



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE – HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V.

German Cardiac Society

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf

Telefon: +49 (0)211 600 692-0 Telefax: +49 (0)211 600 692-10
<http://www.dgk.org> E-mail: info@dgk.org

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zu den neuen US-Leitlinien zur Verminderung des Atherosklerose-Risikos mittels Lipid-senkender Therapie

Helmut Gohlke, Wolfgang Koenig, Heribert Schunkert, Nikolaus Marx, Christian Hamm

Im November 2013 veröffentlichten die American Heart Association und das American College of Cardiology (AHA/ACC), etwas über 10 Jahre nach der letzten Fassung¹, neue Leitlinien zur Lipidtherapie². Eine wesentliche Neuerung dieser Leitlinie ist die Empfehlung zur hochdosierten 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 es, sich eng an Evidence Based Medicine und damit an randomisierten Studien zu orientieren. Bei der Analyse der Literatur identifizierten die US-Autoren 4 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-Cholesterinwerten von über 190mg/dl
3. Typ 1 oder 2 Diabetes und LDL-Cholesterinwerten von 70mg/dl oder darüber
4. einem 10-Jahres-Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung von wenigstens 7,5% nach einem neuen Scoresystem und einem LDL-Cholesterin-Spiegel von wenigstens 70mg/dl.

Weil in keiner der randomisierten Studien die lipidsenkende Therapie auf LDL-Zielwerte titriert wurde, sondern stets nur fixe Statindosen bei einem gegebenen Ausgangsrisiko verwandt wurden, werden in der neuen AHA/ACC Leitlinie im Wesentlichen Dosierungsvorschläge für Statine in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko gemacht.

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

Bei Patienten mit mäßig erhöhtem Risiko (5 - 7,5% CV Erkrankungsrisiko in 10 Jahren) und bei solchen, die eine hochdosierte Statintherapie nicht vertragen können, 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 2x/Tag; Pitavastatin, 2 - 4 mg) um 30-50% abgesenkt werden.

Das Ausgangsrisiko wird in der neuen US-Leitlinie mit einem neuen Scoringsystem³ bestimmt: <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>, welches den Framingham Risk Score (FRS) ablösen soll. Vorwiegend zwei Gründe waren hierfür maßgebend: Erstens basiert der FRS auf relativ alten Daten, die das derzeitige Bevölkerungsrisiko nicht mehr adäquat wiedergeben und hat zudem einige „weiche“ Endpunkte integriert. Zweitens sollten erstmals auch Daten anderer Ethnizitäten für die Risikostratifizierung mitberücksichtigt werden. Hierfür wurden neben Framingham weitere Kohorten 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 kann⁴. Zudem werden andere

Cut-offs als für den FRS vorgeschlagen. Eine kürzlich erschienene Stellungnahme der EAS/ESC 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) keine ausreichenden randomisierten Studien gibt, um eine Statintherapie zu empfehlen und für die keine Empfehlungen ausgesprochen werden:

- Patienten über 75 Jahre ohne atherosklerotische Erkrankungen. Hier wird eine etwas zurückhaltendere Einstellung vorgeschlagen
- Patienten unter Dialyse-Therapie
- Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-IV.
- Die Autoren stellen ebenfalls fest, dass es für Nicht-Statin-Lipidsenker keine Daten zur prognostischen Relevanz gibt. So wird der Einsatz von Cholesterin-Resorptionshemmern, Nikotinsäure und Fibraten, alleine oder in Kombination mit einem Statin (auch nicht bei Statin-intoleranten Patienten), 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 Hochrisiko-Personen 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}, mit niedrigen HDL-Spiegeln (AFCAPS/TexCAPS) ⁷, erhöhten CRP-Werten (JUPITER) ⁸, mit 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 (genauso wie die nicht benutzten) als etwas arbiträr angesehen werden.

Weiterhin werden Studien zur Kosteneffektivität der Statintherapie bei Niedrig-Risiko-Personen gefordert, da möglicherweise über 45 Millionen Amerikaner in mittlerem 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 Risikofaktoren, die für das erhöhte Risiko verantwortlich seien.

Allerdings sollte auf den grundlegenden Unterschied zwischen den bisherigen US-Leitlinien und den ESC-Leitlinien hingewiesen werden: So ist es 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 belegte Assoziation zwischen LDL-Spiegeln und Krankheitshäufigkeit und 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 Haupt-Therapie 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 – wenn sie konsequent umgesetzt werden – wohl vergleichbare Ergebnisse erzielen.

Auch die ESC-Leitlinien betonen die Notwendigkeit einer Risikostratifikation bei Personen ohne Gefäßkrankung oder Diabetes, jedoch gibt es viele Variablen, die stärker daran erinnern, dass der gesunde Menschenverstand und die klinische Beurteilung des individuellen Patienten mit einfließen sollen, 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 Lande so beibehalten werden ¹².

Ergeben sich nun aus den Veränderungen der US-Leitlinien auch Konsequenzen für die Anwendung unserer europäischen Zielwert-orientierten Leitlinien? Zunächst sind die Unterschiede zwischen den ESC- und den neuen US-Leitlinien geringer, als es auf den ersten Blick vermutet werden könnte. Auch in den ESC Leitlinien werden die Behandlungsindikationen sehr ähnlich definiert (Tab. 1) und die Lipid-Therapie mit Statinen

stand bereits im Vordergrund. Auch sind die von der ESC angestrebten Zielwerte in der Regel nur mit höheren Dosierungen von potenten Statinen zu erreichen. Die früher in den US-Leitlinien empfohlenen Nikotinsäure-Präparate und Ezetimibe als *first-line medication* fanden bereits in den ESC-Leitlinien keine Berücksichtigung. So sehen wir seitens der DGK eine stärkere Betonung der Statintherapie, als es in den aktuellen ESC-Leitlinien schon der Fall ist, nicht als notwendig an. Eine komplette Abkehr von Zielwerten erscheint nicht immer patientengerecht.

Literatur:

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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* 2002;106:3143-421.
2. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 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* 2013 November 12 (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. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013 (epub ahead of print, 19. November).
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–17.
6. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155–63.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. 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* 1998; 279: 1615–22.
8. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
9. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364: 685–96.
10. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al; ASCOT investigators. 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* 2003; 361: 1149–58.
11. Ridker PM, Wilson PWF. A trial-based approach to statin guidelines. *JAMA* 2013; 310: 1123–24.
12. EAS Newsletter vom 22.11.2013. New guidelines in USA: How do they compare with the EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidemia?

Tabelle 1: Interventionsstrategien bezüglich des kardiovaskulären Gesamtrisikos und der LDL-C-Konzentration

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	I C	I C	I C	I C	IIa 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	I C	I C	IIa A	IIa A	I A
≥ 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	IIa A	IIa A	IIa A	I A	I A
≥ 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	IIa A	IIa A	I A	I A	I A

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