

Cholesterinmanagement in der kardiovaskulären Risiko- prävention: amerikanische Guidelines 2013

Stellungnahme der Schweizer Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA)*

Quintessenz

- Die neuen amerikanischen Guidelines des *American College of Cardiology* und der *American Heart Association* empfehlen, die Schwelle zur Verschreibung von Statinen in der kardiovaskulären Primärprävention zu senken und auf die Zielwerte für LDL-Cholesterin zu verzichten, um am häufigsten stark wirksame Statine einzusetzen.
- Die Schweizer Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) glaubt, dass diese Empfehlungen in der Schweiz nicht umgesetzt werden sollten. Sie würden die Anzahl Statinverschreibungen bei Personen mit niedrigem Risiko stark erhöhen (das Nutzen-Risiko-Verhältnis solcher Verschreibungen in der Langzeitanwendung ist unbekannt) und könnten den Einfluss von Lifestyle-Massnahmen – prioritär in der kardiovaskulären Primärprävention – mindern.
- Ausserdem schränkt der Verzicht auf die LDL-Cholesterin-Zielwerte das individuelle Patientenmanagement in Bezug auf Art und Dosierung der Statine ein und könnte die Compliance verschlechtern.
- Aus diesen Gründen empfiehlt die AGLA, die in der Schweiz gut etablierten Präventionsmassnahmen, die in den offiziellen Guidelines der AGLA 2012 zusammengefasst sind, beizubehalten.

Die Schweizer Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), eine Arbeitsgruppe der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie und Mitglied der *International Atherosclerosis Society* (IAS), beschäftigt sich unter anderem damit, internationale Guidelines für die kardiovaskuläre Prävention an die Situation in der Schweiz anzupassen. Im Jahr 2012 hat die AGLA für die Schweiz modifizierte Guidelines der IAS 2003 herausgegeben und parallel dazu die gemeinsamen Empfehlungen der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Atherosclerosis Society* (EAS) 2011 publiziert, in diesem Text als ESC/EAS 2011 bezeichnet [1].

Die gemeinsamen Empfehlungen des *American College of Cardiology* (ACC) und der *American Heart Association* (AHA) bezüglich des Cholesterinmanagements in der kardiovaskulären Risikoprävention, in diesem Text mit ACC/AHA 2013 bezeichnet, wurden im November 2013 aktualisiert [2]. Im Vergleich zu den Empfehlungen der AGLA 2012 kommt es in den amerikanischen Guidelines der ACC/AHA 2013 zu einem Paradigmenwechsel bei der Identifikation von kardiovaskulären Risikopatienten und bei der Statinverschreibung.

Der vorliegende Bericht fasst die Empfehlungen der ACC/AHA 2013 kurz zusammen, zeigt die Unterschiede in Bezug auf die Empfehlungen der AGLA 2012 auf und

nimmt Stellung bezüglich der Anwendbarkeit der ACC/AHA-2013-Guidelines in der Schweiz.

Zusammenfassung der Guidelines der ACC/AHA 2013

Aufgrund einer umfassenden Literaturübersicht aus randomisierten klinischen Studien und Metaanalysen, die die Wirksamkeit lipidsenkender Massnahmen im Hinblick auf die kardiovaskuläre Risikoreduktion untersuchen, schlagen die amerikanischen Guidelines vor,

- A) eine Behandlung mit **stark wirksamen Statinen** einzusetzen, um das LDL-Cholesterin um 50% oder mehr zu senken,
- 1) bei Erwachsenen mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Krankheit, die jünger als 76 Jahre alt sind,
 - 2) bei Erwachsenen mit einem LDL-Cholesterin über 4,9 mmol/l ohne sekundäre Ursache,
 - 3) bei Erwachsenen mit Diabetes, die 40–75 Jahre alt sind, mit Komplikationen oder anderen Risikofaktoren,
 - 4) bei Erwachsenen, die 40–75 Jahre alt sind, mit einem 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse von 7,5% oder höher gemäss einem neuen Score, der aus Daten mehrerer amerikanischer Bevölkerungsstudien abgeleitet wurde.
- B) eine Behandlung mit **moderat wirksamen Statinen** einzusetzen, um das LDL-Cholesterin um 30–50% zu senken
- 1) bei Erwachsenen mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Krankheit, die 76 Jahre oder älter sind,
 - 2) bei Erwachsenen mit Diabetes, die 40–75 Jahre alt sind, ohne Komplikationen oder andere Risikofaktoren,

* David Nanchen, Arnold von Eckardstein, Walter F. Riesen, Hans-Jürg Beer, David Conen, David Carballo, Roger Darioli, Richard James, François Mach, Rubino Mordasini, Nicolas Rodondi im Namen der Schweizer Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA)

Die Autoren haben die folgenden Interessenskonflikte deklariert: J.H. Beer hat von Sanofi-Aventis Honorare für Vorträge und Beratungen erhalten; D. Conen hat von Astra-Zeneca und Bristol-Myers-Squibb Forschungsgelder und von Astra-Zeneca Honorare für Vorträge erhalten; W. Riesen hat von Amgen, Eli-Lilly, MSD und Sanofi-Aventis Honorare für Vorträge oder Beratungen erhalten; A. von Eckardstein hat von Aegerion, Amgen, AstraZeneca, Bayer, MSD und Sanofi-Aventis Honorare für Vorträge oder Beratungen erhalten. A. von Eckardstein ist zudem Vorstandsmitglied der Europäischen Atheroskrosegesellschaft (EAS), deren Empfehlungen hier diskutiert werden. R. Darioli, F. Mach, R. Mordasini, D. Nanchen und N. Rodondi haben keine Interessenskonflikte angemeldet.

- 3) bei Erwachsenen, die 40–75 Jahre alt sind, mit einem 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse von 5–7,5% gemäss dem erwähnten neuen Score.

Behandlungen mit anderen Lipidsenkern als Statinen werden nicht befürwortet, weil ihr kardiovaskulärer Nutzen wissenschaftlich nicht belegt ist. Bei dialysierten Patienten und Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA II–IV obliegt der Entscheid bezüglich Initiierung oder Weiterführung einer Statinbehandlung dem behandelnden Arzt.

Grundlegende Unterschiede zwischen den Guidelines der ACC/AHA 2013 und den Empfehlungen der AGLA 2012 (Tab. 1 ↩)

Verwendung eines neuen kardiovaskulären Risikoscores und Senkung der Verschreibungsschwelle von Statinen in der Primärprävention

Ebenso wie die Empfehlungen der AGLA 2012 betonen die Empfehlungen der ACC/AHA 2013, wie wichtig es ist, in der Primärprävention das globale kardiovaskuläre Risiko aufgrund der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren zu bestimmen, um diejenigen Erwachsenen zu ermitteln, die am meisten von den Präventionsmassnahmen profitieren werden.

Die Empfehlungen der ACC/AHA 2013 schlagen in der Primärprävention jedoch die Verwendung eines neuen Scores zur Ermittlung des Risikos für tödliche und

nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse inkl. Schlaganfall vor [3]. Dieser Risikorechner – die sogenannte *Pooled Cohort Equation* – wurde mit Hilfe mehrerer amerikanischer Kohorten-Studien entwickelt und ist auf die amerikanische Bevölkerung ausgerichtet.

Die Empfehlungen der ACC/AHA 2013 schlagen zudem vor, die Risikoschwelle für die Verschreibung von Statinen in der Primärprävention zu senken. Demnach ist eine Statinbehandlung indiziert, wenn das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko gemäss dem erwähnten neuen Score 7,5% oder mehr beträgt, unabhängig vom LDL-Cholesterin-Wert. Diese Senkung der Risikoschwelle für die Initiierung einer Statinbehandlung wurde vorgeschlagen, weil klinische Studien, sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention, dieselbe relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt haben (ungefähr 20% pro mmol/l LDL-Cholesterin).

Verzicht auf die Verwendung von LDL-Cholesterin-Zielwerten

Wie die Empfehlungen der AGLA 2012 verfechten die Empfehlungen der ACC/AHA 2013 den kausalen Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und der Entstehung der Atherosklerose und empfehlen, das LDL-Cholesterin in den kardiovaskulären Risikogruppen zu senken. Anstatt jedoch Art und Dosierung des Statins anhand von zu erreichenden LDL-Cholesterin-Zielwerten zu definieren, beziehen sich die Empfehlungen der ACC/AHA 2013 auf die therapeutische Wirkstärke der Statine. Ein stark wirksames Statin kann das LDL-Cholesterin je nach Dosierung um 50% oder mehr senken

Tabelle 1

Gemeinsamkeiten und Unterschiede der schweizerischen und amerikanischen Guidelines bei der Cholesterin-Behandlung.

	AGLA 2012 (ESC/EAS)	ACC/AHA 2013
Sekundärprävention	LDL-C-Zielwert <1,8 mmol/l oder Senkung um mindestens 50% Falls der Zielwert mit Statinen nicht erreicht werden kann, lipidsenkende Kombination in Betracht ziehen	Stark wirksame Statine: Atorvastatin (40–)80 mg, Rosuvastatin 20(–40) mg Falls keine 50%-ige Senkung erreicht werden kann, lipidsenkende Kombination in Betracht ziehen
Statinintoleranz in der Sekundärprävention	Dosisreduktion der Statine Lipidsenkende Kombination in Betracht ziehen	Schwach oder moderat wirksame Statine Lipidsenkende Kombination in Betracht ziehen
Primärprävention LDL-C >4,9 mmol/l	1. Priorität: Lebensstil anpassen und Behandlung der Sekundärursachen, LDL-C-Zielwert <2,5 mmol/l, vor allem bei bestätigter familiärer Hypercholesterinämie. Wenn der Zielwert mit Statinen nicht erreicht werden kann, lipidsenkende Kombination in Betracht ziehen	Ziel: Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie identifizieren Stark wirksame Statine Falls keine 50%-ige Senkung erreicht werden kann, lipidsenkende Kombination in Betracht ziehen
Primärprävention Diabetes	Diabetes mit Organschäden oder anderen Risikofaktoren: LDL-C-Zielwert <1,8 mmol/l oder Senkung um mindestens 50% Unkomplizierter Diabetes: LDL-C-Zielwert <2,5 mmol/l	Diabetes mit hohem Risiko (>7,5%/10 Jahre gemäss neuem amerikanischem Score): stark wirksame Statine Diabetes mit niedrigem Risiko: moderat wirksame Statine
Primärprävention	Kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko >20% (AGLA-Score) oder kardiovaskuläres 10-Jahres-Mortalitätsrisiko >5% (ESC/EAS-Score) LDL-C-Zielwert <2,5 mmol/l	Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse >7,5% auf 10 Jahre gemäss neuem amerikanischem Score: moderat bis stark wirksame Statine Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse 5–7,5% auf 10 Jahre gemäss neuem amerikanischem Score: moderat wirksame Statine

Abkürzungen:

AGLA = Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose;

ESC = European Society of Cardiology;

EAS = European Atherosclerosis Society;

ACC = American College of Cardiology;

AHA = American Heart Association;

LDL-C = Low-density lipoprotein cholesterol.

(Atorvastatin 40–80 mg, Rosuvastatin 20 mg). Ein moderat wirksames Statin senkt den LDL-Cholesterin-Spiegel um 30–50% (z.B. Simvastatin 40 mg). Die Verwendung der seit über 15 Jahren üblichen LDL-Cholesterin-Zielwerte wird hauptsächlich aus zwei Gründen fallen gelassen:

- 1) Die klinischen Studien wurden mit fixen Statindosierungen durchgeführt und nicht im Hinblick auf einen LDL-Cholesterin-Zielwert realisiert.
- 2) Ohne LDL-Cholesterin-Zielwert könnte darauf verzichtet werden, nebst dem Statin eine zusätzliche lipidsenkende Behandlung zu verabreichen, die kein gut etabliertes Wirksamkeits-/Sicherheitsprofil aufweist.

Stellungnahme der AGLA zu den Guidelines der ACC/AHA 2013

Kardiovaskulärer Risiko-Score

Die AGLA geht davon aus, dass der neue von den ACC/AHA-Guidelines empfohlene kardiovaskuläre Risiko-Score, der in erster Linie für die amerikanische Bevölkerung entwickelt wurde, das Risiko der Schweizer Bevölkerung überschätzen wird, wie dies sämtliche für die amerikanische Bevölkerung entwickelten Scores gezeigt haben. Zurzeit gibt es noch keine Kalibrierung dieses Scores für europäische Bevölkerungen [4, 5]. In der heutigen Praxis müssen die Risiko-Scores zuerst validiert werden, bevor sie einsatzbereit sind. Die potentielle Überschätzung des Risikos könnte eine rasante Zunahme an Patienten zur Folge haben, die für eine primärpräventive Statinbehandlung in Frage kommen. Folglich empfiehlt die AGLA, weiterhin die in den Guidelines von 2012 vorgeschlagenen Scores anzuwenden, die auch für die Schweizer Bevölkerung konzipiert wurden.

Risikoschwelle für die Verschreibung von Statinen in der Primärprävention

Die AGLA meint, dass das Herabsetzen der Risikoschwelle für die Verschreibung von Statinen in der Primärprävention rasch zu einer Zunahme an mit Statinen behandelten Patienten führen wird. Bevor eine solche Veränderung vorgeschlagen wird, müssen einige Überlegungen angestellt werden.

Erstens: Je höher das kardiovaskuläre Risiko des Patienten ist, desto grösser ist der absolute Nutzen der Statine in Bezug auf die Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. Die *Number Needed to Treat* ist eine der Möglichkeiten, um den absoluten Nutzen einer Therapie auszudrücken. Zahlreiche Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko müssen während fünf Jahren mit Statinen behandelt werden, um ein kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern.

Zweitens wären mehr Patienten potentiellen Therapie-Nebenwirkungen ausgesetzt, wie zum Beispiel Myalgie oder Diabetes. Obwohl das Sicherheitsprofil von Statinen insgesamt sehr vorteilhaft ausfällt, sind weder die Nebenwirkungen bei einer langjährigen Einnahme (mehr als 10 Jahre) noch die Vorteile in Bezug auf die Lebensqualität bekannt.

Schliesslich und vor allem bleiben Lifestyle-Massnahmen das effizienteste Mittel, um das Herz-Kreislauf-Risiko primärpräventiv zu senken. Der Lebensstil als Präventivmassnahme bei kardiovaskulären Erkrankungen könnte an Bedeutung verlieren, wenn der Mehrheit der Bevölkerung Statinbehandlungen vorgeschlagen würden. Beobachtungsstudien von hoher methodologischer Qualität haben gezeigt, dass Lebensstiloptimierungen bei Menschen mit niedrigem Risiko auf kardiovaskuläre Ereignisse einen vergleichbaren Effekt haben wie Statine. Zum Beispiel wurde durch Studien erwiesen, dass eine moderate Veränderung bei der alltäglichen körperlichen Aktivität, wie zum Beispiel schnelles Gehen, einen Nutzen bringt [6–7].

Therapeutische Zielwerte des LDL-Cholesterins

Die AGLA ist sich bewusst, dass die LDL-Cholesterin-Zielwerte auf retrospektiven Analysen und Extrapolationen von Daten aus randomisierten Studien basieren und dass es keine klinischen Studien mit Statinen gibt, die auf LDL-Cholesterin-Zielwerte ausgerichtet waren. Nichtsdestotrotz geht die AGLA davon aus, dass die amerikanische Strategie – die LDL-Cholesterin-Zielwerte zu vernachlässigen und meistens stark wirksame Statine einzusetzen, die das LDL um mehr als 50% senken – auch Mängel aufweist. Erstens verringert diese die Auswahl an Statinen, denn auch schwach wirksame Statine wirken erwiesenermassen präventiv bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zweitens werden Statine vermehrt hochdosiert verschrieben, was wiederum das Risiko für Nebenwirkungen erhöht. Drittens beruht die amerikanische Strategie nicht auf randomisierten Studien, welche Statine in verschiedener Stärke hinsichtlich ihrer präventiven Wirkung auf kardiovaskuläre Ereignisse vergleichen. Schliesslich wäre die Anwendung der amerikanischen Strategie in der klinischen Praxis eine grosse Herausforderung. Die LDL-Cholesterin-Zielwerte ermöglichen nämlich eine individuellere Betreuung und erhöhen die Therapietreue, insbesondere durch eine verbesserte Kommunikation zwischen Arzt und Patient. Aufgrund der genannten Argumente empfiehlt die AGLA weiterhin, das individuelle kardiovaskuläre Risiko zu berechnen, um Dyslipidämien zu behandeln, die Zielwerte im Auge zu behalten und die Statinbehandlung dem LDL-Cholesterinwert anzupassen. Dies wurde in den AGLA-Guidelines 2012 so festgehalten.

Andere Risikokategorien

Auch wenn die amerikanischen Guidelines für Diabetiker anders formuliert sind, stimmen sie in der klinischen Praxis mit denjenigen der AGLA 2012 weitgehend überein. Beide Guidelines schlagen vor, bei Diabetikern die Gesamtheit aller kardiovaskulären Risikofaktoren zu bestimmen und das Vorhandensein von Endorganschäden, also neben der Makroangiopathie auch Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie, zu berücksichtigen. Eine Verbesserung des Lebensstils ist bei diesen Patienten von allergrösster Bedeutung. Die Wahl der Wirkstärke des verschriebenen Statins hängt vom kardiovaskulären Risiko ab und davon, ob Gefässschäden vorliegen oder nicht. Für Diabetiker empfiehlt die AGLA somit keine Änderungen bei der Betreuung im Vergleich zu den Guidelines von 2012.

Für Patienten mit einem sehr hohen LDL-Cholesterinspiegel von mehr als 4,9 mmol/l, der eine mögliche familiäre Hypercholesterinämie vermuten lässt, stimmen beide Guidelines ebenfalls überein. Es müssen mögliche sekundäre Ursachen des erhöhten LDL-Cholesterins evaluiert werden (Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Cholestase, Anorexie, Medikamente). Wenn die familiäre Hypercholesterinämie sich bestätigt und falls aufgrund des individuellen Risikos notwendig, zielt eine Statinbehandlung darauf, das LDL-Cholesterin um 50% (oder auf <2,6 mmol/l) zu senken [8]. Dies erfordert bei diesen Patienten oft eine Verschreibung stark wirksamer Statine.

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die dialysepflichtig sind, konnte der Nutzen von Statinen wissenschaftlich nicht belegt werden, und die AGLA unterstützt die Guidelines ACC/AHA 2013, welche die Fortführung der Statinbehandlung einschränken.

Schlussfolgerung

Aufgrund der genannten Argumente empfiehlt die AGLA, die in der Schweiz und Europa gut etablierten Präventivmassnahmen beizubehalten, wie sie in den AGLA-Guidelines 2012 zusammengefasst wurden. Diese betonen die Wichtigkeit der kardiovaskulären Risiko-Stratifizierung und den Einfluss von Lifestyle-Massnahmen, um das kardiovaskuläre Risiko zu vermindern. Die AGLA-Guidelines haben zum Ziel, die Verschreibung von Statinen in der Schweiz zu leiten, um den grössten individuellen und gesellschaftlichen Nutzen zu erzielen, indem verhindert wird, dass Patienten mit niedrigem Risiko überbehandelt werden.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein
Präsident AGLA
UniversitätsSpital Zürich
Direktor des Instituts für Klinische Chemie
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[arnold.voneckardstein\[at\]usz.ch](mailto:arnold.voneckardstein[at]usz.ch)

Literatur

- 1 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. 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*. 2011;32(14):1769–818.
- 2 Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, 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*. November 12, 2013. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.citation>
- 3 Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., Gibbons R, et al. 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*. November 12, 2013. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437741.48606.98.citation>
- 4 Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*. 2013;382(9907):1762–5.
- 5 Ioannidis JP. More Than a Billion People Taking Statins? Potential Implications of the New Cardiovascular Guidelines. *JAMA*. 2014;311(5):463–4.
- 6 Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet*. 2013;381:394–9.
- 7 Yates T, Haffner SM, Schulte PJ, Thomas L, Huffman KM, Bales CW, et al. Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis. *Lancet*. 2014;383:1059–66.
- 8 Brun N, Rodondi N. [How to deal with familial dyslipidemia in clinical practice?]. *Rev Med Suisse*. 2012;8:494–6, 8–500.