vor obigem Hintergrund nicht wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern vorbehalten sein sollte, da die Gespräche selbst Teil der Studie sind:

- Punkt acht des Nürnberger Kodex hält fest: «Der Versuch darf nur von wissenschaftlich qualifizierten Personen durchgeführt werden. Größte Geschicklichkeit und Vorsicht sind auf allen Stufen des Versuchs von denjenigen zu verlangen, die den Versuch leiten oder durchführen.»

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Michel Romanens, Olten
Leitung VEMS, FAIRFOND, VARIFO



Dr. Walter Warmuth, Leipzig.
Mitglied VEMS, FAIRFOND Stiftung



Beilagen: Doppel der Eingabe

Mitunterzeichnung:

Dr. med. Ted Schober, Lützelflüh, Mitglied VEMS, FAIRFOND Stiftung
Flavian Kurth, Basel (Sekretär VEMS, FAIRFOND Stiftung)

Literatur

1. Hahn S. Understanding noninferiority trials. *Korean J Pediatr* 2012;55(11):403. Doi: 10.3345/KJP.2012.55.11.403.
2. EMEA. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON REPORTING THE RESULTS OF POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSES DRAFT AGREED BY EFFICACY WORKING PARTY ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION. 2007.
3. Management of elevated low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) in primary prevention of cardiovascular disease - UpToDate. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-elevated-low-density-lipoprotein-cholesterol-ldl-c-in-primary-prevention-of-cardiovascular-disease?search=statins in elderly&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/management-of-elevated-low-density-lipoprotein-cholesterol-ldl-c-in-primary-prevention-of-cardiovascular-disease?search=statins%20in%20elderly&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed June 28, 2022.
4. 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. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32233-9.
5. Byrne P., Cullinan J., Smith SM. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ* 2019;367. Doi: 10.1136/BMJ.L5674.
6. Shepherd J., Blauw GJ., Murphy MB., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2002;360(9346):1623–30. Doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-X.
7. Ruscica M., Macchi C., Pavanello C., Corsini A., Sahebkar A., Sirtori CR. Appropriateness of statin prescription in the elderly. *Eur J Intern Med* 2018;50:33–40. Doi: 10.1016/J.EJIM.2017.12.011.
8. van der Ploeg MA., Streit S., Achterberg WP., et al. Patient Characteristics and General Practitioners' Advice to Stop Statins in Oldest-Old Patients: a Survey Study Across 30 Countries. *J Gen Intern Med* 2019;34(9):1751–7. Doi: 10.1007/S11606-018-4795-X.
9. Kutner JS., Blatchford PJ., Taylor DH., et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175(5):691–700. Doi: 10.1001/JAMAINTERNMED.2015.0289.
10. Mach F., Baigent C., Catapano AL., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111–88. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

11. Gallino Augusto. AGLA_Stellungnahme_smarter-medicine_full-version_DE n.d.
12. Gencer B., Marston NA., Im K., et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396(10263):1637–43. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1.
13. 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. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028271.
14. Barry AR., O’Neill DE., Graham MM., et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Older Adults. vol. 0. Elsevier; 2016.
15. Savarese G., Gotto AM., Paolillo S., et al. Benefits of Statins in Elderly Subjects Without Established Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(22):2090–9. Doi: 10.1016/J.JACC.2013.07.069.
16. Zhou Z., Ryan J., Ernst ME., et al. Effect of Statin Therapy on Cognitive Decline and Incident Dementia in Older Adults. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(25):3145–56. Doi: 10.1016/J.JACC.2021.04.075.
17. Rea F., Biffi A., Ronco R., et al. Cardiovascular Outcomes and Mortality Associated With Discontinuing Statins in Older Patients Receiving Polypharmacy. *JAMA Netw Open* 2021;4(6):e2113186. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.13186.
18. Eilat-Tsanani S., Mor E., Schonmann Y. Statin Use Over 65 Years and Mortality – A Ten-Year Follow-Up of 19 , 518 people The Department of Family Medicine , Clalit Health Services , northern region The Department of Family Medicine , Azrieli Faculty of Medicine , Bar Ilan University , Safed , I. *JAGS (Supplementary Append* 2019;67:1–15.
19. Giral P., Neumann A., Weill A., Coste J. 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* 2019. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz458.
20. Orkaby AR., Driver JA., Ho YL., 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. Doi: 10.1001/JAMA.2020.7848.
21. BAG HTA STATINE. Available at: <https://varifo.ch/bag-hta-statine/>. Accessed June 25, 2022.
22. Oordt A., Bunge E., Klein P., et al. Health Technology Assessment. Scoping report on Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in Switzerland. Federal Office of Public Health. Available at: <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/bezeichnung-der-leistungen/Re-Evaluation-HTA/scoping-report-statins-in-primary-prevention-of-cardiovascular-events-and-mortality-in->

switzerland.PDF.download.PDF/STATIN~1.PDF.

23. Felder S., Jüni P., Meier CA., et al. SMB Statin Recommendation. 2014.
24. Romanens M., Warmuth W. Varifo-Gutachten: Die Effekte der Swiss Medical Board Empfehlung 2014 zu den Statinen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in der medizinischen Grundversorgung. 2019.
25. Romanens M., Sudano I., Szucs T., Adams A. Medical Costs per QALY of Statins Using the Swiss Medical Board (SMB) assumptions: Observed Effects in Two Large Primary Prevention Cohorts from Germany and Switzerland. SGIM Congress.
26. Swiss Medical Board. Available at: <https://varifo.ch/swiss-medical-board/>. Accessed June 26, 2022.
27. Romanens M. Kosten pro QALY, Effekt auf die Beobachtung über 10 statt 5 Jahre, Kommentare von Prof. S. Felder vom 07.12.2014. 2014.
28. A Clinical Trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123>. Accessed June 6, 2022.
29. Rodondi Nicolas. STREAM Trial - Statins in Multimorbid Older Adults Without Cardiovascular Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Clinical Trials GOV. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05178420>. Accessed June 5, 2022.
30. Wood FA., Howard JP., Finegold JA., et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med* 2020;NEJMc2031173. Doi: 10.1056/NEJMc2031173.
31. Romanens M., Adams A., Sudano I., et al. Prediction of cardiovascular events with traditional risk equations and total plaque area of carotid atherosclerosis. *Prev Med (Baltim)* 2021;147:106525. Doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106525.
32. Mortensen MB., Falk E. Primary Prevention With Statins in the Elderly. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(1):85–94. Doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.080.
33. Nanna MG., Navar AM., Wang TY., et al. Statin use and adverse effects among adults > 75 years of age: Insights from the patient and provider assessment of lipid management (PALM) registry. *J Am Heart Assoc* 2018;7(10). Doi: 10.1161/JAHA.118.008546.