

NEUE US-LEITLINIEN ZU CHOLESTERIN UND BLUTDRUCK

LDL-Zielwerte sind out

Die amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften haben das Dogma der Cholesterinzielwerte abgeschafft und setzen auf Risiko-adaptierte fixe Statindosierung.

Die beiden Fachgesellschaften American Heart Association (AHA) und American College of Cardiology (ACC) sind sich einig: Für die bisherige Empfehlung den LDL-Cholesterinspiegel bei kardiovaskulärer Vorerkrankung auf unter 100 mg/dl bzw. sogar unter 70 mg/dl zu senken, gibt es keine Evidenz. In keiner einzigen randomisierten kontrollierten Studie sei verglichen worden, welche klinischen Auswirkungen eine Einstellung auf unterschiedliche Lipidzielwerte hat. Zwar gäbe es Studien, in denen mit intensiveren Statinregimen das Prinzip „the lower, the better“ bestätigt wurde, jedoch wurden keine unterschiedliche Zielwerte verglichen. Vielmehr wurden in den Studien fixe Statindosen bei bestimmten Ausgangsrisiken eingesetzt worden. Die entscheidende Frage und damit der neue Evidenz-Maßstab lautet deshalb: Welche Patientengruppen profitieren von welcher Intensität der Statintherapie?

VIER PATIENTENGRUPPEN

Anhand der vorliegenden Studien wurden vier „statin benefit groups“ identifiziert, nämlich Patienten mit

1. klinisch manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung
 2. primär erhöhten LDL-Cholesterinwerten von über 190 mg/dl
 3. Typ 1 oder 2 Diabetes und LDL-Cholesterinwerten von 70 mg/dl oder darüber
 4. einem 10-Jahres-Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung von 7,5% und mehr nach einem neuen Scoresystem und einem LDL-Cholesterin-Spiegel höher als 70 mg/dl.
- Bei Patienten mit hohem Ausgangsrisiko, d.h. mit kardiovaskulärer Erkrankung oder einem Risiko >7,5% in den nächsten 10 Jahren gemäß dem neuen Score (vergl. unten) sollte eine hochdosierte Statintherapie (Atorvastatin, 40-80 mg oder Rosuvastatin, 20-40 mg) durchgeführt werden, um eine mindestens 50%ige Reduktion des LDL-Cholesterin zu erreichen. Bei Patienten mit mäßig erhöhtem Risiko (5-7,5%) sowie bei Unterverträglichkeit von hohen Statindosen ist eine mittlere 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) mit dem Ziel einer LDL-Cholesterinreduktion um 30% bis 50% senkt.

Die neue Leitlinie empfiehlt zur Therapie nur Statine, für andere Wirkstoffe sahen die US-Experten keine ausreichenden Belege. Ezetimib, zu dem es in den letzten Jahren mehrere enttäuschende Studien gegeben hatte, wird nicht mehr erwähnt.

NEUER RISIKOSCORE

Grundlage für die Risiko-Abschätzung und damit Indikation zur Statintherapie ist ein neuer Risikoscore (<http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>), der den Framingham Risk Score (FRS) ablöst. Die Argumente dafür: Der Framingham-Score beruhe auf alten Daten und habe einige „weiche“ Endpunkte. Der neue Kalkulator berücksichtigt u.a. den Schlaganfall und erstmals auch Geschlecht und Ethnie.

KRITIK VON ALLEN SEITEN

Die neue amerikanische Leitlinie war eine schwierige „Geburt“. Angestoßen wurde der Paradigmenwechsel bereits vor vier Jahren vom National Heart, Lung and Blood Institute. Das staatliche Institut zog sich jedoch ebenso wie die National Lipid Association aus dem Prozess der Leitlinienerstellung zurück. Publiziert wurde die neue Leitlinie der beiden kardiologischen Fachgesellschaften

% LDL Reduktion	Simvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Ezetimibe/Simvastatin
<24%	5 mg	-	-	20 mg	10 mg	10 mg	-
25-32%	10 mg	-	-	40 mg	20 mg	20 mg	-
31-39%	20 mg	10 mg	-	80 mg	40 mg	40 mg	-
37-45%	40 mg	20 mg	5 mg	-	80 mg	80 mg	10/10
48-52%	80 mg	40 mg	10 mg	-	-	-	10/20
55-60%	-	80 mg	20 mg	-	-	-	10/40
60-63%	-	-	40 mg	-	-	-	10/80

Tab 1 Senkung des LDL-Cholesterins vom Ausgangswert in Minimaldosierung (a) und Maximaldosierung (b)

dann eine Woche vor dem größten amerikanischen Kardiologenkongress Anfang November letzten Jahres. Doch das geplante „Highlight“ geriet fast zum Debakel. Zwei renommierte US-Kardiologen (Paul M. Ridker und Nancy Cook), kritisierten in der New York Times den neuen Risiko-Kalkulator. Der Score würde das kardiovaskuläre Risiko überschätzen und 33 Millionen Amerikaner zu Statin-Patienten machen. Es wurden über enge Beziehungen des Leitlinien-Panels zur Pharmaindustrie auf der einen Seite sowie über persönliche Motive gemunkelt. Ridker's Einwände im Leitlinienprozess waren nicht berücksichtigt worden. Die amerikanische Presse jedenfalls war in Angriffslauf und die Leitlinien mussten auf einer außerordentlichen Pressekonferenz verteidigt werden.

DEUTSCHE POSITION

Kritik hagelte es auch aus Deutschland. Die deutsche Lipid-Liga betonte in einer Stellungnahme wörtlich: „Zur zielwertorientierten Anpassung der Dosierung

Treat to Target oder Fire and Forget?

Die Diskussion um den sinnvollen Einsatz von Statinen reißt seit deren Zulassung nicht ab. Nun hat in den USA die Liga der Befürworter des „fire and forget“ die Oberhand gewonnen über die bisher dominante „treat to target“-Fraktion. Der Einsatz einer festen Statindosis bzw. die prozentuale Reduktion soll „Evidenz-basierter“ sein als die alten Zielwerte. Leider belegt dies Hin und Her nur eines: Keine der beiden Strategien ist wirklich wissenschaftlich gesichert. Weder die Reduktion des LDL-Cholesterins um einen bestimmten Prozentwert noch die Zielwerte wurden prospektiv in Studien geprüft. Fest steht lediglich, dass das LDL-Cholesterin ein entscheidender kausaler Risikofaktor für Atherosklerose ist und dieser ebenso wenig vernachlässigt werden darf wie Anstrengungen für einen gesünderen Lebensstil.

von Statinen gibt es aus ethischen Gründen keine Alternative“. Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie wirft den Amerikanern vor, die „indirekte Evidenz“ der bisherigen Strategie, nämlich den Rückgang der kardiovaskulären Erkrankungen, zu ignorieren und hält ebenfalls an den Zielwerten fest. Eine eher versöhnlich klingende Stellungnahme wurde vor kurzem von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie veröffent-

licht. Es bestehe zwar der Unterschied, dass in den USA die „Prozessqualität“ im Vordergrund stehe und in Europa mehr die „Ergebnisqualität“ (d.h. die erreichten Zielwerte), doch mit beiden Konzepten könne man wohl vergleichbare Ergebnisse erzielen. Zudem seien in den Leitlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) die Behandlungsindikationen ähnlich definiert und nur Statine Lipidsenker der Wahl.

Weichere Blutdruckeinstellung

In den USA werden jetzt bei älteren Patienten sowie Patienten mit Begleiterkrankungen höhere systolische Blutdruck-Werte als bisher akzeptiert. Betablocker werden nicht mehr zur Initialtherapie empfohlen.

Einen Monat nach der umstrittenen Cholesterin-Leitlinie wurden die neuen Empfehlungen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie veröffentlicht. Die neue Leitlinie war genauso wie die Leitlinie zur Cholesterinsenkung vom National Heart, Lung, and Blood Institute angeregt worden und auch hier hatte sich das Institut später zurückgezogen und die Leitlinie wurde vom Joint National Committee 8 (JNC 8) erarbeitet.

GROSSZÜGIG BEI ÄLTEREN

Die neuen Empfehlungen lassen sich kurz zusammenfassen: Patienten über 60 Jahren mit unkomplizierter Hypertonie sollten erst bei einem Blutdruck über 150/90 mm Hg behandelt werden. Die Abkehr von der alten Bluteinstellung auf Werte unter 140 mm Hg wurde mit zwei japanischen Studien begründet, die keinen Nutzen der aggressiven Senkung bei den Älteren gezeigt hat. Die europäischen Leitlinien, die im Sommer 2013 erschienen sind, zeigen sich erst bei Menschen

über 80 Jahre so großzügig.

Für Menschen unter 60 Jahren gilt 140/90 als Zielwert auch wenn gleichzeitig ein Diabetes oder eine Nierenfunktionsstörung vorliegt. Auch hier sind die Europäer strenger. Sie fordern bei Diabetikern einen diastolischen Druck von 85 mm Hg.

BETABLOCKER WEG?

Bei den Antihypertensiva zur Initialtherapie werden nur noch ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, Kalzium-

antagonisten und Thiazid-Diuretika bzw. deren Kombinationen genannt, wobei bei Schwarzen Kalziumantagonisten und Thiazide Mittel der Wahl sind. Beta-blocker sind weggefallen. Als Begründung wurde die LIFE-Studie von 2002

zitiert, in der unter dem ACE-Hemmer Losartan signifikant weniger klinische Ereignisse aufgetreten waren als unter einem Betablocker. Die Europäer haben dagegen nichts gegen Betablocker. Das schlechtere Abschneiden dieser Gruppe

in Metaanalysen sei durch Atenolol verfälscht und nicht auf andere Betablocker übertragbar, kommentierte Prof. Dr. Martin Hausberg, Vorsitzender der Deutschen Hochdruck-Liga.

Dr. Ramona Pauli, München

Quelle: Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community
A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension

INTERVIEW MIT PROF. CHRISTIAN HAMM, GIESSEN, PRÄSIDENT DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE (DGK)

Ähnlich, aber nicht gleich!

□ *Welchen Stellenwert hat der Risikofaktor erhöhtes Cholesterin?*

Prof. Hamm: Das Cholesterin gehört neben Rauchen, Diabetes[?] und Hypertonie zu den wichtigsten Risikofaktoren für Herzinfarkt und Schlaganfall. Diese Faktoren sind entscheidend an der Entstehung und Progression der Atherosklerose beteiligt. Ihre Bedeutung beruht aber auch auf der Tatsache, dass wir diese Parameter beeinflussen können.

□ *Die Amerikaner haben in ihren neuen Leitlinien die LDL-Zielwerte abgeschafft. Messen Sie noch LDL-Spiegel in der Praxis?*

Prof. Hamm: Die Amerikaner haben einen radikalen Paradigmenwechsel vollzogen und sind von einem Extrem ins andere gefallen. Früher hat man in den USA nur auf den Zielwert geschaut und jetzt orientiert man sich nur noch am Risiko des Patienten und dem Cholesterin-Ausgangswert. Wir in Deutschland fühlen uns an die europäischen Leitlinien von 2011 gebunden, in denen schon damals vieles so ähnlich gesehen wurde wie heute in den USA. Es gibt aber auch Unterschiede. Den Einsatz von hohen Statindosen bei Patienten mit niedrigen Ausgangswerten betrachten wir kritisch, denn höhere Dosierungen machen häufiger Nebenwirkungen. Kurz gesagt, ja

wir messen den LDL-Spiegel immer noch, wir versuchen ihn auch zu erreichen, aber nicht ver-bissen.

□ *Was macht man dann, wenn der Patient den vorgesehenen LDL-Cholesterinzielwert nicht erreicht?*

Prof. Hamm: Man kann versuchen – sofern möglich – auf ein potenteres Statin zu wechseln oder die Dosis zu erhöhen, wobei man berücksichtigen muss, dass die Verdoppelung der Statindosis nur ein Achtel mehr an LDL-Senkung bringt und das Risiko von muskulären Nebenwirkungen erhöht.

□ *Bei HIV-Patienten können einige Statine wegen Interaktionen nicht eingesetzt werden...*

Prof. Hamm: HIV-Patienten haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und Statine sind ein wichtiger Bestandteil zur Risikoreduktion. Doch nicht um jeden Preis. Hier ist die individuelle Therapie mit individuellen Zielwerten die Strategie der Wahl. Es kommt bei den Statinen auch nicht nur auf die Lipidsenkung an. Statine haben wichtige pleiotrope Effekte, die präventiv wirken.

□ *Was nützt die zusätzliche Gabe weiterer Fettsenker wie Fibrate oder Ezetrol?*

Prof. Hamm:

Für den Nutzen der zusätzlichen Gabe dieser Medikamente gibt es keinen wissenschaftlichen Beleg und diese Medikamente werden deshalb dies- und jenseits des Atlantiks nicht empfohlen.

□ *Und das HDL-Cholesterin, spielt das keine Rolle mehr?*

Prof. Hamm: Das HDL-Cholesterin wird in den Leitlinien nicht mehr erwähnt. Alle Bemühungen, durch eine Erhöhung des HDL-Cholesterins die Prognose von kardiovaskulären Erkrankungen zu verbessern, sind fehlgeschlagen. Aus diesem Grund spielt das HDL-Cholesterin in der kardiovaskulären Prävention tatsächlich gar keine Rolle mehr.

□ *Muss der Patient zur Bestimmung der Fette nüchtern sein?*

Prof. Hamm: Nüchtern oder nicht nüchtern, das beeinflusst die Cholesterin-Spiegel nicht in relevantem Ausmaß. Für die Triglycerid-Spiegel dagegen ist es sehr wichtig, dass der Patient nüchtern ist. Allerdings sind die Triglyceride für das koronare Risiko nicht von Bedeutung.

Prof. Hamm, vielen Dank für das Gespräch.

