

Internist 2017 · 58:556–567
DOI 10.1007/s00108-017-0239-7
Online publiziert: 11. Mai 2017
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

Redaktion

U.R. Fölsch, Kiel
M. Hallek, Köln
G. Hasenfuß, Göttingen
E. Märker-Hermann, Wiesbaden
C.C. Sieber, Nürnberg



CrossMark

K. Werdan^{1,2} · S. Baldus^{1,3} · N. Frey^{1,4} · U. Nixdorff^{1,5} · K.-H. Kuck^{1,6} · H. Katus^{1,7}

¹ Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Düsseldorf, Deutschland

² Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin), Universitätsklinikum Halle (Saale) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

³ Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin, Herzzentrum der Universität zu Köln, Köln, Deutschland

⁴ Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

⁵ European Prevention Center, EPC Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

⁶ Kardiologie, Herz-, Gefäß- und Diabeteszentrum, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg, Deutschland

⁷ Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Innere Medizin III, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Klug-entscheiden-Empfehlungen in der Kardiologie

Die „Leitlinienflut“

Die Website der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) führt unter dem Begriff „Kategorie Leitlinien“ insgesamt 195 Leitlinien, Kommentare, Positionspapire, Empfehlungen, Curricula, Standard Operating Procedures (SOP), Stellungnahmen und Konsensuspapiere auf. Wie kann man hier als Kardiologe, geschweige denn als Internist und Allgemeinmediziner, bei der Betreuung von kardiologischen Patienten noch den Überblick über die evidenzbasierte Kardiologie behalten? Einfach ist dies sicher nicht! Insofern versteht man sehr gut die Bemühungen der Fachgesellschaften, mit zusätzlichen Öffentlichkeitsaktivitäten einige wenige, aber besonders wichtige „Botschaften“ „an den Mann“ – sprich an Ärztinnen und Ärzte sowie an Patientinnen und Patienten – zu bringen.

Die Initiative Klug entscheiden der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und ihrer Schwerpunktgesellschaften ist eine dieser Aktivitäten [1]. Jede der Schwerpunktgesellschaften

Teile dieses Beitrags wurden bereits veröffentlicht in Baldus S et al. (2016) Klug entscheiden – in der Kardiologie. Dtsch Arztebl 113(27–28) [2].

K. Werdan, S. Baldus, N. Frey, U. Nixdorff, K.-H. Kuck, H. Katus für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

hat zu wichtigen Themen jeweils evidenzbasiert 5 Positiv- und 5 Negativempfehlungen formuliert und bereits publiziert. Auch die DGK hat 10 Empfehlungen formuliert und publiziert [2], sie sind in Kurzform in **Tab. 1 und 2** aufgeführt.

Über-, Fehl- und Unterversorgung

Der Ansatz, Empfehlungen aus Leitlinien und anderen hochwertigen Quellen systematisch aufbereiteten Wissens besser in die Praxis zu transferieren, wird seit Jahren verfolgt. In den USA ist es das stark auf Öffentlichkeitsarbeit konzentrierte Choosing-Wisely-Konzept, das vor allem die Vermeidung von Überversorgung zum Ziel hat [3]. Die deutschen Kampagnen – „Klug-entscheiden“ der DGIM und „Gemeinsam Klug Entscheiden“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; [4]) – haben dagegen nicht nur die Überversorgung, sondern auch die Unter- und Fehlversorgung im Auge, denn letztlich kann die Unterversorgung für den Patienten medizinisch am problematischsten werden.

Qualitätskriterien guter Positiv- bzw. Negativempfehlungen

Valide Empfehlungen sollen auf multidisziplinär und formal konsentierten evidenzbasierten, aktuellen S3-Leitlinien oder gegebenenfalls auf anderen, hochwertigen Quellen aufbauen. Um den Empfehlungen eine möglichst große Wirksamkeit und Nachhaltigkeit zu geben, sollten die in **Infobox 1** aufgeführten Qualitätskriterien erfüllt sein [4].

Von den 10 DGK-Empfehlungen (**Tab. 1 und 2**; [2]) sind insbesondere die Empfehlungen zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern und zur Cholesterinsenkung mit Statinen von Interesse, nicht nur für Kardiologen, sondern auch für Internisten. Hierzu gab es durchaus auch kritische Leserbriefe [2]. Deshalb wollen wir in diesem Beitrag unsere Überlegungen diskutieren, die zur Abfassung der Empfehlungen geführt haben.

Antikoagulation bei non-valvulärem Vorhofflimmern

Einige Fakten

Eine adäquate Antikoagulation kann das Schlaganfallrisiko bei gefährdeten Patienten mit Vorhofflimmern um 70 % re-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Positivempfehlungen („to do“) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. (Ausführliche Diskussion in [2])

Nummer	Thema	Empfehlung (kurz gefasst)
P1	Arrhythmien	Antikoagulation bei Vorhofflimmern (CHA ₂ DS ₂ -VAsC-Score >1 bei Frauen/≥1 bei Männern)
P2	LDL-Cholesterin-Senkung	Koronare Herzkrankheit: LDL-Cholesterin-Senkung mit Statin auf <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) oder mindestens 50 %ige Reduktion des LDL-Cholesterin-Ausgangswerts
P3	Koronarthherapie	Akuter Myokardinfarkt: nach perkutaner Koronarintervention 12 Monate Acetylsalicylsäure + Prasugrel oder Ticagrelor
P4	Herzinsuffizienztherapie	Stabile Herzinsuffizienz (NYHA I–III): regelmäßiges Belastungstraining
P5	Herzinsuffizienztherapie	HFrEF: Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, falls Herzinsuffizienzsymptome trotz ACE-Hemmern/Angiotensinrezeptorblockern und Betablockern persistieren

ACE „Angiotensin-converting enzyme“; HFrEF „heart failure with reduced ejection fraction“; LDL Low-density-Lipoprotein; NYHA New York Heart Association

Tab. 2 Negativempfehlungen („not to do“) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. (Ausführliche Diskussion in [2])

Nummer	Thema	Empfehlung (kurz gefasst)
N1	Arrhythmien	Keine Antikoagulation bei Vorhofflimmern und CHA ₂ DS ₂ -VAsC-Score = 0
N2	Koronardiagnostik	Keine Vorsorgekoronar-CTA bei asymptomatischen Personen mit niedrigem KHK-Risiko
N3	Koronardiagnostik	Keine routinemäßige Kontrollkoronarangiographie nach unkomplizierter PCI
N4	Koronarintervention	Keine PCI ohne Myokardischämiezeichen oder hämodynamisch relevante Koronarstenose
N5	Arrhythmien	Keine primärpräventive Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators innerhalb der ersten 40 Tage nach Infarkt

CTA Computertomographie-Angiographie; KHK koronare Herzkrankheit; PCI perkutane Koronarintervention

duzieren. Wie das internationale Schrifttum berichtet, erhalten bis zu 30 % der Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen eine Antikoagulation indiziert wäre, keine Antikoagulation. In Deutschland erleiden jährlich 250.000 Patienten einen Schlaganfall. Schätzt man die Inzidenz des Vorhofflimmerns konservativ auf 15 % bei Schlaganfallpatienten und geht man von einem Anteil von 25 % nicht antikoagulierter Patienten trotz gegebener Indikation aus, so könnten durch eine adäquate Antikoagulation in Deutschland jährlich mehrere Tausend Schlaganfälle verhindert werden. Andererseits wird die Hälfte aller Patienten mit einem CHA₂DS₂-VAsC-Score von 0 (etwa 10 % aller Patienten mit Vorhofflimmern) und damit einem niedrigen Apoplexrisiko „unnötig“ antikoaguliert [5] und einem unnötigen Risiko schwerer Blutun-

gen von 3 bis 5 % (ein Sechstel tödlich) ausgesetzt.

» Es gilt Schlaganfälle zu verhindern, aber auch Blutungen zu vermeiden

In Anbetracht dieser Sachverhalte hat die DGK sowohl eine Positivempfehlung („to do“; **Tab. 1**) als auch eine Negativempfehlung („not to do“; **Tab. 2**) formuliert [2].

Unsere Empfehlungen

Die Positivempfehlung lautet: *Bei Patienten mit Vorhofflimmern und dadurch erhöhtem Schlaganfallrisiko (CHA₂DS₂-VAsC-Score Frauen >1, Männer ≥1) soll*

eine unbefristete Blutverdünnung (orale Antikoagulation) durchgeführt werden.

Die Negativempfehlung lautet: *Bei Patienten mit Vorhofflimmern und dennoch nur geringem Schlaganfallrisiko (CHA₂DS₂-VAsC-Score = 0) soll eine Blutverdünnung nicht durchgeführt werden.*

Diese Empfehlungen basieren auf dem CHA₂DS₂-VAsC-Score (**Abb. 1**), dessen Korrelation mit dem Schlaganfallrisiko gut belegt ist (**Abb. 1**). Die Empfehlungen sind im Einklang mit den aktuellen Empfehlungen aus der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) zum Vorhofflimmern (**Abb. 1**).

Niedriges, mittelgradiges und hohes Thromboembolierisiko

Das Thromboembolierisiko bei Vorhofflimmern wird entsprechend dem CHA₂DS₂-VAsC-Score (**Abb. 1**; [7]) als niedrig („low risk“; Männer: 0; Frauen: 1), mittelgradig („moderate“; Männer: 1) oder hoch („high risk“; Männer und Frauen: ≥2) eingestuft [8]. Der Zusatzpunkt für das weibliche Geschlecht im CHA₂DS₂-VAsC-Score (**Abb. 1b**) resultiert aus der höheren Gefährdung von Frauen durch Vorhofflimmern, wie die aktuellste Metaanalyse von 30 Kohortenstudien mit 4.371.714 Patienten aufzeigt [9]: Frauen mit Vorhofflimmern haben ein höheres Risiko,

- einen Schlaganfall zu erleiden (relatives Risiko [RR] 1,99; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 1,46–2,71),
- zu versterben (Gesamtletalität: RR 1,12; 95 %-KI 1,07–1,17; kardiovaskuläre Letalität: RR 1,93; 95 %-KI 1,44–2,60),
- ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden (RR 1,55; 95 %-KI 1,15–2,08) oder
- herzinsuffizient zu werden (RR 1,16; 95 %-KI 1,07–1,27).

In der europäischen Leitlinie zum Vorhofflimmern [6] wird die Antikoagulation bei hohem Risiko mit einem CHA₂DS₂-VAsC-Score ≥2 (Männer) und ≥3 (Frauen) mit der Empfehlungs-kategorie I („wird empfohlen/ist indiziert“) und dem Evidenzgrad A empfohlen, bei einem CHA₂DS₂-VAsC-Score von 1 (Männer) und 2 (Frauen) mit der Emp-

fehlungsklasse IIa („sollte in Betracht gezogen werden“) und dem Evidenzgrad B (Graduierung s. Legende zu **Abb. 1**).

Antikoagulation bei mittelgradigem Thromboembolierisiko

Während die Antikoagulation bei Vorhofflimmern mit höherem CHA₂DS₂-VASC-Score allgemein akzeptiert ist, wird die Indikation bei einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 1 (Männer) und 2 (Frauen) verständlicherweise aus Sorge vor Blutungen und nur mittelgradigem Schlaganfallrisiko häufig hinterfragt [10]. Diese Patientengruppen haben in der ESC-Leitlinie zum Vorhofflimmern [6] „nur“ die zweithöchste Empfehlungskategorie (IIa) erhalten (**Abb. 1c**).

Dass jedoch auch bei diesen niedrigen Scores eine Antikoagulation sinnvoll ist, zeigen die Ergebnisse des Loire-Valley-Atrial-Fibrillation-Project-Registers. Hier wurde der kombinierte primäre Endpunkt „ Σ Apoplex + systemische Thromboembolie + Tod“ innerhalb von 3 Jahren signifikant – und mit mehr als 40 % durchaus klinisch relevant – gesenkt; das Kollektiv umfasste 2177 Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 0 bis 2 [5]. Während eine orale Antikoagulation bei Männern mit einem Score von 0 und bei Frauen mit einem Score von 1 die kardiovaskulären Ereignisse (Σ Apoplex + systemische Thromboembolie + Tod) nicht signifikant senken konnte (Hazard Ratio [HR] 0,68; 95 %-KI 0,35–1,31; $p = 0,25$), ließ sich bei Männern mit einem Score von 1 und bei Frauen mit einem Score von 2 eine signifikante Senkung der Inzidenz um etwa die Hälfte nachweisen (HR 0,59; 95 %-KI 0,40–0,86; $p = 0,007$). Selbst wenn man schwerwiegende Blutungen mit einbezog (sekundärer Endpunkt: Σ Apoplex + systemische Thromboembolie + Tod + schwerwiegende Blutung), blieb das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv (HR 0,56; 95 %-KI 0,37–0,87; $p = 0,009$; [5]). Diese Ergebnisse unterstützen die DGK-Empfehlung (s. oben), auch Männer mit einem CHA₂DS₂-VASC-Score von 1 und Frauen mit einem CHA₂DS₂-VASC-Score

Internist 2017 · 58:556–567 DOI 10.1007/s00108-017-0239-7
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

K. Werdan · S. Baldus · N. Frey · U. Nixdorff · K.-H. Kuck · H. Katus

Klug-entscheiden-Empfehlungen in der Kardiologie

Zusammenfassung

In diesem Beitrag werden durchaus kontrovers diskutierte Klug-entscheiden-Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung (DGK) einer kritischen Würdigung unterzogen: einerseits die Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und nur moderatem Schlaganfallrisiko, andererseits die zielorientierte Senkung des Low-density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterins bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Eine adäquate Einstellung vorausgesetzt, profitieren auch Patienten mit Vorhofflimmern und nur mittelgradigem Schlaganfallrisiko (CHA₂DS₂-VASC-Score 1 bei Männern und 2 bei Frauen) von einer Antikoagulation. Dies gilt auch im

höheren Lebensalter. Die DGK empfiehlt, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit die LDL-Cholesterin-Serumkonzentration mit einem Statin auf Werte unter 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zu senken bzw. eine mindestens 50 %ige Reduktion des LDL-Cholesterin-Ausgangswerts zu erreichen. Die DGK priorisiert damit eindeutig die Zielwertstrategie anstelle der Strategie der festen Dosis. Die Gründe werden in diesem Beitrag dargelegt.

Schlüsselwörter

Antikoagulationen · Vorhofflimmern · Koronare Herzkrankheit · LDL-Cholesterin · Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase-Hemmer

Choosing wisely recommendations in cardiology

Abstract

This article describes controversially discussed Choosing wisely recommendations presented by the German Cardiac Society: anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation and “only” moderate stroke risk, on the one hand, and goal-directed low-density lipoprotein (LDL) cholesterol-lowering, on the other. Presuming an adequate regime, patients with atrial fibrillation and only moderate risk of stroke (CHA₂DS₂-VASC Score of 1 in men and of 2 in women) also benefit from anticoagulation therapy, even in elderly patients. In patients with coronary heart disease, the German Cardiac Society recommends reducing LDL-cholesterol

serum levels with a statin to values lower than 70 mg/dl (1.8 mmol/l) or at least reducing the basal level by 50%. With this recommendation, the German Cardiac Society unequivocally prioritizes the “goal-oriented statin therapy” above the “statin strategy of fixed dose”. The reasons for this preference are discussed.

Keywords

Anticoagulants · Atrial fibrillation · Coronary disease · Cholesterol, LDL · Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors

von 2 zu antikoagulieren (ESC-Leitlinien-Empfehlung IIa [6]; **Abb. 1c**).

Bei „nur“ mittelgradigem Thromboembolierisiko stellt sich im Sinne des Grundsatzes „primum nihil nocere“ für den Arzt in besonderem Maße die Frage nach dem Blutungsrisiko einer Antikoagulationsbehandlung, vor allem beim alten Patienten. Möglicherweise ist die Häufigkeit schwerwiegender Blutungen in der ärztlichen Praxis sogar höher als die in Studien gefundene [11]. Zur Abschätzung des Blutungsrisikos kann der HAS-BLED-Score verwendet werden [12]. Im HAS-BLED-Score werden

folgende Risikofaktoren aufgeführt (je ein Punkt):

- Hypertonie
- Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion
- Schlaganfall in der Anamnese
- Stattgehabte Blutung
- Labile Einstellung der International Normalized Ratio (INR)
- Alter >65 Jahre
- Zu Blutungen disponierende Medikamente
- Alkohol (≥ 8 Gläser/Woche)

Daneben gelten auch Diabetes und Herzinsuffizienz bzw. eine linksventrikuläre

Infobox 1 Qualitätskriterien für Positiv- und Negativempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (Zusammenstellung nach [4])

- Klarheit der Empfehlung
- Hinweise auf Über- oder Unterversorgung
- Evidenzbasis der Empfehlung
- Stärke der Empfehlung
- Beeinflussbarkeit des Versorgungsproblems
- Umsetzbarkeit der Empfehlung im Versorgungsalltag
- Risiko für nicht intendierte Konsequenzen durch Verwendung der Empfehlung

Dysfunktion als Risikofaktoren für Blutungen unter Antikoagulation [13]. Stürze scheinen beim Älteren dagegen keine unabhängige Prognoserelevanz zu haben: Eine Modellrechnung kommt zu dem Schluss, dass ein Patient 295-mal im Jahr stürzen müsste, um den Nutzen einer Antikoagulation zur Schlaganfallprävention durch das Auftreten einer schweren Blutung zunichtezumachen [7].

» Insbesondere bei mittelgradigem Thromboembolierisiko stellt sich die Frage nach dem Blutungsrisiko

Ein Patient mit einem HAS-BLED-Score ≥ 3 wird in Bezug auf mögliche antikoagulanzeninduzierte Blutungen als Hochrisikopatient angesehen; bei indizierter Antikoagulation sind hier besondere Vorsicht und regelmäßige Kontrollen nötig, nicht jedoch ein grundsätzlicher Verzicht auf die Antikoagulation [12]. Die Einbindung des HAS-BLED-Scores bei der Entscheidung zur Antikoagulation scheint die korrekte Indikationsstellung zu verbessern [14]. Die europäische Leitlinie zum Vorhofflimmern [6] empfiehlt den Einsatz von Blutungsrisikoscores (Abb. 1), um bei Patienten mit Vorhofflimmern unter oraler Antikoagulation nichtbeeinflussbare bzw. beeinflussbare Risikofaktoren (schlecht eingestellter Hochdruck, stark schwankender bzw. zu hoher INR-Wert, Alkohol, Medikamente) für gravierende

Blutungen zu identifizieren und möglichst auszuschalten (Evidenzklasse IIa, Evidenzlevel B; s. dazu Legende zu Abb. 1).

Wichtige Informationen zum Blutungsrisiko unter Antikoagulation bei alten und sehr alten Patienten von 70 bis über 90 Jahren liefert eine retrospektive Kohortenstudie aus den Niederlanden mit 3313 Patienten (1104 Patienten mit 70 bis 79 Jahren, 1100 Patienten mit 80 bis 89 Jahren, 1109 Patienten mit ≥ 90 Jahren) und insgesamt 6419 Beobachtungsjahren [15, 16]. Gut zwei Drittel der Patienten waren wegen Vorhofflimmerns antikoaguliert. Zwar stieg das Blutungsrisiko in den drei Gruppen mit steigendem Lebensalter an (14,8/100 Patientenjahre, HR 1,0; 16,7/100 Patientenjahre, HR 1,07, 95 %-KI 0,89–1,27; 18,1/100 Patientenjahre, HR 1,26, 95 %-KI 1,05–1,50), nicht aber der Schweregrad der Blutung. Nach Adjustierung auf die INR-Werte waren die Altersunterschiede nicht mehr signifikant. Dies spricht dafür, dass das Blutungsrisiko nicht vom Lebensalter per se abhängig ist, sondern von der Qualität der INR-Einstellung, die in der höchsten Altersgruppe am ungünstigsten ist. Demzufolge ist eine orale Antikoagulation bei guter INR-Kontrolle auch im höheren Lebensalter eine bedenkenswerte Option.

Effekt der Leitlinienadhärenz

Im italienisch-spanischen Registro Politerapie SIMI (REPOSI; [8]), das 558 Patienten mit Vorhofflimmern umfasste, waren nur 41 % adäquat antikoaguliert (Abb. 2). 52,3 % waren diesbezüglich unterversorgt und deshalb mit einem erhöhten Thromboembolierisiko behaftet: 27,8 % erhielten nur einen Thrombozytenaggregationshemmer und waren damit nicht ausreichend gegen Thromboembolien geschützt, 24,5 % erhielten überhaupt keine diesbezüglichen Medikamente. Dagegen bekamen 6,7 % zusätzlich zur Antikoagulation auch noch einen nicht indizierten Thrombozytenaggregationshemmer und waren damit einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt [8].

Die Leitlinienadhärenz im REPOSI-Register zeigte Wirkung: In der Nach-

beobachtungsperiode (Medianwert 115 Tage) hatten die leitlinienadhärenten Patienten mit 11,7 % eine signifikant niedrigere kardiovaskuläre Todesrate als die nichtleitlinienadhärenten Patienten mit 21,9 % (Cox-Regressionsanalyse: HR 0,33; 95 %-KI 0,13–0,83; $p = 0,019$; [8]).

» Im REPOSI-Register hatten leitlinienadhärente Patienten eine niedrigere kardiovaskuläre Todesrate

In der Versorgungsforschung werden häufig Abrechnungsdaten von Krankenkassen und Versicherungen analysiert. Eine auf Versicherungsdaten basierende retrospektive Kohortenanalyse aus den USA mit 64.661 Patienten mit Vorhofflimmern fand bei Einsatz des Vitamin-K-Antagonisten Warfarin eine Medikamentenadhärenz von 40,2 % und bei Einsatz der neuen oralen Antikoagulanzen eine Adhärenz von 47,5 % [10]. Zu ähnlich niedrigen Adhärenzwerten kommt eine Studie aus der Region Vorpommern-Greifswald bei Zugrundelegung von Abrechnungsdaten; hier waren 61 % der untersuchten 1247 Patienten mit Vorhofflimmern adhärenz [17]. Berücksichtigt man allerdings die individuellen Praxisdaten, so wurden in dieser Untersuchung nicht 61 %, sondern 90 % der Patienten mit Vorhofflimmern adäquat antikoaguliert! Die Autoren [17] schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass als Folge einer ungenügenden Abbildung individueller Kontraindikationen und Komorbiditäten in der ICD-10-Kodierung (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification [ICD-10-GM]) eine deutliche Diskrepanz zwischen rohen Abrechnungsdaten und individuellen Patientendaten besteht. Sie gehen davon aus, dass aufgrund dieser Limitationen Qualitätsindikatoren auf der Basis von rohen Praxis- oder Routinedaten zu einer systematischen Unterschätzung der Leitlinienadhärenz führen.

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Patienten (n = 7329)	Adjustierte Schlaganfallrate (%/Jahr) ^b
0	1	0%
1	422	1,3%
2	1230	2,2%
3	1730	3,2%
4	1718	4,0%
5	1159	6,7%
6	679	9,8%
7	294	9,6%
8	82	6,7%
9	14	15,2%

a

Risk factor	Score
Herzinsuffizienz („congestive heart failure“)/ LV-Dysfunktion	1
Hypertonie	1
Alter ≥75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
Gefäßerkrankung ^a	1
Alter 65–74 Jahre	1
Geschlecht (genauer weibliches Geschlecht)	1
Maximalscore	9

b

ESC-Empfehlungen zur Antikoagulation

CHA₂DS₂-VASc-Score

Männer ≥2	I / A
Männer 1	Ila / B
Frauen ≥3	I / A
Frauen 2	Ila / B

c

Hypertonie (insbesondere bei systolischem Blutdruck >160 mmHg) ^{a,b,c}
Labile INR oder Zeit im therapeutischen Bereich <60% ^a bei Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten
Einnahme von Medikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen, z.B. Thrombozytenaggregationshemmer und nichtsteroidale Antirheumatika ^{a,d}
Alkoholabusus (≥8 Gläser/Woche) ^{a,b}
Anämie ^{b,c,d}
Nierenfunktionsstörung ^{a,b,c,d}
Leberfunktionsstörung ^b
Verminderte Thrombozytenzahl oder -funktion ^b
Alter ^a (>65 Jahre) ^a (≥75 Jahre) ^{b,c,d}
Starke Blutung in der Vorgeschichte ^{a,b,c,d}
Schlaganfall in der Vorgeschichte ^{a,b}
Dialysepflichtige Nierenerkrankung oder Nierentransplantation ^{a,b}
Zirrhotische Lebererkrankung ^a
Malignom ^a
Genetische Faktoren ^b
Biomarkerbasierte Blutungsrisikofaktoren
High-sensitivity-Troponin ^a
„Growth differentiation factor-15“ ^{ae}
Serumkreatinin/geschätzte CrCl ^e

d

Abb. 1 ▲ Antikoagulation bei Vorhofflimmern. **a** Korrelation des CHA₂DS₂-VASc-Scores mit dem adjustierten jährlichen Schlaganfallrisiko. (Nach [6]). **b** Komponenten des CHA₂DS₂-VASc-Scores. (Nach [6]). **c** Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern. Empfehlungsklasse I: Evidenz und/oder allgemeine Übereinstimmung, dass eine Behandlung oder Prozedur vorteilhaft, nutzbringend und effektiv ist („wird empfohlen/ist indiziert“). Empfehlungsklasse IIa: widersprüchliche Evidenz und/oder Meinungsdivergenz über die Nützlichkeit/Wirksamkeit einer Behandlung oder Prozedur: Gewichtung von Evidenz/Einschätzung spricht für die Nützlichkeit/Wirksamkeit („sollte in Betracht gezogen werden“). Evidenzgrad A: Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien der Metaanalysen. Evidenzgrad B: Daten aus einer randomisierten klinischen Studie oder aus großen nichtrandomisierten Studien. (Nach [6])

LDL-Cholesterin-Senkung bei koronarer Herzkrankheit

Einige Fakten

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) führt die regelmäßige Einnahme von Statinen (gute Medikamentenadhärenz: ≥80 %) zu einer relativen Risikoreduktion der Sterblichkeit um 55 % (95 %-KI 46–67 %), wie eine Metaanalyse von 44 Studien mit 1.230.382

Patienten gezeigt hat [18]. Allerdings nehmen nur 54 % (95 %-KI 41–67 %) der Patienten die Statine regelmäßig ein [18].

Demnach sind trotz überzeugender Datenlage viele Patienten hinsichtlich der Wertigkeit einer Cholesterinsenkung skeptisch, wie man beispielsweise in der Zeitschrift *Herz heute* der Deutschen Herzstiftung nachlesen kann, genauer in der Rubrik „Sprechstunde: Patienten fragen – Ärzte antworten“. So schreibt

ein Patient [19, S. 39–40]: „... Ich habe dem Fachbericht ‚Cholesterin, der große Bluff‘, der in ARTE gesendet wurde, entnommen, dass große Zweifel daran bestehen, dass hohes Cholesterin ein Risikofaktor ist ... Ich selbst überlege mir nach dieser Sendung, ob ich, der mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit ganz gut zurechtkommt, das mir verordnete Statin einfach absetze.“ Man kann nur hoffen, dass die Antwort des Vorsitzenden der Deutschen Herzstiftung den

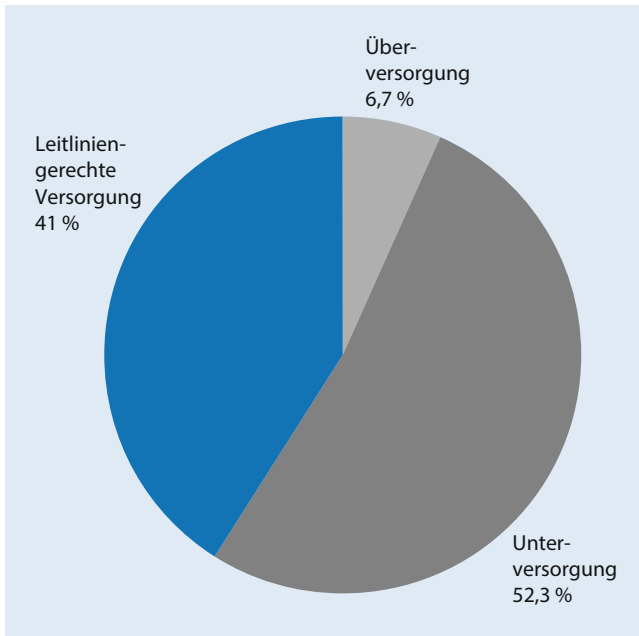


Abb. 2 ▲ Leitlinienadhärenz bei der Antikoagulation von Vorhofflimmern – die REPOSI-Studie. Bei 558 älteren Patienten (≥65 Jahre; Median 82 Jahre; 53 % Frauen) mit Vorhofflimmern wurde in der REPOSI-Studie [8] untersucht, ob eine leitliniengerechte Antikoagulation bei mittelgradigem (0,7 %; CHA₂DS₂-VASc-Score bei Männern: 1) oder hohem (99,7 %; CHA₂DS₂-VASc-Score: ≥2) Schlaganfallrisiko (CHA₂DS₂-VASc-Score, Medianwert: 4) das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren kann. Aufgetragen sind die Prozentsätze der Patientenpopulationen mit leitliniengerechter Antikoagulanzenbehandlung (41 %; Behandlung mit oralen Antikoagulanzen), mit Unterversorgung (52,3 %; keine oralen Antikoagulanzen: 24,5 %; nur Thrombozytenaggregationshemmer: 27,8 %) und mit Überversorgung (6,7 %; orale Antikoagulanzen und zusätzlich Thrombozytenaggregationshemmer). (Daten aus [8])

Patienten überzeugt hat: „... Wenn Sie als KHK-Patient das Ihnen verordnete Statin absetzen, fügen Sie sich selbst erheblichen Schaden zu, denn das Statin senkt nicht nur den LDL-Cholesterin-Spiegel, sondern es stabilisiert die Plaques in Ihren Gefäßen, durch deren Aufbrechen ein Herzinfarkt entsteht. Ich halte es für unverantwortlich, dass im Fernsehen, nur um mehr Aufmerksamkeit und dadurch höhere Einschaltquoten zu erreichen mit irreführenden Aussagen eine Sendung zusammengestellt wird, die der Gesundheit der Zuschauer erheblich schadet.“

Besser als mit diesem Schriftverkehr kann man wohl die Notwendigkeit, eine Positivempfehlung zur Cholesterinbehandlung von Patienten mit KHK zu formulieren, nicht begründen!

Unsere Empfehlung

Die Positivempfehlung lautet: *Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit soll die LDL-Cholesterin-Serumkonzentra-*

tion mit einem Statin auf Werte unter 70 mg/dl (1,8 mmol/l) gesenkt bzw. eine mindestens 50 %ige Reduktion des LDL-Cholesterin-Ausgangswerts erreicht werden.

Statin ist nicht gleich Statin

Die amerikanische Leitlinie [20] differenziert in diesem Zusammenhang

- eine Hochintensitätsstatintherapie, die durch eine tägliche Einnahme das LDL-Cholesterin im Mittel um etwa 50 % senken kann:
 - Atorvastatin (40)–80 mg,
 - Rosuvastatin 20 (40) mg;
- eine Statintherapie mit mittelgradiger Intensität und Senkung des LDL-Cholesterins um durchschnittlich 30 bis <50 %, unter anderem:
 - Atorvastatin 10 (20) mg,
 - Rosuvastatin (5) 10 mg,
 - Simvastatin 20–40 mg,
 - Pravastatin 40 (80) mg,
 - Lovastatin 40 mg;

- eine Niedrigintensitätsstatintherapie mit einer mittleren LDL-Cholesterin-Senkung <30 %, unter anderem:
 - Simvastatin 10 mg,
 - Lovastatin 20 mg,
 - Fluvastatin 20–40 mg.

Zielwertstrategie oder Strategie der festen Dosis

Unsere Positivempfehlung zur Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels verfolgt die sog. Zielwertstrategie, das heißt, beim individuellen Patienten wird eine Statindosistitration durchgeführt, bis ein vorgegebener LDL-Cholesterin-Zielwert erreicht ist – in unserem Falle 70 mg/dl bzw. 1,8 mmol/l bzw. eine mindestens 50 %ige Reduktion des LDL-Cholesterin-Ausgangswerts. Die Strategie der festen Dosis dagegen beinhaltet die Verschreibung eines Statins in wirksamer Dosis ohne LDL-Cholesterin-Kontrollen oder Adjustierungen. Für die Strategie der festen Dosis ist es natürlich entscheidend, welchen „mittleren“ Therapieerfolg in Bezug auf die LDL-Cholesterin-Senkung wir damit erreichen wollen – stark? mittelgradig? gering?

Für beide Vorgehensweisen – Zielwertstrategie und Strategie der festen Dosis – können Vor- und Nachteile angeführt werden. Das gewichtigste Argument für die Strategie der festen Dosis ist die Tatsache, dass die entscheidenden prognoserelevanten randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) allesamt mit einer vorgegebenen Statindosierung ohne Zielwerttitration durchgeführt worden sind. Selbst in den nationalen und internationalen Leitlinien werden hier zum Teil unterschiedliche Standpunkte eingenommen. Einigkeit besteht allerdings darüber, dass jeder Patient mit KHK ein Statin erhalten sollte, und zwar unabhängig von seinem LDL-Cholesterin-Spiegel. Hier spielt sicherlich auch die Überlegung mit, dass Statine neben ihrer cholesterinsenkenenden Wirkung auch noch weitere, sogenannte pleiotrope Wirkungen entfalten können.

Ein Blick in die Leitlinien

Die europäische Leitlinie zur stabilen KHK [21] empfiehlt für alle Patienten mit KHK ein Statin (Empfehlungsklasse I,

Evidenzgrad A), und zwar unabhängig von der Höhe des LDL-Cholesterin-Spiegels. Im Einklang mit der Zielwertstrategie sollte ein LDL-Cholesterin-Wert <70 mg/dl bzw. <1,8 mmol/l oder – falls dieser Zielwert nicht erreicht werden kann – eine >50 %ige Senkung des LDL-Cholesterins erzielt werden (keine Empfehlungsklasse/kein Evidenzgrad).

Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) zur chronischen KHK [22] gibt folgende Empfehlungen (Stand 2011; wird aktuell überarbeitet):

- Empfehlung 7-14 (starke Empfehlung ↑↑): 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl(HMG)-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) sollen als Lipidsenker der ersten Wahl eingesetzt werden, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Personen mit KHK belegt wurde.
- Empfehlung 7-15 (starke Empfehlung ↑↑): Alle Patienten mit KHK sollen unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit mit einem Statin behandelt werden. Die Leitlinie weist darauf hin, dass Patienten (>73 Jahre) mit KHK und ischämischer Kardiomyopathie und Patienten mit Typ-2-Diabetes und terminaler Niereninsuffizienz hinsichtlich ihrer Gesamtsterblichkeit nicht mehr vom Neubeginn einer Statintherapie profitieren.

Bezüglich des konkreten Vorgehens in der Patientenversorgung favorisiert die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) die Strategie der festen Dosis und führt diejenigen Statine mit ihren Tagesdosen auf, die in großen Endpunktstudien auf ihre Wirksamkeit untersucht worden sind:

- Simvastatin 40 mg
- Pravastatin 40 mg
- Atorvastatin 10 mg
- Lovastatin 40 mg

Entsprechend der oben aufgeführten Klassifizierung der amerikanischen Leitlinie [20] handelt es sich dabei ausschließlich um Statintherapien mit mittelgradiger Intensität und Senkung des

Hier steht eine Anzeige.



LDL-Cholesterins um durchschnittlich 30 bis <50 % des Ausgangswerts.

Innerhalb der NVL zur KHK haben sich dagegen die Repräsentanten der DGK sowie der DGIM für die Zielwertstrategie entschieden und eine Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels auf einen Zielwert <100 mg/dl (<2,6 mmol/l) empfohlen. Erwähnt werden muss allerdings, dass diese Empfehlung aus dem Jahr 2011 stammt und das Kapitel „Medikamentöse Therapie“ der NVL derzeit überarbeitet wird.

Die amerikanische Leitlinie [20] setzt auf die Strategie der festen Dosis:

- Bei Patienten (Männer und Frauen) ≤75 Jahren mit manifester KHK soll eine Hochintensitätsstatinbehandlung (s. oben) begonnen oder fortgesetzt werden, falls keine Kontraindikationen bestehen (Empfehlungsklasse I/Evidenzgrad A).
- Bei Patienten >75 Jahre ist in Abwägung von Nutzen und Risiken sowie unter Berücksichtigung möglicher Medikamenteninteraktionen eine Statintherapie mit mittelgradiger Intensität oder eine Hochintensitätsstatintherapie (s. oben) in Betracht zu ziehen (Empfehlungsklasse IIa/Evidenzgrad B).

Die aktuellste Leitlinie für die Behandlung von Dyslipidämien [23] wurde gemeinsam von der ESC und der European Atherosclerosis Society (EAS) erarbeitet. Auch in dieser Leitlinie wurde mit der Zielwertstrategie gearbeitet. Für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko – und dazu gehören alle Patienten mit KHK – wird ein LDL-Cholesterin-Wert von <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) oder eine Reduktion von zumindest 50 % empfohlen, falls der LDL-Cholesterin-Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl (zwischen 1,8 und 3,5 mmol/l) liegt (Empfehlungsklasse I und Evidenzgrad B).

Argumente für die Zielwertstrategie

Das gewichtigste Argument gegen die Zielwertstrategie ist, dass die entscheidenden prognoserelevanten Statin-RCTs nicht nach dem Zielwertstrategiekonzept durchgeführt worden sind, sondern

jeweils mit einem vorgegebenen Statin und einer vorgegebenen Statindosierung. Dieses Vorgehen bedeutet aber nicht, dass damit bei allen Behandelten auch dasselbe Ausmaß der Cholesterinsenkung erreicht wird. Vielmehr resultiert daraus eine Senkung unterschiedlichen Ausmaßes. Es stellt sich damit die Frage, ob man in den Studien mit fester Dosis bei denjenigen Patienten mit stärkerer Cholesterinsenkung eine ausgeprägtere Senkung kardiovaskulärer Ereignisse findet als bei denjenigen mit geringerer Cholesterinsenkung. Wenn ja, wäre dies ein indirekter Hinweis auf den Nutzen einer Zielwertstrategie.

Eine sekundäre Datenanalyse der JUPITER-Studie („Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin“) hat sich dieser Fragestellung gewidmet [24]. In der JUPITER-Studie wurden 17.082 asymptomatische Frauen ≥60 Jahre und Männer ≥50 Jahre mit einem LDL-Cholesterin-Spiegel <130 mg/dl, einem Wert des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) ≥2,0 mg/dl und Triglyzeriden <500 mg/dl mit täglich 20 mg Rosuvastatin bzw. Placebo für einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren behandelt. Die genannte sekundäre Datenanalyse [24] definierte prospektiv folgende Subgruppen (Abb. 3):

- Studienteilnehmer mit einer LDL-Cholesterin-Senkung ≥50 % unter Rosuvastatin 20 mg/Tag („≥50 % Reduktion“)
- Studienteilnehmer mit einer LDL-Cholesterin-Senkung um >0 bis <50 % unter Rosuvastatin 20 mg/Tag („<50 % Reduktion“)
- Studienteilnehmer ohne Senkung bzw. sogar mit Anstieg des LDL-Cholesterins unter Rosuvastatin 20 mg/Tag („keine Reduktion/Zunahme“)
- Studienteilnehmer ohne Rosuvastatin („Placebo“)

Anschließend wurde in den jeweiligen Subgruppen (Abb. 3a) die Wirkung des Studienmedikaments (Rosuvastatin bzw. Placebo) auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse analysiert. Die Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate war in der Gruppe mit einer LDL-Choleste-

rin-Senkung ≥50 % ausgeprägter als bei einer LDL-Cholesterin-Senkung um >0 bis <50 % und wesentlich ausgeprägter als bei ausbleibender LDL-Cholesterin-Senkung durch Rosuvastatin 20 mg/Tag (Abb. 3b). Adjustiert ergeben sich für die einzelnen Gruppen folgende HR mit 95 %-KI (*p* alle Gruppen <0,000001; [24]):

- Placebo: HR 1,0
- Keine Senkung/Anstieg des LDL-Cholesterins: HR 0,86 (95 %-KI 0,50–1,49)
- Senkung des LDL-Cholesterins um >0 bis <50 %: HR 0,61 (95 %-KI 0,44–0,83)
- Senkung des LDL-Cholesterins ≥50 %: HR 0,41 (95 %-KI 0,29–0,58)

Die Autoren schlussfolgern, dass diese Ergebnisse die Zielwertstrategie von Leitlinienempfehlungen zur Cholesterinsenkung unterstützen.

Eine systematische Übersicht mit Metaanalyse untersuchte anhand von 49 Studien mit 312.175 Patienten den Therapieerfolg einer LDL-Cholesterin-Senkung mit unterschiedlichen Therapiekonzepten – überwiegend Studien mit Statinen – in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse [25]. In Abb. 4 ist der Therapieerfolg der erzielten Senkung des Cholesterinspiegels durch Statine (Mehrzahl der Studien) und weitere cholesterinsenkende Maßnahmen dargestellt, sowohl in der Primärprävention (1,5 % niedrigere 5-Jahres-Rate an koronarem Tod oder Herzinfarkt [95 %-KI 0,5–2,6 %] pro 1 mmol/l niedrigeres LDL-Cholesterin; *p* < 0,001) als auch in der Sekundärprävention (4,6 % [95 %-KI 2,9–6,4 %] pro 1 mmol/l niedrigeres LDL-Cholesterin). Die Beziehungen sind jeweils über den gesamten Bereich linear. Dies bedeutet: Je niedriger der individuelle LDL-Cholesterin-Spiegel, umso niedriger ist das individuelle kardiovaskuläre Risiko. Die Realisierung dieses Konzepts lässt sich für den individuellen Patienten folglich nur mit der Zielwertstrategie, nicht jedoch mit der Strategie der festen Dosis erreichen.

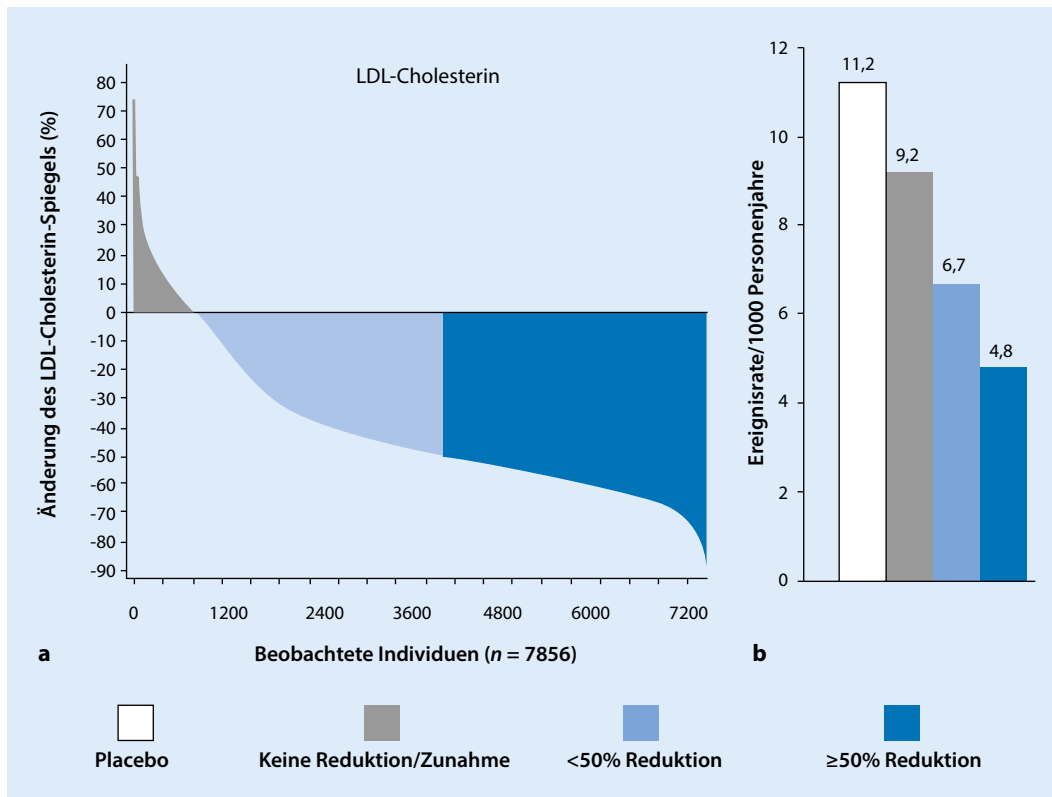


Abb. 3 ▲ Prozentuale Änderung des LDL-Cholesterin-Spiegels (a) und Senkung der kardiovaskulären Ereignisse pro 1000 Personenjahre (b) bei 7856 Herzgesunden durch Gabe von Rosuvastatin 20 mg/Tag (JUPITER-Studie). a Der Wasserfall-Plot zeigt für die individuellen Studienpatienten (Abszisse) die durch Rosuvastatin 20 mg/Tag erzielte prozentuale Änderung des LDL-Cholesterin-Spiegels (≥50 % Reduktion: 46,3 %; <50 % Reduktion: 42,8 %; keine Reduktion/Zunahme: 10,8 %). b Kardiovaskuläre Ereignisraten pro 1000 Personenjahre als zugehörige Werte des primären Endpunkts der jeweiligen Subgruppe (Σ nichtletaler Herzinfarkt + nichtletaler Schlaganfall + Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina pectoris + arterielle Revaskularisierung + Tod). Placebo: Placebogruppe der JUPITER-Studie mit insgesamt 17.802 Teilnehmern. LDL Low-density-Lipoprotein. (Modifiziert nach [24])

Klug entscheiden in der Kardiologie – Empfehlungen, aber keine Dogmen

Potenzial und Limitationen von Empfehlungen

Lehrbücher und Leitlinien geben uns Ärzten ein Gerüst für unser Tun, mehr aber nicht. Die komprimierten und auf das Wichtigste fokussierten Klug-entscheiden-Empfehlungen in der Kardiologie können ebenfalls nur „den Finger in die Wunde legen“, um aufwichtige Aspekte der Unter-, Über- oder Fehlversorgung hinzuweisen. Sie können aber in einer zunehmend individualisierten Medizin kein „Multiple-Choice-Wissen“ vermitteln, und sie können auch nicht dem behandelnden Arzt die Verantwortung für seine Entscheidungen abnehmen. Natürlich muss jede Empfehlung bei der

Anwendung auf den einzelnen Patienten individuell überdacht und abgewogen werden.

Die hier vorgestellten und diskutierten Empfehlungen zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern und zur Cholesterinsenkung bei Patienten mit KHK erfüllen die für Klug-entscheiden-Empfehlungen geforderten Qualitätskriterien (▣ **Infobox 1**) in besonderem Maße: Es liegt eine Unter- bzw. Überversorgung vor, die Empfehlungen sind evidenzbasiert und sie sind für die Umsetzbarkeit im Versorgungsalltag geeignet.

Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Bei der Umsetzung unserer Empfehlungen müssen wir uns auch fragen, ob wir dabei ein Risiko für nicht intendierte Konsequenzen im Sinne eines unver-

hältnismäßigen Risikos (▣ **Infobox 1**) eingehen. Im Falle der Antikoagulation bei Vorhofflimmern müssen wir uns diese Frage vor allem bei nur mittelgradigem Schlaganfallrisiko (s. oben) oder generell bei niedrigen CHA₂DS₂-VASC-Scores stellen; dann ist die Nutzen-Risiko-Relation nicht so ausgeprägt wie bei hohem Schlaganfallrisiko, aber immer noch eindeutig positiv. Bei diesen Patienten kann der behandelnde Arzt das Blutungsrisiko anhand von Blutungsrisikoscores abschätzen und – fast noch wichtiger – vermeidbare Blutungsrisiken wie einen stark schwankenden INR-Wert beseitigen (▣ **Abb. 1**); in der europäischen Leitlinie zum Vorhofflimmern [6] wird dies ausdrücklich betont. Vielleicht helfen zukünftig auch Informationen über die Dauer von Vorhofflimmern, konnten doch Untersuchungen in jüngerer Zeit zeigen, dass bei anhaltendem,

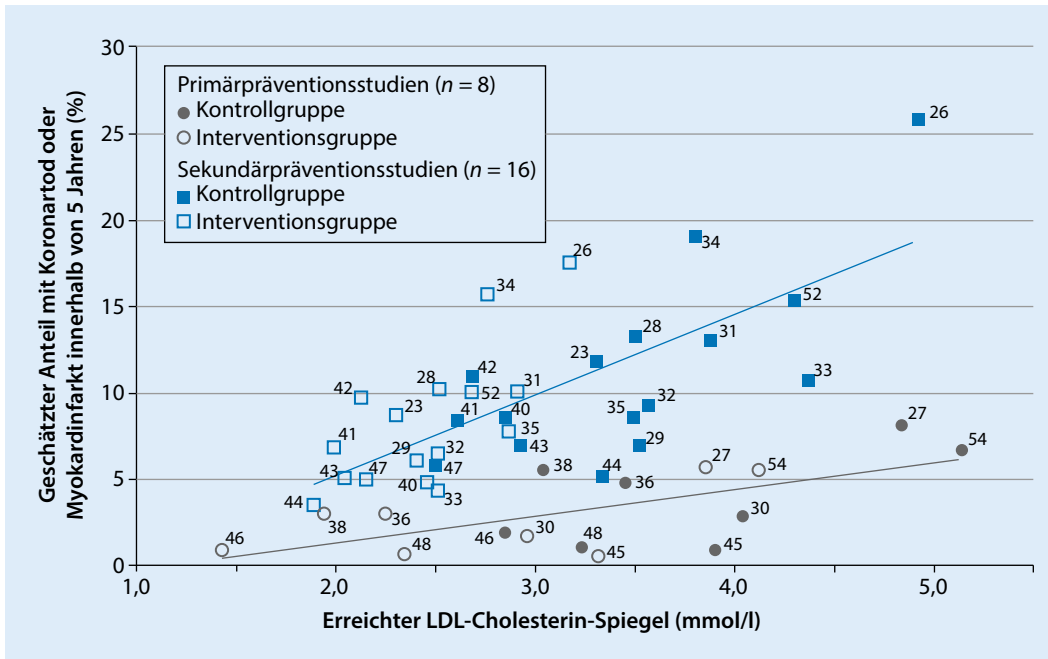


Abb. 4 ◀ Metaanalyse von Primär- und Sekundärpräventionsstudien zur LDL-Cholesterin-Senkung und Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (Koronartod + Herzinfarkt innerhalb von 5 Jahren). Aufgetragen sind jeweils die LDL-Cholesterin-Spiegel am Studienende in den Kontroll- und Interventionsgruppen von 24 Interventionsstudien zur Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels für den Bereich der Primär- und Sekundärprävention. Die Zahlen im Schaubild repräsentieren die im Text der Originalarbeit [25] zitierten Studienpublikationen. Mit Ausnahme der Studie 54 handelt es sich um Statinstudien. LDL Low-density-Lipoprotein. (Aus [25])

„nichtparoxysmalem“ Vorhofflimmern das Thromboembolierisiko höher zu sein scheint als bei paroxysmalem Vorhofflimmern [26].

Zielwertstrategie zur LDL-Cholesterin-Senkung mit Statinen

Nur bei wenigen kardiovaskulären Medikamenten ist der Nutzen für den Patienten so überzeugend gezeigt wie bei Statinen [25, 27–33]; dies gilt auch für Ältere ≥70 Jahre [34]. Und dennoch gibt es Patienten, wie oben geschildert, die trotz gegebener Indikation sehr verunsichert sind, ob sie das verordnete Statin überhaupt einnehmen sollen.

Konsens besteht bei allen Experten nationaler und internationaler Leitlinien, dass bei jedem Patienten mit KHK die Indikation zur Gabe eines Statins gegeben ist, unabhängig vom LDL-Cholesterin-Ausgangswert – von wenigen Ausnahmen abgesehen. Diskutiert wird dagegen im Expertenkreis, welcher Weg einzuschlagen ist, entweder die Strategie der festen Dosis oder die Zielwertstrategie. Dies darf allerdings nicht dazu führen, dass wir infolge dieser Kontroverse das gemeinsame Ziel – die Statingabe – zerreden und aus den Augen verlieren und damit den Patienten verunsichern.

Die DGK hat sich eindeutig für die Zielwertstrategie entschieden, auch wenn die prognoserelevanten Statinstudien alle mit festen Dosierungen durchgeführt worden sind. Systematische Übersichten und Metaanalysen dieser RCTs belegen auf der anderen Seite – auch evidenzbasiert –, dass das Erreichen eines LDL-Cholesterin-Zielwerts von 70 mg/dl (1,8 mmol/l) bzw. eine mindestens 50%ige Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels die derzeit maximal erzielbare Senkung kardiovaskulärer Ereignisse ermöglicht. Natürlich kann auch eine breit eingesetzte Strategie der festen Dosis das kardiovaskuläre Risiko im Gesamtkollektiv der KHK-Patienten beträchtlich reduzieren. Aber selbst bei Einsatz einer Hochintensitätsstatintherapie – z. B. Rosuvastatin 20 mg/Tag – dürfte sich nach den vorliegenden Daten der maximal erzielbare Therapieerfolg im Sinne der Senkung kardiovaskulärer Ereignisse nur bei jedem zweiten der so behandelten KHK-Patienten erzielen lassen (■ Abb. 3). Bei Einsatz von Statinen und Dosierungen mit „nur“ mittelgradiger LDL-Cholesterin-senkender Intensität (s. oben) – wie in der NVL-Leitlinie zur chronischen KHK [22] derzeit empfohlen – dürfte dieser Anteil sogar noch geringer sein.

Ausblick

Für die meisten Klug-entscheiden-Empfehlungen der DGK fehlen valide Fakten zur Häufigkeit der Über- oder Unterversorgung in Deutschland. Die Annahmen stammen in vielen Fällen aus internationalen Publikationen. Wie die Ergebnisse zur Antikoagulanzenadhärenz von Patienten mit Vorhofflimmern in Deutschland zeigen (s. oben; [17]), spiegeln Abrechnungsdaten nicht immer ausreichend die Praxisrealität mit individuellen Kontraindikationen und Komorbiditäten wider. Hier besteht ein erheblicher Handlungsbedarf im Sinne der Versorgungsforschung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K. Werdan
 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
 Grafenberger Allee 100, 40237 Düsseldorf, Deutschland
 karl.werdan@medizin.uni-halle.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Werdan, S. Baldus, N. Frey, U. Nixdorff, K.-H. Kuck und H. Katus geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Hasenfuß G, Märker-Hermann E, Hallek M, Fölsch UR (2016) Klug entscheiden in der Inneren Medizin. *Internist* 57(6):521–526
- Baldus S, Werdan K, Levenson B, Kuck KH, Bauersachs J, Frey N, Halle M, Hausleiter J, Massberg S, Nixdorff, Stellbrink C (2016) KLUG ENTSCHEIDEN...in der Kardiologie. *Dtsch Arztebl* 113(27–28):A1312–A1315 (Das Leser-Forum: 113(31–32):A-1446/B-1222/C-1202 und 113(35–36):A-1544/B-1301)
- Morden NE, Colla CH, Sequist TD, Rosenthal MB (2014) Choosing wisely – the politics and economics of labeling low-value services. *N Engl J Med* 370(7):589–592
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2015) Ad hoc Kommission „Gemeinsam Klug Entscheiden“. Manual Entwicklung von Empfehlungen im Rahmen der Initiative Gemeinsam Klug Entscheiden. Version 1.0 (Konsultationsfassung). <http://www.awmf.org/medizin-versorgung/gemeinsam-klug-entscheiden.html>. Zugegriffen: 03.05.2017
- Fauchier L, Lecoq C, Clementy N et al (2016) Oral anticoagulation and the risk of stroke or death in patients with atrial fibrillation and one additional stroke risk factor – the Loire valley atrial fibrillation project. *Chest* 149(4):960–968
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 37(38):2893–2962
- Lip GYH, Lane DA (2015) Stroke prevention in atrial fibrillation. *JAMA* 313:1950–1962
- Proietti M, Nobili A, Raparelli V, REPOSI investigators et al (2016) Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. *Clin Res Cardiol* 105(11):912–920
- Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ et al (2016) Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 352:h7013
- Yao X, Abraham NS, Alexander C et al (2016) Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 5:e003074
- Wang SV, Franklin JM, Glynn RJ et al (2016) Prediction of rates of thromboembolic and major bleeding outcomes with dabigatran or warfarin among patients with atrial fibrillation: new initiator cohort study. *BMJ* 353:i2607
- Lip GYH (2011) Implications of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores for Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation. *Am J Med* 124:111–114
- Lip GYG, Frison L, Halperin JL, Lane DA (2011) Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation – the HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history of predisposition, labile INR, elderly, drugs/alcohol concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 57(2):173–180
- Berger AS, Dunn AS, Kelley AS (2014) A standardized bleeding risk score aligns anticoagulation choices with current evidence. *Crit Pathw Cardiol* 13:109–113
- Arzneimittelbrief (2016) Blutungsrisiko von hochbetagten Patienten bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten. *Arzneimittelbrief* 50(10):74–76
- Kooistra HA, Calf AH, Piersma-Wichers M et al (2016) Risk of bleeding and thrombosis in patients 70 years or older using vitamin K antagonists. *JAMA Intern Med* 176(8):1176–1183
- Preuss R, Chenot J-F, Angelow A (2016) Quality of care in patients with atrial fibrillation in primary care: a cross-sectional study comparing clinical and claims data. *GMS Ger Med Sci* 14:Doc13.eCollection 2016
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E et al (2013) Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 34:2940–2948
- (2017) Cholesterin, der große Bluff? In: Sprechstunde: Patienten fragen - Ärzte antworten. *Herz Heute* 1/2017:39–40
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al (2014) 2013 ACC/AHA guidelines 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* 129(25)(suppl 2):S1–S45
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 34(38):2949–3003 (Erratum in 2014;35(33):2260–2261)
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2016) Nationale Versorgungs-Leitlinie Chronische KHK – Langfassung 4. Auflage Version 1. www.khk.versorgungsleitlinien.de. Zugegriffen: 03.05.2017
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37(39):2999–3058
- Ridker PM, Mora S, Rose L, JUPITER Trial Study Group (2016) Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 37:1373–1379
- Silverman MG, Ference BA, Im K et al (2016) Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions – a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 316(12):1289–1297
- Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T et al (2016) The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 37:1591–1602
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753):1670–1681
- Chou R, Dana T, Blazina I et al (2016) Statins for prevention of cardiovascular disease in adults – evidence report and systematic review for the US preventive service task force. *JAMA* 316(19):2008–2024
- Collins R, Reith C, Emberson J et al (2016) Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 388(10059):2532–2561
- Cushman WC, Goff DC (2016) More HOPE for Prevention with Statins (2016). *N Engl J Med* 374(21):2085–2087
- Keaney JF, Curfman GD, Jarcho JA (2014) A pragmatic view of the new cholesterol treatment guidelines. *N Engl J Med* 370(3):275–278
- Koenig W, Nitschmann S (2016) Prävention kardiovaskulärer Ereignisse – Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE). *Internist* 57(12):1250–1253
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, HOPE-3 Investigators et al (2016) Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 374(21):2021–2031
- Stam-Slob MC, Visseren FLJ, Jukema JW et al (2017) Personalized absolute benefit of statin treatment for primary or secondary prevention of vascular disease in individual elderly patients. *Clin Res Cardiol* 106(1):58–68