

Kardiologie 2014 · 8:120–124  
 DOI 10.1007/s12181-014-0555-2  
 Online publiziert: 27. Februar 2014  
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -  
 Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
 Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg  
 - all rights reserved 2014

H. Gohlke<sup>1</sup> · W. Koenig<sup>2</sup> · H. Schunkert<sup>3</sup> · N. Marx<sup>4</sup> · C. Hamm<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Ballrechten-Dottingen

<sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin II, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Ulm, Ulm

<sup>3</sup> Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, München

<sup>4</sup> Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Aachen, Aachen

<sup>5</sup> Medizinische Klinik I, Kardiologie/Angiologie, Universitätsklinikum Gießen u. Marburg GmbH, Gießen

## Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zu den neuen US-Leitlinien zur Verminderung des Atheroskleroserisikos mittels lipidsenkender Therapie

Im November 2013 veröffentlichten die American Heart Association und das American College of Cardiology (AHA/ACC), etwas über 10 Jahre nach der letzten Fassung [1], neue Leitlinien zur Lipidtherapie [2]. Eine wesentliche Neuerung dieser Leitlinie ist die Empfehlung zur hoch dosierten Statintherapie für eine Vielzahl von Patientengruppen. Gegenüber den bisherigen amerikanischen sowie den aktuellen europäischen Leitlinien treten LDL-Cholesterin-Zielwerte in den Hintergrund, was einen gewissen Paradigmenwechsel darstellt und starke Diskussionen ausgelöst hat.

Der Anspruch der neuen US-Leitlinien ist, sich eng an der „evidence-based medicine“ und damit an randomisierten Studien zu orientieren. Bei der Analyse der Literatur identifizierten die US-Autoren vier Patientengruppen, bei denen der Nutzen einer Therapie deutlich höher war, als die Risiken einer Behandlung mit Statinen. Hierzu gehören Patienten mit:

1. klinisch manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung,
2. primär erhöhten LDL-Cholesterin-Werten von über 190 mg/dl,
3. Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und LDL-Cholesterin-Werten  $\geq 70$  mg/dl,
4. einem 10-Jahres-Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen von wenigstens 7,5% nach

einem neuen Scoresystem und einem LDL-Cholesterin-Spiegel von über 70 mg/dl.

In der neuen AHA/ACC-Leitlinie werden im Wesentlichen Dosierungsvorschläge für Statine in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko gemacht, weil in keiner der randomisierten Studien die lipidsenkende Therapie auf LDL-Cholesterin-Zielwerte titriert wurde, sondern stets nur die Verwendung fixer Statindosen bei einem gegebenen Ausgangsrisiko erfolgte.

Bei Patienten mit hohem Ausgangsrisiko soll eine hoch dosierte Therapie mit Statinen (Atorvastatin, 40–80 mg, oder Rosuvastatin, 20–40 mg) eingesetzt werden, mit dem Ziel, die LDL-Cholesterin-Werte um mindestens 50% zu senken. Neben einer atherosklerotischen Erkrankung gilt ein kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko  $>7,5\%$  in 10 Jahren – anstelle von bisher 20% mit dem Framingham-Risk-Score (FRS) oder 5% mit dem SCORE-Algorithmus – als hoch.

Bei Patienten mit mäßig erhöhtem Risiko (5–7,5% kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko in 10 Jahren) und bei solchen, die eine hoch dosierte Statintherapie nicht vertragen, soll das LDL-Cholesterin mit einer mittleren Statindosis (Atorvastatin, 10–20 mg; Rosuvastatin, 5–10 mg; Simvastatin, 20–40 mg; Pravastatin, 40–80 mg;

Lovastatin, 40 mg; extended-release Fluvastatin, 80 mg; Fluvastatin, 40 mg 2-mal täglich; Pitavastatin, 2–4 mg) um 30–50% abgesenkt werden.

Das Ausgangsrisiko wird in der neuen US-Leitlinie mit einem neuen Scoringssystem bestimmt ([3]; <http://my.americanheart.org/cvriskscalculator>), welches den FRS ablösen soll. Vorwiegend waren hierfür zwei Gründe maßgebend: Erstens basiert der FRS auf relativ alten Daten, die das derzeitige Bevölkerungsrisiko nicht mehr adäquat wiedergeben, und zudem sind hier einige *weiche* Endpunkte integriert. Zweitens sollten erstmals auch Daten anderer Ethnizitäten für die Risikostratifizierung mitberücksichtigt werden. Hierfür wurden neben Framingham weitere Patientenkohorten wie ARIC, CHS und CARDIA herangezogen. Allerdings ist der neue Score bislang nur unzureichend extern validiert. Kritiker haben angemahnt, dass er zu einer 75–150%igen Überschätzung des aktuellen Risikos führen kann [4]. Zudem werden andere Grenzwerte als für den FRS vorgeschlagen. Eine kürzlich erschienene Stellungnahme der EAS/ESC [12] bezieht hier eine klare Position, die besagt, dass in Europa weiterhin der SCORE-Algorithmus verwendet werden sollte.

Die US-Autoren weisen auch auf Patientengruppen hin, für die es (noch) kei-

Kardio- vaskuläres Gesamt- risiko (SCORE) %	LDL-C-Konzentrationen				
	< 70 mg/dL < 1,8 mmol/L	70 bis < 100 mg/dL 1,8 bis < 2,5 mmol/L	100 bis < 155 mg/dL 2,5 bis < 4,0 mmol/L	155 bis < 190 mg/dL 4,0 bis < 4,9 mmol/L	> 190 mg/dL > 4,9 mmol/L
< 1	keine Lipidtherapie	keine Lipidtherapie	Lebensstiländerung	Lebensstiländerung	Lebensstil- änderung; ggf. medikamentöse Therapie, falls dauerhaft erhöht
Empf.-grad/ Evidenzgrad	IC	IC	IC	IC	Ila A
≥ 1 bis < 5	Lebensstil- änderung	Lebensstiländerung	Lebensstiländerung; ggf. medikamentöse Therapie, falls dauerhaft erhöht	Lebensstiländerung; ggf. medikamentöse Therapie, falls dauerhaft erhöht	Lebensstil- änderung; ggf. medikamentöse Therapie, falls dauerhaft erhöht
Empf.-grad/ Evidenzgrad	IC	IC	Ila A	Ila A	IA
≥ 5 und < 10, oder hohem Risiko	Lebensstil- änderung; ggf. medikamen- töse Therapie*	Lebensstiländerung; ggf. medikamentöse Therapie*	Lebensstil- änderung und unmittelbare medikamentöse Intervention	Lebensstil- änderung und unmittelbare medikamentöse Intervention	Lebensstil- änderung und unmittelbare medikamentöse Intervention
Empf.-grad/ Evidenzgrad	Ila A	Ila A	Ila A	IA	IA
≥ 10 oder sehr hohem Risiko	Lebensstil- änderung; ggf. medikamen- töse Therapie*	Lebensstil- änderung und unmittelbare medikamentöse Intervention	Lebensstil- änderung und unmittelbare medikamentöse Intervention	Lebensstil- änderung und unmittelbare medikamentöse Intervention	Lebensstil- änderung und unmittelbare medikamentöse Intervention
Empf.-grad/ Evidenzgrad	Ila A	Ila A	IA	IA	IA

\*Bei Patienten mit Myokardinfarkt sollte eine Statintherapie unabhängig von der Konzentration des LDL-C eingeleitet werden.  
LDL-C = low-density-Lipoprotein Cholesterin

**Abb. 1** ◀ Interventionsstrategien bezüglich des kardiovaskulären Gesamtrisikos und der LDL-Cholesterin-Konzentration

ne ausreichenden randomisierten Studien gibt, um eine Statintherapie zu empfehlen, und für die deshalb keine Empfehlungen ausgesprochen werden:

- Patienten über 75 Jahre ohne atherosklerotische Erkrankungen; hier wird eine eher zurückhaltende Einstellung vorgeschlagen,
- Patienten unter Dialysetherapie,
- Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-IV.

Weiterhin stellen die Autoren fest:

- Für Nichtstatin-Lipidsenker gibt es keine Daten zur prognostischen Relevanz.
- Der Einsatz von Cholesterin-Resorptionshemmern, Nikotinsäure und Fi-

braten alleine oder in Kombination mit einem Statin (auch nicht bei Statin-intoleranten Patienten) wird stark eingeschränkt.

- Ebenfalls sollten Surrogatmarker wie CRP, Kalziumscore und der Knöchel-Arm-Index zurückhaltend eingesetzt werden (Empfehlungsgrad IIB, Evidenzgrad B). Dies trifft auch auf eine familiäre Belastung zu.
- Der neue Risikokalkulator, der eine größere Anzahl von Hochrisikopatienten kennzeichnet, sollte konsequent eingesetzt werden.

Diese neuen Leitlinien sind in den USA nicht ohne Kritik geblieben. Da bislang in keiner klinischen Studie mit einem

Statin nach einem Risikoscore randomisiert wurde, wird berechtigterweise gefragt [4], ob es nicht einfacher sei, die Personen zu behandeln, bei denen bisher die Behandlung in randomisierten Studien mit Statinen erfolgreich war, nämlich solche mit erhöhtem LDL-Cholesterin (WOSCOPS, MEGA; [5, 6]), niedrigen HDL-Spiegeln (AFCAPS/TextCAPS; [7]), erhöhten CRP-Werten (JUPITER; [8]), Diabetes (CARDS; [9]) oder Hypertonie (ASCOT-LLA; [10]), anstatt sich mit der Statintherapie nach einem (nicht validierten) Risikoscore zu richten [11]. Auch können die im Score verwendeten Risikoschätzer (ebenso wie die nicht angewandten) als etwas arbiträr angesehen werden, da sie nicht formal in randomisierten Stu-

dien zur Untersuchung von Screeningstudien mit klinischen Endpunkten getestet worden sind, worauf allerdings bereits in den Leitlinien hingewiesen wird.

Weiterhin werden Studien zur Kosteneffektivität der Statintherapie bei Niedrigrisikopersonen gefordert, da möglicherweise über 45 Mio. Amerikaner im mittleren Alter durch die neuen Leitlinien als Zielgruppe für eine Statintherapie mit einem 10-Jahres-Risiko von über 5% in Betracht kämen [4]. Hier müssen auch die möglichen Nebenwirkungen (Typ-2-Diabetes, verminderte Lebensqualität, hämorrhagischer Schlaganfall) quantifiziert und berücksichtigt werden. Insbesondere wird kritisiert, dass bei der möglichen Indikation zur Statintherapie mehr Wert auf das Gesamtrisiko gelegt wird als auf erhöhte Cholesterinwerte: So mache bei einem hypertensiven Raucher mit grenzwertig erhöhten Cholesterinwerten die Lipidsenkung mit Statinen weniger Sinn als die Beeinflussung der anderen Risikofaktoren, die für das erhöhte Risiko verantwortlich sind.

Allerdings sollte auf den grundlegenden Unterschied zwischen den bisherigen US-Leitlinien und den ESC-Leitlinien hingewiesen werden: Es ist richtig, dass es keine Studien gibt, in denen die Statintherapie nach den Zielwerten titriert wurde. Dennoch erscheint es uns nicht abwegig zu sein, die epidemiologisch gut belegt Assoziation zwischen LDL-Spiegeln und Krankheitshäufigkeit sowie die Erfahrungen aus den bisherigen Studien zwischen Intensität der LDL-Senkung und Verminderung der Ereignisrate in die therapeutischen Konzepte mit einzubeziehen, wie dies in den ESC-Leitlinien getan wird.

Grundsätzlich kann man sagen, dass in den US-Leitlinien die Prozessqualität (ausschließlicher Einsatz von Statinen zur Lipidtherapie, wobei die Statindosis in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko festgelegt wird) betont wird, während in Europa, wo die Statintherapie als Erst- und Haupttherapie nie in Frage stand, die Ergebnisqualität (Erreichen von individuell definierten LDL-Zielwerten in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko) stärker im Vordergrund steht. Mit beiden Konzepten kann man – sofern sie konsequent umgesetzt werden – wohl vergleichbare Ergebnisse erzielen.

Auch die ESC-Leitlinien betonen die Notwendigkeit einer Risikostratifikation bei Personen ohne Gefäßerkrankung oder Diabetes. Jedoch gibt es viele Variablen, die stärker daran erinnern, dass der gesunde Menschenverstand und die klinische Beurteilung des individuellen Patienten mit einfließen sollten, so dass neben dem Gesamtrisiko auch das Risikoprofil berücksichtigt wird. Die Lipidtherapie ist bei den ESC-Leitlinien somit etwas stärker in ein Gesamtkonzept der Risikominimierung eingebettet und sollte auch nach der jüngst veröffentlichten Stellungnahme der EAS/ESC in unserem Land so beibehalten werden [12].

Ergeben sich nun aus den Veränderungen der US-Leitlinien auch Konsequenzen für die Anwendung unserer europäischen zielwertorientierten Leitlinien? Zunächst sind die Unterschiede zwischen den ESC- und den neuen US-Leitlinien geringer, als es auf den ersten Blick vermutet werden könnte. Die Behandlungsindikationen in den ESC-Leitlinien werden sehr ähnlich definiert (Abb. 1), und die Lipidtherapie mit Statinen stand bereits schon im Vordergrund. Auch sind die von der ESC angestrebten Zielwerte i. d. R. nur mit höheren Dosierungen von potenten Statinen zu erreichen. Die früher in den US-Leitlinien empfohlenen Nikotinsäurepräparate und Ezetimibe als „first-line medication“ fanden bereits in den ESC-Leitlinien keine Berücksichtigung. Daher sehen wir seitens der DGK eine stärkere Betonung der Statintherapie, wie sie in den aktuellen ESC-Leitlinien schon der Fall ist, nicht als notwendig an. Eine komplette Abkehr von Zielwerten erscheint nicht immer patientengerecht.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. H. Gohlke

Neue Kirchstr.22, 79282 Ballrechten-Dottingen  
h.gohlke@t-online.de

**Interessenkonflikt.** H. Gohlke, W. Koenig, H. Schunkert, N. Marx und C. Hamm geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143–3421
2. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al (2013) ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* (Epub ahead of print)
3. Prevention guidelines tools: CV risk calculator. Dallas: American Heart Association, 2013 (<http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>)
4. Ridker PM, Cook NR (2013) Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 382:1762–1765
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 333:1301–1317
6. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al (2006) Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 368:1155–1163
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 279:1615–1622
8. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al (2008) Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359:2195–2207
9. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685–696
10. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361:1149–1158
11. Ridker PM, Wilson PWF (2013) A trial-based approach to statin guidelines. *JAMA* 310:1123–1124
12. The European Atherosclerosis Society (EAS) (2013). New guidelines in USA: how do they compare with the EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidemia? EAS-Newsletter vom 22.11.2013. <http://www.eas-society.org/News.aspx?newsld=316>