

Internist 2014 · 55:601–606
 DOI 10.1007/s00108-014-3492-z
 Online publiziert: 27. April 2014
 © The Authors 2014. This article is published
 with open access at link.springer.com

Redaktion

M. Wehling, Mannheim

G. Klose¹ · F.U. Beil² · H. Dieplinger³ · A. von Eckardstein⁴ · B. Föger⁵ ·
 I. Gouni-Berthold⁶ · W. Koenig^{7,8} · G.M. Kostner⁹ · U. Landmesser¹⁰ ·
 U. Laufs¹¹ · F. Leistikow¹² · W. März^{13,14,15} · M. Merkel¹⁶ ·
 D. Müller-Wieland¹⁷ · G. Noll¹⁰ · K.G. Parhofer¹⁸ · B. Paulweber¹⁹ ·
 W. Riesen²⁰ · J.R. Schaefer²¹ · E. Steinhagen-Thiessen^{22,23} · A. Steinmetz²⁴ ·
 H. Toplak²⁵ · C. Wanner²⁶ · E. Windler²⁷

Neue AHA- und ACC-Leitlinie zur Risikoreduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch Cholesterinsenkung

Stellungnahme der D·A·CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., der Österreichischen Atherosklerose Gesellschaft und der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweizer Gesellschaft für Kardiologie

Nach den Aktualisierungen der Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) für die Prävention und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen [1, 2] hat kürzlich eine Autorengruppe im Namen der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) eine Leitlinie zur Absenkung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch Cholesterinsenkung veröffentlicht [3]. Die Leitlinie beansprucht, die bislang in den USA akzeptierten Empfehlungen des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP/ATP III) aus den Jahren 2002 [4] und 2004 [5] in weiten Teilen abzulösen und in erster Linie auf rigoroser, systematischer Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien zu beruhen.

Die Autoren selbst und das breite Echo auf das Dokument lassen anklagen, die Leitlinie breche mit den Prinzipien der cholesterinsenkenden Behandlung, wie sie bisher in nordamerikanischen [4, 5] und europäischen [1, 2] Leitlinien nieder-

gelegt waren. Im Namen der D·A·CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., der Österreichischen Atherosklerose Gesellschaft (AAS) und der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweizer Gesellschaft für Kardiologie kommentieren wir die Kernstücke der AHA/ACC-Leitlinie und kommen zu dem Ergebnis, dass sie in der Praxis mit den europäischen Leitlinien der ESC und EAS weitgehend übereinstimmt. Soweit Unterschiede erkennbar sind, geben diese jedoch keine Veranlassung, von den bewährten und akzeptierten Prinzipien der ESC/EAS-Leitlinie abzuweichen.

Vier Patientengruppen mit Indikation zur cholesterinsenkenden Behandlung

Die AHA/ACC-Leitlinie attestiert den „low-density lipoproteins“ (LDL) eine zentrale und kausale Rolle bei der Entwicklung von Arteriosklerose. Die absolute Risikoreduktion durch Cholesterinsenkung ist sowohl in der Primär- als

auch in der Sekundärprävention proportional zur Höhe des globalen Risikos vor Beginn der Behandlung. Daher werden – wie in den europäischen Leitlinien – die Risikostratifizierung und Fokussierung auf Patienten mit erhöhtem Risiko empfohlen. Die Autoren der amerikanischen Leitlinie haben vier Risikogruppen identifiziert (■ **Tab. 1**).

Dies sind Personen mit

1. kardiovaskulären Erkrankungen als Folge von Atherosklerose [koronare Herzkrankheit (KHK), ischämische zerebrovaskuläre Erkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit],
2. primär erhöhtem LDL-Cholesterin (LDL-C) von >190 mg/dl (>4,9 mmol/l),
3. Diabetes mellitus im Alter von 40–75 Jahren und LDL-C von 70–190 mg/dl (1,8–4,9 mmol/l) ohne kardiovaskuläre Erkrankung,

Dieser Beitrag erschien in englischer Fassung in: Wien Klin Wochenschr 2014; 126:169–175.
 DOI 10.1007/s00508-014-0513-9.

Affiliationen der Autoren

- ¹ Praxis für Innere Medizin, Gastroenterologie, Kardiologie und Präventionsmedizin, Bremen
- ² Ambulanzzentrum Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- ³ Sektion für Genetische Epidemiologie, Department für Medizinische Genetik und Molekulare und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck
- ⁴ Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich
- ⁵ Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Bregenz
- ⁶ Zentrum für Endokrinologie, Diabetologie und Präventivmedizin, Universität zu Köln
- ⁷ Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin II – Kardiologie, Universitätsklinikum Ulm
- ⁸ Medizinisches Versorgungszentrum Kempten-Allgäu
- ⁹ Institut für Molekularbiologie und Biochemie, Zentrum für Molekulare Medizin, Medizinische Universität Graz
- ¹⁰ Herzklinik Hirslanden, Zürich
- ¹¹ Klinik Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin), Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- ¹² Nierenzentrum Mannheim
- ¹³ Medizinische Klinik V (Nephrologie, Hypertensiologie, Endokrinologie, Diabetologie, Rheumatologie), Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim
- ¹⁴ Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz
- ¹⁵ Synlab Akademie, Synlab Services GmbH, Mannheim
- ¹⁶ 1. Medizinische Abteilung, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
- ¹⁷ Abteilung für Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Asklepios Klinik St. Georg, Medizinische Fakultät der Semmelweis Universität, Hamburg
- ¹⁸ Medizinische Klinik II, Campus Großhadern, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
- ¹⁹ Universitätsklinik für Innere Medizin I, LKH Salzburg – Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Salzburg
- ²⁰ UFL Private Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen
- ²¹ Dr. R. Pohl Stiftungsprofessur für Präventive Kardiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Zentrum Innere Medizin – Kardiologie, Marburg
- ²² Charité – Universitätsmedizin, Berlin
- ²³ Evangelisches Geriatriezentrum, Berlin
- ²⁴ Innere Medizin, St. Nikolaus-Stiftshospital, Andernach
- ²⁵ Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
- ²⁶ Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg
- ²⁷ Präventive Medizin, Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Invasive Kardiologie, Universitäres Herzzentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

4. einem Risiko von $\geq 7,5\%$ für eine kardiovaskuläre Erkrankung in 10 Jahren und einem LDL-C von 70–190 mg/dl (1,8–4,9 mmol/l) ohne kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes basierend auf dem neuen ACC/AHA-Score.

1. Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen als Folge von Arteriosklerose

Für diese Patientengruppe wird eine „intensive Statintherapie“ mit 40 oder 80 mg Atorvastatin oder 40 mg Rosuvastatin täglich empfohlen, um das LDL-C um

mindestens 50% zu senken. Wenn dieses Ziel nicht erreicht wird, soll die zusätzliche Gabe anderer Lipidsenker erwogen werden. Evidenz aus Endpunktstudien für 40 mg Rosuvastatin bei Gefäßerkrankungen auf dem Boden von Arteriosklerose fehlt. Ebenso gibt es keine randomisierte Studie in der Sekundärprävention, in der Atorvastatin primär in einer Dosierung von 40 mg/Tag eingesetzt wurde. Lediglich eine Untergruppe der IDEAL-Studie erhielt 40 mg Atorvastatin täglich, wenn 80 mg Atorvastatin nicht toleriert wurden [6].

Das in den europäischen Leitlinien der ESC und EAS von 2011 veran-

kerte Ziel eines LDL-C von ≤ 70 mg/dl ($\leq 1,8$ mmol/l) für diese Patientengruppe wird nicht explizit aufgegriffen. Da das mittlere LDL-C von Patienten mit KHK unbehandelt zwischen 130 und 140 mg/dl liegt [7, 8], erreicht man mit einer Senkung um 50% in der Regel eine Konzentration in der Nähe des europäischen Zielwerts von 70 mg/dl (1,8 mmol/l). Jedoch hat etwa die Hälfte der Patienten ein niedrigeres LDL-C, sodass mit einer schematischen „intensiven Statintherapie“ bei Patienten mit niedrigem LDL-C vor Behandlung Konzentrationen erreicht werden können, deren Kosten-Nutzen-Relation fraglich ist und deren Langzeitfolgen bislang nicht hinreichend untersucht sind.

Andererseits ist es plausibel, anzunehmen, dass bei hohen LDL-C-Konzentrationen vor Behandlung eine Absenkung des LDL-C um lediglich 50% das Potenzial einer weiteren Verminderung ungenutzt lässt. Das gilt u. a. für Patienten mit KHK bei schwerer familiärer Hypercholesterinämie. Hinzu kommt, dass es erhebliche interindividuelle Unterschiede im Ansprechen auf Statine gibt [9]. Beispielsweise kann die Absenkung des LDL-C durch 10 mg Atorvastatin 5–60% betragen [10]. Die heutige Zielvorstellung einer individualisierten Therapie wird also trotz offensichtlicher klinischer Wertigkeit verlassen.

Der Verzicht auf konkrete Therapieziele für das LDL-C, der sich durch die gesamte AHA/ACC-Leitlinie zieht, wird damit begründet, dass in randomisierten, kontrollierten Studien bisher immer feste Dosierungen von Statinen, nie jedoch eine Dosistitration untersucht worden sei. Dies trifft nicht zu, da bereits in der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-Studie) titriert wurde und weitere Studien mit unterschiedlichen Dosierungen oder unterschiedlich stark wirkenden Statinen folgten [11]. In der Regel sind in den Studien genauso wenig Vorgaben zur prozentualen Absenkung des LDL-C wie für Zielwerte gemacht worden. Konsequenz wäre es daher gewesen, völlig auf die Angabe einer anzustrebenden LDL-C-Senkung zu verzichten und nur die Verordnung einer festen Dosis eines Statins ohne Kontrolle des LDL-C zu empfehlen, wie es für Patienten mit Nieren-

G. Klose

Neue AHA- und ACC-Leitlinie zur Risikoreduktion von Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch Cholesterinsenkung. Stellungnahme der D·A·CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen e. V., der Österreichischen Atherosklerose Gesellschaft und der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweizer Gesellschaft für Kardiologie

Zusammenfassung

Kürzlich wurde im Namen der American Heart Association und des American College of Cardiology eine Leitlinie zur Cholesterinsenkung und Reduktion des Risikos für arteriosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen veröffentlicht. Sie nimmt für sich in Anspruch, auf Evidenz randomisierter, kontrollierter Studien zu beruhen, und beschränkt sich deshalb auf die Behandlungsoptionen mit Statinen. Vor diesem Hintergrund gibt die Leitlinie keine Zielwerte mehr vor, sondern bezieht sich auf prozentuale Cholesterinsenkungen durch Statinmedikationen mit niedriger, moderater oder hoher Intensität, die allerdings genauso wenig als Vorgaben in randomisierten Studien geprüft worden sind wie die an der Praxis orientierten Zielwerte. Ähnliches gilt für die vier Patientengruppen, die

die Leitlinie aufgrund ihres Risikos als therapiebedürftig definiert. Keine größere Statinstudie hat Probanden aufgrund eines errechneten globalen Risikos eingeschlossen, sodass auch die Zuordnungskriterien willkürlich gewählt sind. Sie würden zu einer erheblichen Ausweitung der Primärprävention mit hohen und maximalen Statindosen führen. Die Festlegung auf Statindosierungen statt Cholesterinzielwerte steht dem Prinzip einer individualisierten Behandlung entgegen. Zu begrüßen ist die Möglichkeit des neuen Risikoscores, zusätzlich zum 10-Jahres-Risiko das Lebenszeitrisko bis zum 80. Lebensjahr zu ermitteln. Allerdings fließt dies nicht in die Behandlungsempfehlungen ein, obgleich Evidenz von Populations- und genetischen Studien darauf hinweist, dass die früh-

und langzeitige moderate Senkung des Low-density-lipoprotein(LDL)- oder Non-high-density-lipoprotein(HDL)-Cholesterins eine weitaus stärkere Wirkung hat als eine intensive Behandlung im fortgeschrittenen Alter. Hinsichtlich der Sekundärprävention stimmt die neue Leitlinie mit der europäischen weitgehend überein. Die beteiligten Fachgesellschaften des D·A·CH-Bereichs empfehlen, weiterhin entsprechend den bewährten Richtlinien wie den Leitlinien der European Society of Cardiology und der European Atherosclerosis Society zu verfahren.

Schlüsselwörter

Cholesterin · LDL · Kardiovaskuläres Risiko · Leitlinien · Statine

New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk. Statement of the D·A·CH Society for Prevention of Cardiovascular Diseases, the Austrian Atherosclerosis Society and the Working Group on Lipids and Atherosclerosis (AGLA) of the Swiss Society for Cardiology

Abstract

Guidelines for the reduction of cholesterol to prevent atherosclerotic vascular events were recently released by the American Heart Association and the American College of Cardiology. The authors claim to refer entirely to evidence from randomized controlled trials, thereby confining their guidelines to statins as the primary therapeutic option. The guidelines derived from these trials do not specify treatment goals, but refer to the percentage of cholesterol reduction by statin medication with low, moderate, and high intensity. However, these targets are just as little tested in randomized trials as are the cholesterol goals derived from clinical experience. The same applies to the guidelines of

the four patient groups which are defined by vascular risk. No major statin trial has included patients on the basis of their global risk; thus the allocation criteria are also arbitrarily chosen. These would actually lead to a significant increase in the number of patients to be treated with high or maximum dosages of statins. Also, adhering to dosage regulations instead of cholesterol goals contradicts the principles of individualized patient care. The option of the new risk score to calculate lifetime risk up to the age of 80 years in addition to the 10-year risk can be appreciated. Unfortunately it is not considered in the therapeutic recommendations provided, despite evidence from population and genetic stud-

ies showing that even a moderate lifetime reduction of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol or non-HDL cholesterol has a much stronger effect than an aggressive treatment at an advanced age. In respect to secondary prevention, the new American guidelines broadly match the European guidelines. Thus, the involved societies from Germany, Austria and Switzerland recommend continuing according to established standards, such as the EAS/ESC guidelines.

Keywords

Cholesterol · LDL · Cardiovascular risk · Guidelines · Statins

insuffizienz vorgeschlagen wurde (Strategie des „fire and forget“; [12]). Stattdessen werden auch in den AHA/ACC-Leitlinien weiterhin Kontrolluntersuchungen und Anpassungen der Therapiemodalitäten gefordert.

Wir sind der Auffassung, dass eine Dosisescalation mit dem Ziel eines LDL-C von ≤ 70 mg/dl ($\leq 1,8$ mmol/l) für

Koronarpatienten empirisch ausreichend belegt ist. Schon in Studien wie der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S, [11]) oder der Heart Protection Study (HPS; [13]) wurde gezeigt, dass das kardiovaskuläre Risiko mit dem Ausmaß der LDL-Senkung abnahm bzw. eine Senkung von etwa 100 mg/dl auf 70 mg/dl das kardiovaskuläre Risiko reduziert. Au-

ßerdem wurden in fünf randomisierten Studien hohe mit niedrigen Statindosen bzw. Wirkstärken verglichen: Das mittlere LDL-C betrug 98 mg/dl (2,5 mmol/l) bzw. 78 mg/dl (2,0 mmol/l) und die Inzidenzraten schwerer vaskulärer Ereignisse unterschieden sich signifikant um 15% [14].

Tab. 1 Vergleich von Leitlinien zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos

	ESC/EAS-Leitlinie ^a	AHA/ACC-Leitlinie ^b
Sekundärprävention arteriosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung	LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) oder zumindest Absenkung des LDL-C um 50%. Falls Reduktion des LDL-C mit Statinen nicht erreicht wird, Kombinationstherapie erwägen	Statintherapie mit „hoher Intensität“ [Atorvastatin (40)–80 mg, Rosuvastatin 20 (40) mg]]. Falls Reduktion des LDL-C um mindestens 50% nicht erreicht wird, Kombinationstherapie erwägen
Statinintoleranz bei Sekundärprävention	Reduktion der Statindosis, Kombinationstherapie erwägen	Statin in mittlerer oder niedriger Dosierung, Kombinationstherapie erwägen
Primärprävention bei LDL-C >190 mg/dl (>4,9 mmol/l)	Zielwert LDL-C <100 mg/dl (<2,5 mmol/l). Falls Ziel nicht erreicht wird, Kombinationstherapie erwägen	Statintherapie mit „hoher Intensität“ mit dem Ziel, LDL-C um mindestens 50% abzusenkten
Diabetes mellitus ohne arteriosklerotische Erkrankung	Diabetes mellitus mit anderen Risikofaktoren oder Endorganschäden: Ziel LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) oder zumindest Absenkung des LDL-C um 50%. Unkomplizierter Diabetes mellitus: LDL-C <100 mg/dl (<2,5 mmol/l)	Diabetes mit hohem Risiko (≥7,5% in 10 Jahren): Statintherapie mit hoher Intensität. Diabetes mit niedrigem Risiko: Statintherapie mit moderater Intensität
Primärprävention	SCORE für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse ≥5%: LDL-C-Ziel <100 mg/dl (<2,5 mmol/l)	Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ≥7,5%: moderate bis intensive Statintherapie. Risiko zwischen 5 und 7,5%: moderate Statintherapie
Primäre Dyslipidämien und atherogene sekundäre Dyslipidämien, Lp(a)	Empfehlungen auf der Basis von Beobachtungsstudien oder pathophysiologischer Plausibilität	Keine Stellungnahmen, da außerhalb des erwähnten Leitlinienanspruchs

^a Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) für die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen zur kardiovaskulären Prävention. ^b Leitlinie der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) zur Reduktion des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen durch Cholesterinsenkung. LDL-C Low-density-lipoprotein-Cholesterin; Lp(a) Lipoprotein(a).

2. LDL-Cholesterin >190 mg/dl (>4,9 mmol/l) aufgrund einer primären Hypercholesterinämie

Diese Definition schließt Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie auch ohne Gefäßkomplikationen ein. Die amerikanische Leitlinie fordert eine „intensive Statinbehandlung“ mit einer Absenkung des LDL-C um 50% und bei unzureichender Statinwirkung weitere Medikamente. Placebokontrollierte, randomisierte Endpunktstudien liegen für diese Patientengruppe nicht vor und wird es auch zukünftig aus ethischen Gründen nicht mehr geben können. ESC und EAS fordern für diese Patienten eine Absenkung des LDL-C zumindest auf 100 mg/dl (2,6 mmol/l), sodass kein praxisrelevanter Unterschied zwischen AHA/ACC und ESC/EAS zu erkennen ist.

3. 40- bis 75-jährige Patienten mit Diabetes mellitus mit einem LDL-Cholesterin von 70–190 mg/dl (1,8–4,9 mmol/l) und ohne kardiovaskuläre Erkrankung

In weitgehender Übereinstimmung mit europäischen Leitlinien sollen Patienten mit Diabetes mellitus mit Statinen behandelt werden. Während ESC und EAS

abhängig vom Vorliegen von Endorganschäden LDL-C-Therapieziele von 100 mg/dl (2,6 mmol/l) bzw. 70 mg/dl (1,8 mmol/l) fordern, soll nach der AHA/ACC-Leitlinie eine neu entwickelte Risikogleichung („pooled cohorts equation“, s. unten) herangezogen werden, um zwischen hoher und niedriger Intensität der Behandlung zu differenzieren. Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus sollen gleich behandelt werden, was plausibel ist, auch wenn für Typ-1-Diabetiker keine randomisierten, kontrollierten Endpunktstudien vorliegen.

Die „pooled cohort equation“ beruht auf der Auswertung von vier amerikanischen Kohortenstudien [Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC; [15]); Cardiovascular Health Study (CHS; [16]); Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA; [17]); Framingham und Framingham Offspring [18, 19, 20]]. Dieser Risikokalkulator könnte das Risiko bereits in der Bevölkerung der USA um 75–150% überschätzen mit der Folge einer ungewollten Ausdehnung der Behandlungsindikation auf Personen mit noch niedrigerem Risiko [21] bei unklarem Verhältnis von Nutzen und Risiken. Die Gleichung ist in europäischen Populationen bislang nicht validiert.

4. Kardiovaskuläres Risiko von ≥7,5% in 10 Jahren bei einem LDL-Cholesterin von 70–190 mg/dl (1,8–4,9 mmol/l) ohne kardiovaskuläre Erkrankung oder Diabetes mellitus

AHA und ACC empfehlen in der Primärprävention eine Behandlung mit Statinen in mittleren bis hohen Dosen, wenn das individuelle globale Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in 10 Jahren 7,5% überschreitet, wobei bereits bei einem Morbiditätsrisiko ab 5% die Einleitung einer Pharmakotherapie erwogen werden soll. Diese Empfehlung wird durch keine randomisierte Studie gestützt, da ein errechnetes Risiko in keiner Studie ein Einschlusskriterium war. Vielmehr begründen die Autoren die Empfehlung einer risikoabhängigen Indikation mit der durch Metaanalysen gestützten Erkenntnis, dass die absolute Risikoreduktion durch Cholesterinsenkung proportional zum Risiko vor Behandlung ist.

Es ist evident, dass die Zahl der Behandlungsbedürftigen ansteigt, wenn der Schwellenwert absinkt. In der Praxis würde die Anwendung dieser Empfehlung dazu führen, dass ein Großteil der Bevölkerung ab einem Alter von 40 Jahren mit Statinen behandelt würde. Tat-

sächlich haben 44 bzw. 22% der 40- bis 79-jährigen weißen US-amerikanischen Männer und Frauen ein kardiovaskuläres Risiko von >7,5% in 10 Jahren. Weitere 16 bzw. 11% haben ein Risiko von 5–7,5% [22]. Das Vorgehen muss angesichts der inzwischen niedrigen Kosten für Statine und der Möglichkeit, dass ein früher Behandlungsbeginn effizienter sein könnte als ein später, nicht grundsätzlich falsch sein [23]. Evidenz, die diese Vorschläge stützt, existiert allerdings nicht. Ein kardiovaskuläres Risiko von 7,5% in 10 Jahren entspricht gemäß SCORE-Algorithmus etwa einem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität von 2,5% in 10 Jahren [2]. Die Leitlinien der ESC und EAS sind deutlich konservativer und fordern ein LDL-C <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) erst ab einem SCORE-Wert von 5% Mortalität entsprechend einem Risiko für letale und nichtletale kardiovaskuläre Ereignisse von etwa 15%.

Zusammenfassende Bewertung

Die Leitlinien von AHA/ACC und ESC/EAS erkennen übereinstimmend die kausale Bedeutung der LDL für die Entwicklung von Arteriosklerose und die Notwendigkeit einer wirksamen Behandlung in Risikogruppen an. Der Anspruch der Autoren der AHA/ACC-Leitlinie, sich auf randomisierte, kontrollierte Studien zu beziehen, kann offensichtlich nicht durchgehalten werden, da es nicht für alle Patientengruppen und therapeutischen Situationen einschlägige Studien gibt. Das ist letztlich auch nicht zu erwarten, da randomisierte Studien in erster Linie als „proof of principle“ angelegt sind, um die Wirksamkeit oder Überlegenheit einer Therapie zu prüfen. Sie berücksichtigen nicht das individuelle Ansprechen und sagen wenig bis nichts über den möglichen Nutzen für den individuellen Patienten aus.

Selbst die Orientierung an anzustrebenden prozentualen Absenkungen des LDL-C war kein Behandlungsziel randomisierter, kontrollierter Studien; sie ist genauso abgeleitet wie die Zielwerte der bisherigen Leitlinien einschließlich derer von ESC/EAS. Ohnehin verzichtet die AHA/ACC-Leitlinie nur schein-

bar auf therapeutische Ziele. Mit der Forderung nach prozentualen Absenkungen des LDL-C wird schließlich indirekt ein Therapieziel vorgegeben, das aber vom LDL-C vor Behandlung abhängt und individuell nicht unbedingt auch sinnvoll ist, da es zu hoch oder zu niedrig sein kann. In der Praxis haben sich konkrete und verbindliche Behandlungsziele in der Kommunikation zwischen Arzt und Patient und als Mittel zur Beförderung der Einnahmetreue bewährt. Sie erlauben daneben die Individualisierung der Behandlung, die dem LDL-C vor Behandlung und dem Ansprechen des Patienten auf eine spezifische Therapie Rechnung trägt.

In ihren Auswirkungen auf die Behandlungswirklichkeit für Patienten mit hohem Risiko stimmen die Leitlinien weitgehend überein. Die von AHA und ACC vorgeschlagene Strategie einer Therapie in der Primärprävention auch schon bei vergleichsweise niedrigem 10-Jahres-Risiko führt jedoch gegenüber den Leitlinien der ESC und EAS zu einer deutlichen Ausweitung der Behandlungsindikation. Mit der niedrigeren Indikationschwelle sinkt das Nutzen-Risiko-Verhältnis durch die geringere Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Nutzens (höhere „number needed to treat“) bei gleichbleibendem Risiko für unerwünschte Wirkungen („number needed to harm“: Myopathie, Diabetes). Angesichts der inzwischen niedrigen Preise für generische Statine mag die niedrigere Indikationsschwelle zwar kosteneffektiv sein, das klinische Nutzen-Risiko-Verhältnis bleibt aber ungewiss, denn Daten zu Folgen der Statintherapie über sehr lange Zeiträume gibt es nicht.

Die Absenkung der Interventionschwelle wird die Behandlung bei älteren und jüngeren Patienten ausweiten. Folgt man den Leitlinien von AHA und ACC, wird eine Statinbehandlung in der Primärprävention vor allem früher als bisher eingeleitet werden. Wir meinen indes, dass sich ein früher Behandlungsbeginn auf die Berechnung längerfristiger Risiken wie des Risikos, vor dem 80. Lebensjahr ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden [24, 25], oder des 30-Jahres-Risikos stützen sollte [22]. Aufgrund von Populations- und genetischen Studien

könnte der frühe Behandlungsbeginn bei niedrigem Risiko bis zu 3-fach wirksamer sein als die heute übliche Statintherapie im mittleren und höheren Alter [23]. Zweifelsfreie Belege für diese Hypothese fehlen allerdings.

Die AHA/ACC-Empfehlungen enthalten nicht mehr die bisher übliche Stratifizierung in Kategorien mit z. B. niedrigem, mittlerem, hohem und sehr hohem Risiko, für die es in der Tat keine Evidenz gibt, sondern für deren Formulierung ursprünglich Überlegungen zum Verhältnis von Nutzen und Risiken und Behandlungskosten eine Rolle spielten. In Europa hat sich die 4-stufige Strategie mit vier unterschiedlichen LDL-C-Zielen aber wegen ihrer Nachvollziehbarkeit bewährt. Die neue AHA/ACC-Strategie, die die Behandlung mit Statinen insgesamt und insbesondere diejenige in hoher Dosierung ausweitet, birgt medizinische Unsicherheiten und generiert Akzeptanzprobleme bei Ärzten und Patienten und vermutlich auch den Versicherern. Insofern unterstützen wir die Fortentwicklung individualisierter Präventionsstrategien in Bezug auf die Indikation und LDL-C-Zielwerte, wie sie sich seit mehr als einem Jahrzehnt in Europa bewährt haben.

Fazit für die Praxis

Die neuen Leitlinien der American Heart Association und des American College of Cardiology

- sind wenig geeignet für die Praxis hierzulande.
- geben keine Zielwerte vor.
- vernachlässigen Unterschiede im Ansprechen durch Dosisempfehlungen für Statine.
- entsprechen nicht dem Prinzip einer individualisierten Therapie.
- unterstreichen hohe Statindosen ohne Evidenz für ein Nutzen-Risiko-Verhältnis.
- erlauben mittels eines neuen Risikoscores auch die Kalkulation des Lebenszeitriskos.
- berücksichtigen das Lebenszeitrisiko aber nicht in ihren Therapieempfehlungen.
- enthalten einen Risikoscore, der für europäische Bevölkerungen nicht validiert ist.

- entsprechen hinsichtlich der Sekundärprävention den hiesigen Leitlinien.
- lassen keinen Grund erkennen, Leitlinien wie die der ESC/EAS zu verlassen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. E. Windler

Präventive Medizin, Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Invasive Kardiologie, Universitäres Herzzentrum, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, Haus N36,
20246 Hamburg
windler@uke.uni-hamburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Klose hat Vortragshonorare, Unterstützung für Fortbildungsveranstaltungen und Beraterhonorare von Amgen, Bristol-Myers Squibb, Genzyme, MSD, Roche und Sanofi erhalten. A. von Eckardstein ist Mitglied des Executive Committee der EAS und der Wissenschaftlichen Beiräte der Schweizer Niederlassungen von Astra-Zeneca, Merck Sharp und Dohme und Amgen. I. Gouni-Berthold hat Forschungsunterstützung und Honorare für Beratung und Vorträge von Amgen, Merck Sharp und Dohme, Genzyme, Otsuka, Bayer Healthcare, Pfizer und Novartis, Novo Nordisk, Bristol-Myers Squibb und Sanofi erhalten. W. Koenig hat Honorare für Vorträge und Beratung von Aegerion, Amgen, AstraZeneca, Cerenis, Diadexus, Novartis, Pfizer, Roche und Servier erhalten. U. Landmesser hat Forschungsunterstützung und Honorare für Vorträge und Beratung von Merck Sharp und Dohme, Roche und Pfizer erhalten. U. Laufs hat Vortragshonorare von Amgen, Merck Sharp und Dohme und Sanofi erhalten. F. Leistikow hat Honorare für Beratung von Kaneka erhalten. W. März hat Forschungsunterstützung und Honorare für Beratung und Vorträge erhalten von Aegerion, Amgen, AstraZeneca, Genzyme, Merck Sharp und Dohme, Roche, Novartis, Pfizer und Sanofi. W. März ist beim Labordienstleister Synlab Services beschäftigt; Synlab Services bietet Analysen zur Diagnostik von Hyperlipidämien an. M. Merkel hat Honorare von MSD, Roche, Genzyme, Astra, BMS, Amgen, Abbott und Novartis erhalten. D. Müller-Wieland hat Honorare für Vorträge oder Beratungen von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Janssen-Cilag, MetaCure, MSD, Roche, Novartis und Sanofi erhalten. G. Noll erhielt Honorare für Beratertätigkeiten und Vorträge für Amgen, MSD, Pfizer und Sanofi. K.G. Parhofer hat Vortragshonorare und/oder Forschungsunterstützung erhalten von Aegerion, Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fresenius, Genzyme, Kaneka, Kowa, Merck Sharp und Dohme, Novartis und Roche. W. Riesen hat Honorare für Beratertätigkeiten von Amgen und MSD und für Vorträge von MSD, Pfizer und Eli Lilly erhalten. J.R. Schaefer hat Beratungshonorare von Merck Sharp und Dohme, Sanofi und Aegerion sowie Vortragshonorare von Merck Sharp und Dohme und B. Braun Melsungen, Sanofi und Synlab Services erhalten. E. Steinhagen-Thiessen hat Honorare für Beratertätigkeiten und Vorträge von MSD Sharp und Dohme, Pfizer, Sanofi, Fresenius und Aegerion Pharmaceuticals erhalten. H. Toplak hat Honorare für Beratertätigkeiten von MSD Sharp und Dohme erhalten. C. Wanner hat Vor-

tragshonorare von Merck Sharp und Dohme und Pfizer erhalten. E. Windler hat Honorare und Forschungsförderung von Amgen, Danone und Unilever erhalten. F.U. Beil, H. Dieplinger, B. Föger, G.M. Kostner, B. Paulweber und A. Steinmetz gaben an, keinen Interessenkonflikt zu haben.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and the source are credited.

Literatur

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al (2011) ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 32:1769–1818
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al (2012) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 33:1635–1701
3. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al (2013) 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* (im Druck)
4. 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
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227–239
6. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al (2005) High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 294:2437–2445
7. Zyriax BC, Boeing H, Windler E (2005) Nutrition is a powerful independent risk factor for coronary heart disease in women—The CORA study: a population-based case-control study. *Eur J Clin Nutr* 59:1201–1207
8. Marz W, Scharnagl H, Winkler K et al (2004) Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study. *Circulation* 110:3068–3074

9. DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI et al (2013) Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet* 6:400–408
10. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG et al (2001) Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 158:183–193
11. Scandinavian SSSG (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383–1389
12. Tonelli M, Wanner C (2013) Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2013 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* (im Druck)
13. Collins R, Armitage J, Parish S et al (2003) MRC/BHF heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361:2005–2016
14. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376:1670–1681
15. o A (1989) The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol* 129:687–702
16. Fried LP, Borhani NO, Enright P et al (1991) The cardiovascular health study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1:263–276
17. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP et al (1988) CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol* 41:1105–1116
18. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB (1991) Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 121:293–298
19. Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D et al (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837–1847
20. D’Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P (2001) Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 286:180–187
21. Ridker PM, Cook NR (2013) Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 382:1762–1765
22. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al (2013) 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* (im Druck)
23. Ference BA, Yoo W, Alesh I et al (2012) Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 60:2631–2639
24. Wilkins JT, Ning H, Berry J et al (2012) Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA* 308:1795–1801
25. Berry JD, Dyer A, Cai X et al (2012) Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 366:321–329