

# Även hos äldre kan sänkt LDL ge minskad risk för hjärtsjukdom

DEN RELATIVA RISKREDUKTIONEN AV BEHANDLING RIKTAD MOT LDL VAR DENSAMMA FÖR PATIENTER ÖVER RESPEKTIVE UNDER 75 ÅR

**Preventiv behandling** riktad mot höga nivåer av LDL eller plasmakolesterol hos personer över 75 år har varit omdiskuterad. Relativt få äldre får i dag statiner som led i kardiovaskulär prevention, i synnerhet primärprevention. I riktlinjer har behandling av äldre ofta låg prioritet.



**Olov Wiklund**, professor emeritus, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet  
 ● olov.wiklund@wlab.gu.se

Kolesterol som riskfaktor har i tidigare studier visats vara mindre betydelsefull hos äldre. I till exempel en metaanalys från 2007 är hazardkvoten (HR) 0,45 för kardiovaskulär död associerad med 1 mmol/l lägre kolesterolvärde i den yngsta gruppen, men i gruppen över 80 år HR 0,85 [1]. I många studier av äldre ses en svagt positiv, ingen eller i något fall inverterad relation mellan kolesterol, LDL och kardiovaskulär sjukdom. De flesta av dessa studier baseras dock på kohorter från sent 1900-tal, och i flera studier är grupperna relativt små med kort uppföljning [2-6].

Efter år 2000 har en dramatisk demografisk förändring skett bland äldre. Medelöverlevnaden i Sverige har sedan 1970 ökat från 72 till 81 år för män och från 77 till 85 år för kvinnor. Den förväntade överlevnaden för en 65-åring i västvärlden är i dag över 20 år [7]. De äldre utgör en allt större del av befolkningen. Hjärtinfarkt har minskat hos yngre, medan en allt större andel av patienter med hjärtinfarkt är äldre. 80 procent av dem som dör av hjärtinfarkt är över 65 år [8]. Hur förändrad demografi och

förändrat sjukdomsmönster påverkar riskfaktorer och behandlingsstrategier för personer i hög ålder är dåligt studerat, och behovet av mera aktuella data är stort.

Nyligen har två för dessa frågeställningar relevanta artiklar publicerats i Lancet.

## LDL en riskfaktor även hos äldre

I en artikel från Copenhagen general population study analyseras relationen mellan LDL och risken för insjuknande i hjärtinfarkt och i generell kardiovaskulär sjukdom [9]. I studien fann man att LDL har samma betydelse som riskfaktor i alla åldrar, även för de äldre, såväl över 70 som över 80 år. Utgångspopulationen var 91 131 personer i åldersintervallet 20-100 år som inkluderades under åren 2003 till 2015, med en uppföljningstid på i genomsnitt 7,7 år. Deltagarna hade vid tidpunkten för inklusion i studien inte tidigare hjärt-kärlsjukdom eller diabetes. 1 515 insjuknade i hjärtinfarkt och 3 389 insjuknade i någon form av aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom. När man beräknade HR för insjuknande i hjärtinfarkt per 1 mmol/l högre LDL-värde sågs en signifikant ökad risk för alla åldersgrupper, högst hos de yngsta (20-49 år). För dem som var äldre än 50 år var HR lika i alla åldersgrupper, omkring 1,28. Risken för kardiovaskulära händelser följde ett liknande mönster, men med lägre HR (omkring 1,13) (Figur 1). Om man fokuserade på personer med LDL-värde över 5 mmol/l och jämförde med personer med LDL < 3,0 mmol/l fann man att risken för hjärtinfarkt vid högt LDL var tredubblad i den äldsta gruppen (över 80 år) och omkring fördubblad i intervallet 50-80 år. Med analys av observerad incidens och kalkylerat NNT (number needed to treat) för att förhindra en hjärtinfarkt fick betydelsen av högt LDL hos äldre en ytterligare dimension. NNT-beräkningen baserades på behandlingseffekt i publicerade interventionsstudier. En mmol/l högre LDL-värde beräknades vara associerat med 2,5 (80-100 år), 1,3 (70-79 år), 0,7 (60-69 år) respektive 0,5 (50-59 år) fler insjuknanden i

hjärtinfarkt per tusen personår. Detta kan också uttryckas i NNT, avseende reduktion av LDL med 1 mmol/l, för att förhindra en hjärtinfarkt under 5 år: 80 (80-100 år), 145 (70-79 år), 261 (60-69 år), 439 (50-59 år). Denna beräkning baserades på hela gruppen. Samma mönster, men med betydligt lägre NNT, sågs om man fokuserade på de grupper som enligt rådande riktlinjer definieras ha hög risk och därmed rekommenderas statinbehandling [9, 10].

En begränsning med denna studie är att inkluderade personer var friska - fria från hjärt-kärlsjukdom och diabetes. Hur bilden ser ut i en sjukare grupp kan inte förutses. Om man i en sjukare högriskgrupp ser samma mönster kommer ännu fler sjukdomsfall att kunna förklaras av förhöjt LDL.

## LDL-reduktion och hjärtsjukdom hos äldre

Den terapeutiska vinsten av att sänka LDL-nivån hos äldre är även den omdiskuterad. I primärprevention har inga stu-

»Hjärtinfarkt har minskat hos yngre, medan en allt större andel av patienter med hjärtinfarkt är äldre.«

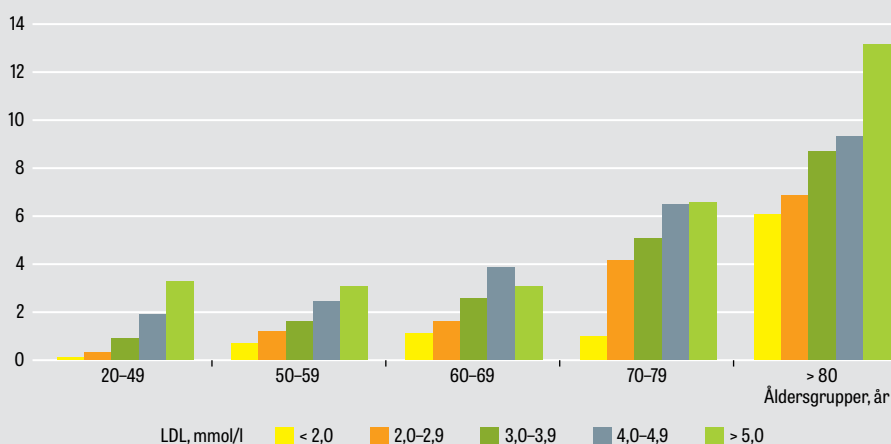
dier selektivt fokuserat på denna grupp. I flera av de genomförda randomiserade studierna har subgrupper med hög ålder analyserats. I en metaanalys av åtta studier analyserades effekt på personer över 65 år (n = 24 674) [11]. Statiner reducerade hjärtinfarkt med 39 procent (relativ risk [RR] = 0,61) och stroke med 24 procent (RR = 0,76). I Jupiterstudien, där effekten av rosuvastatin undersöktes, gjordes en subgruppsanalys av personer över respektive under 70 år [12]. Den relativa riskreduktionen var lika, men NNT för att förhindra en kardiovaskulär händelse var 24 i gruppen över 70 år och 36 i gruppen under 70 år. Detta antyder återigen potentialen

## HUVUDBUDSKAP

- I en samtida stor kohort av äldre, kardiovaskulärt friska personer är förhöjt LDL en riskfaktor för att insjukna i kardiovaskulär sjukdom.
- Även för äldre kan den kardiovaskulära risken reduceras med behandling riktad mot LDL, oavsett läkemedelstyp.
- Den relativa riskreduktionen är densamma för personer över och under 75 år, men genom den ökade sjukligheten bland äldre blir den absoluta riskreduktionen större (och därmed NNT lägre).

**FIGUR 1. Samband mellan LDL och hjärtinfarkt**

Insjuknade per 1 000 personår



► Insjuknande i hjärtinfarkt relaterat till ålder och LDL i Copenhagen general population study [9].

för ökad absolut riskreduktion vid hög ålder även om den relativa riskreduktionen är densamma som för yngre.

Även i sekundärprevention har få studier fokuserat på äldre. PROSPER inkluderade patienter med kardiovaskulär sjukdom i åldern 70–82 år, och med pravastatin reducerades risken för ny kardiovaskulär händelse med 15 procent, men ingen reduktion av stroke sågs [13]. Subgruppsanalyser har gjorts i flera studier. I 4S hade personer över 65 år samma relativa riskreduktion som yngre [14]. I HPS, med simvastatin mot placebo, var riskreduktionen densamma i grupperna < 65, 65–70 och > 70 år, (riskreduktion 18 procent för kardiovaskulär död och 25 procent för kardiovaskulära händelser) [15]. Liknande resultat har redovisats från SAGE [16], LIPID [17], CARE [18] och TNT [19].

I en nu publicerad metaanalys analyserades resultat från 24 studier, inkluderande statinbehandling och i senare studier behandling med ezetimib eller PCSK9-hämmare [20]. Studien visar att den relativa riskreduktionen av behandling är densamma för patienter över respektive

under 75 år. Totalt inkluderades 244 090 patienter varav 21 492 var över 75 år. Mediantiden för uppföljning av de inkluderade i studierna varierade mellan 2,2 och 6 år. Sammantaget minskade risken för kardiovaskulära händelser med 26 procent för varje mmol/l reduktion av LDL i gruppen över 75 år. Man fann ingen signifikant skillnad mellan åldersgrupper över och under 75 år, och inte heller någon signifikant skillnad mellan statiner och annan medicinering. Dessutom förelåg även en signifikant reduktion av de olika kardiovaskulära händelserna. I den äldre gruppen (> 75 år) var antalet händelser per år 40 procent högre än i den yngre gruppen. Resultatet understryker alltså att man med samma relativa riskreduktion uppnår en högre absolut riskreduktion.

### Kommentar

Med ändrad demografi och en även vid hög ålder allt friskare och aktivare befolkning bör äldre inte lämnas utan det skydd mot kardiovaskulära händelser som LDL-sänkning kan ge. Även om grunden för ett friskt åldrande läggs under hela livet kan

behandling hos äldre minska risken för sjukdom. Tidsperspektiven är annorlunda vid hög ålder, men även 65–70-åringen har i dag ett perspektiv att kunna leva relativt frisk i ytterligare 20 år eller mera. I HYVET visades också betydelsen av hypertoni-behandling i denna åldersgrupp [21].

Å andra sidan är befolkningen över 75 år mycket heterogen, med ökad förekomst av komorbiditet, nedsatt njur- och leverfunktion, allmän skörhet och ofta polyfarmaci. Detta är faktorer som ökar risken för biverkningar och dessutom kan minska den förväntade överlevnaden oavsett behandling. Behovet av en individuell bedömning är uppenbar, men hos många äldre patienter kan LDL-reduktion vara väl motiverad för att minska risken för hjärtsjukdom även i ett kortare tidsperspektiv. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Olov Wiklund ingår i rådgivande kommitté för Sanofi.

Citera som: *Läkartidningen*. 2021;118:20216

### SUMMARY

#### Elderly benefit from lower LDL-cholesterol

In two recent publications LDL-cholesterol and cardiovascular risk in the elderly was studied. A study from Copenhagen shows that LDL-cholesterol is similar as a risk-factor for myocardial infarction in all age-groups. Due to the higher incidence of myocardial infarction with age, the number of events associated with an increased LDL is higher among the elderly.

The effect of LDL reduction in the elderly was studied in a meta-analysis including statin studies as well as studies with ezetimibe and PCSK9 inhibitors. The relative risk reduction associated with a reduction of 1 mmol/l of LDL-cholesterol was 26%, similar for patients above or below 75 years of age.

These studies emphasize that reduction of LDL should be considered also in the elderly without many comorbidities.

## REFERENSER

- Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829-39.
- Anum EA, Adera T. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2004;14(9):705-21.
- Gransbo K, Almgren P, Nilsson PM, et al. Risk factor exposure in individuals free from cardiovascular disease differs according to age at first myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1977-81.
- Iversen A, Jensen JS, Scharling H, et al. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly: impact of age: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Intern Med*. 2009;20(2):139-44.
- Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA*. 1994;272(17):1335-40.
- Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open*. 2016;6:e010401.
- Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, et al. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017;389(10076):1323-35.
- Rosengren A. Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth? *Eur Heart J*. 2012;33(5):562-3.
- 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.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
- Savarese G, Gotto AM Jr, 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.
- Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(8):488-96, W174.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al; PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.
- Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, 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(12):4211-8.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):23-33.
- Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007;115(6):700-7.
- Hunt D, Young P, Simes J, et al. 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*. 2001;134(10):931-40.
- Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. 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*. 1998;129(9):681-9.
- Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al; Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2007;147(1):1-9.
- 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.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.