

# Vergleich der LDL-Cholesterin-Serumkonzentrationen bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom zwischen 2018 und 2022 in Deutschland und Europa

## Comparison of LDL cholesterol serum concentrations in patients after acute coronary syndrome between 2018 and 2022 in Germany and Europe



Autorinnen/Autoren

Annika Reuser<sup>1</sup>, Christiane Look<sup>2</sup>, Ulrich Laufs<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig
- 2 Sanofi-Aventis Deutschland, Lützowstr. 107, 10785 Berlin

### Schlüsselwörter

ESC-/EAS-Leitlinien Dyslipidämie, LDL-Cholesterin, lipidsenkende Therapie (LST), akutes Koronarsyndrom (ACS), kardiovaskuläres Risiko

### Keywords

ESC/EAS guidelines dyslipidemia, LDL-Cholesterol, lipid-lowering Therapy (LLT), acute coronary syndrome (ACS), cardiovascular risk

Artikel online veröffentlicht 7.8.2024

### Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2024; 149: e84–e91

DOI 10.1055/a-2332-9120

ISSN 0012-0472

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Annika Reuser  
Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Liebigstraße 20, 04103 Leipzig, Deutschland  
[annika.reuser@medizin.uni-leipzig.de](mailto:annika.reuser@medizin.uni-leipzig.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung** Die ECS- und EAS-Leitlinien (ECS: European Society of Cardiology; EAS: European Atherosclerosis Society) zum Lipid-Management nach akutem Koronarsyndrom (ACS) wurden 2019 aktualisiert, wobei niedrigere LDL-Cholesterin-Zielwerte (LDL-C-Werte) empfohlen wurden. Dabei ist der Ein-

fluss der aktualisierten Leitlinie auf die LDL-C-Senkung in Deutschland und Europa nicht bekannt. Die Umfrage „Euro-Path IV“ wurde somit initiiert, um das Lipid-Management nach ACS im Jahr 2022 mit dem im Jahr 2018 zu vergleichen.

**Methoden** Die Online-Befragung wurde zwischen März und Juni 2022 in 6 europäischen Ländern durchgeführt (Deutschland, Niederlande, Spanien, Frankreich, Italien, Vereinigtes Königreich). Dabei wurden Daten von 2650 Patienten mit ACS erhoben (EuroPath IV). Diese Daten wurden im Anschluss mit den Daten von 2650 ACS-Patienten aus dem Jahr 2018 (EuroPath I) verglichen.

**Ergebnisse** Die Lipidwerte wurden bei >90% der Patienten mit ACS in Deutschland (GER) 2022 und 2018 erhoben. Dabei waren die Serumspiegel des LDL-Cholesterins 2022 in Deutschland niedriger als noch 2018 (GER: 2022 131 mg/dl; 2018 151 mg/dl). Bei Entlassung erhielt 2022 ein höherer Anteil der ACS-Patienten eine lipidsenkende Therapie (LST) in Deutschland als im Jahr 2018 (GER: 2022 99%; 2018 96%). Des Weiteren wurde häufiger ein Statin in Kombination mit einer anderen LST, hauptsächlich Ezetimib, verordnet. Im Follow-up sanken die LDL-C-Spiegel unter Therapie ab. Im Vergleich zu 2018 erreichten 2022 mehr Patienten in Deutschland die LDL-C-Zielwerte von <55 mg/dl.

In den anderen europäischen Ländern ohne Deutschland (EU) konnten ähnliche Effekte beobachtet werden: mit einer Lipidwert-Erhebung 2022 bei 89% und 2018 bei 90% der ACS-Patienten. Dabei wurden die Lipidwerte 2022 in der EU zeitlich später nach der Krankenhaus-Einweisung bestimmt als in Deutschland (2022: GER 1,3 Tage, EU 1,5 Tage). In der EU stieg der Anteil der Verordnungen von Statin + Ezetimib im Vergleich zu 2018 stärker an als in Deutschland (GER: 2022 33%; 2018 22%. EU: 2022 34%; 2018 11%). Die LDL-C-Spiegel sanken 2022 in der EU stärker ab als in Deutschland und somit erreichten mehr Patienten einen LDL-Zielwert von <55 mg/dl. Der Lp(a)-Spiegel wurde 2022 seltener in der EU als in Deutschland bestimmt (2022: GER 22%, EU 14%).

**Fazit** Nach Aktualisierung der ESC-/EAS-Leitlinien zum Lipid-Management nach akutem Koronarsyndrom erreichten mehr

Patienten die LDL-Zielwerte, jedoch ist die LDL-C-Senkung weiterhin unzureichend. Insbesondere in Deutschland erreichen weniger Patienten die LDL-C-Zielwerte als in der EU.

## ABSTRACT

**Introduction** ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemia after acute coronary syndrome (ACS) were updated in 2019 with lower LDL cholesterol (LDL-C) goals. Their effect on LDL-C lowering in Germany and across Europe is not known. The EuroPath IV survey was designed to compare the lipid management in patients post ACS in the year 2022 with 2018.

**Methods** Online surveys were conducted between March and June 2022 in 6 European countries (Germany, the Netherlands, Spain, France, Italy, United Kingdom) in 2650 ACS patients (EuroPath IV). These data were compared with those gathered in 2018 from 2650 ACS-patients (EuroPath I).

**Results** Lipid testing was performed in >90% of the patients with ACS in 2022 and 2018 in Germany (GER). Total LDL-C levels were lower in 2022 than in 2018 in Germany (GER: 2022 131 mg/dl; 2018: 151 mg/dl). At discharge, more patients received lipid lowering therapy (LTT) in 2022 than in

2018 (GER 2022: 99%; 2018: 96%). In 2022, a higher proportion of patients received statins in combination with another LLT, mostly Ezetimibe. LDL-C decreased within the follow-up visits. In comparison to 2018, more patients achieved the LDL-C goal of <55 mg/dl in 2022 in Germany.

Similar effects were observed in other European Countries excluding Germany (EU) with lipid testing in 2022: 89% vs. 90% in 2018. Lipid testing was performed later after admission in the EU compared to Germany in 2022 (2022: GER 1.3 days; EU: 1.5 days). In the EU the percentage of statin + Ezetimibe rose stronger in comparison to 2018 than in Germany (GER: 2022 33%; 2018: 22%; EU: 2022 34%; 2018: 11%). The decrease of LDL-C levels was more pronounced within the EU than in Germany in 2022, and more patients achieved the LDL-C goal of <55 mg/dl. Lp(a) was tested less often in the EU compared to Germany (2022: GER 22%, EU 14%).

**Conclusion** Achievement of LDL-C goals improved after the update of the ESC/EAS lipid guidelines in 2019 but LDL-C goal achievement remains still very low. Even less patients in Germany achieved the LDL-C goals compared to other European countries.

## Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in Deutschland und Europa dar [1]. Dabei sind Patienten, welche kürzlich ein akutes Koronarsyndrom (ACS) erlitten haben, besonders gefährdet, ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden oder zu versterben [2]. Das Überleben der Patienten nach ACS kann durch ein frühzeitiges und konsequentes Management der Risikofaktoren positiv beeinflusst werden [3, 4]. Zu den kausalen Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ACSVD) gehören die Lipide, insbesondere das LDL-Cholesterin (LDL-C) und das Lipoprotein (a)/(Lp[a]). Die Leitlinien zur lipidsenkenden Therapie wurden 2019 durch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und die Europäische Atherosklerose Gesellschaft (EAS) aktualisiert. Basierend auf den Ergebnissen großer randomisierter Studien [5–7] wurden die LDL-C-Zielwerte für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko von 70 mg/dl (1,8 mmol/l) auf 55 mg/dl (1,4 mmol/l) herabgesetzt. Darüber hinaus erfolgte die Empfehlung zur Reduktion der LDL-C-Ausgangswerte um 50%.

Der Einfluss der ESC-/EAS-Leitlinien von 2019 auf das Lipid-Management in Deutschland und Europa ist nicht bekannt [8, 9]. Die Umfrage ACS EuroPath I wurde im Jahr 2018 unter 555 Kardiologen in 7 europäischen Ländern durchgeführt, wobei Daten von 2650 Patienten erhoben wurden [8]. Die Ergebnisse zeigten im Jahr 2018, dass die Umsetzung der ESC-/EAS-Leitlinien von 2016 in Bezug auf Screening und Lipid-Management auch bei Patienten nach ACS, einem Kollektiv mit sehr hohem Risiko, ungenügend waren. Während in den Umfragen EuroPath II und EuroPath III die Selbstbewertung der Ärzte bzgl. des eigenen Lipid-Managements bzw. Informationen über Probleme in der Umsetzung der leitliniengerechten Lipidtherapie erhoben wurden, wurde in der

Umfrage EuroPath IV 2022 der Einfluss der aktualisierten ESC-/EAS-Leitlinien aus dem Jahr 2019 auf die klinische Umsetzung hin untersucht. Das Ziel war, das Lipid-Management nach ACS im Jahr 2022 mit dem aus dem Jahr 2018 zu vergleichen (vor und nach Aktualisierung der ESC-/EAS-Leitlinien) [10]. Die Daten ermöglichen darüber hinaus den Vergleich zwischen Deutschland und den anderen EU-Ländern im Zeitverlauf.

## Methodik

Die Umfrage wurde online unter europäischen Kardiologen durchgeführt. Die Methodik, die Rekrutierungskriterien und die Fragebögen waren zwischen den Erhebungszeiträumen und Ländern identisch [10]. Im Jahr 2018 (EuroPath I) nahmen die Länder Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Schweiz, Spanien und das Vereinigte Königreich (UK) teil. Im Jahr 2022 (EuroPath IV) erfolgte die Erhebung in denselben Ländern, mit Ausnahme der Schweiz. Die Daten wurden 2018 zwischen April und Mai erhoben, im Jahr 2022 zwischen März und Juni.

## Rekrutierung der teilnehmenden Kardiologen

Die Rekrutierung der befragten Kardiologen erfolgte zufällig. Zunächst wurde eine Screening-Umfrage durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Kardiologen bestimmte Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Umfrage erfüllten. Diese umfassten 1.) eine abgeschlossene Weiterbildung in der Kardiologie oder interventionellen Kardiologie, 2.) 3–40 Jahre Berufserfahrung, 3.) >50% der Arbeitszeit in der unmittelbaren Patientenversorgung und 4.) die Versorgung von >15 Patienten mit ACS pro Monat. Kardiologen, die die o.g. Kriterien erfüllten, wurde der Online-Fragebogen zur Datenerhebung bereitgestellt (s. *Datenerhebung*).

## Ethik

Von allen Teilnehmern liegt eine schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme vor. Die Studie wurde im Einvernehmen mit der Deklaration von Helsinki ausgeführt.

## Datenerhebung

Die Daten wurden mittels eines 40-minütigen Online-Fragebogens erhoben und von den rekrutierten Kardiologen unabhängig ausgefüllt. Dabei wurden die Daten der 5 zuletzt behandelten Patienten mit ACS erfasst, sowohl von Patienten in der akuten Phase nach ACS als auch aus Verlaufsuntersuchungen (Follow-up-Phase). Als akute Phase wurde der Zeitraum von der Krankenhauseinweisung aufgrund eines ACS bis zur Entlassung, mit einer Hospitalisierungszeit von weniger als 7 Tagen, definiert. Die Follow-up-Phase war der Zeitraum von bis zu 12 Monaten nach der Krankenhauserkrankung nach vorher stattgehabtem ACS. Die Datenerhebung erfolgte anonymisiert, weswegen die befragten Kardiologen 2022 nicht denen aus dem Jahr 2018 entsprachen. Die Datenerhebung erfolgte, bis die zuvor festgelegte Anzahl an Patienten pro Land erreicht worden war, weswegen die Anzahl der Patienten 2022 denen aus dem Jahr 2018 entspricht. Da der Online-Fragebogen nur nach vollständigem Ausfüllen eingereicht werden konnte, konnte das Fehlen von Daten eines Patienten verhindert werden.

## Statistik

Die Ergebnisse werden jeweils als Mittelwert mit Standardabweichung bzw. als absolute und relative Häufigkeit angegeben. Werte mit einer Abweichung von mehr als  $\pm 3$  Standardabweichungen vom Mittelwert wurden als Ausreißer identifiziert und exkludiert. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mittels 2-seitigem Chi-Quadrat-Test. Bei dem Vergleich zweier Mittelwerte mit ungleicher Varianz erfolgte die Berechnung des p-Wertes mittels t-Test für

unverbundene Stichproben. P-Werte  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen. Aufgrund des deskriptiven Charakters der Studie können diese jedoch nur als Hinweis für einen möglichen Zusammenhang interpretiert werden und es wurde keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen. Statistisch signifikante p-Werte werden in den entsprechenden Tabellen aufgeführt und akzentuiert dargestellt.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden in der Umfrage sowohl im Jahr 2018 als auch im Jahr 2022 Daten von jeweils 2150 Patienten in Europa und jeweils 500 Patienten in Deutschland erhoben. Es wurden 530 Ärzte befragt. Die Charakteristika der Patienten sind in **Abb. 1** dargestellt und waren in den Jahren 2018 und 2022 vergleichbar.

### Lipidmanagement nach Akut-Ereignis

Bei Patienten, die aufgrund eines ACS hospitalisiert wurden, wurde sowohl 2022 als auch 2018 in Deutschland in über 9 von 10 Fällen der Lipidstatus erhoben (2022: 93% [230 Patienten]; 2018: 93% [160 Patienten]). Dabei wurden jeweils bei über 90% der Patienten das LDL-C sowie das HDL-C bestimmt, bei über 80% auch die Triglyceride (**Abb. 2**). Insbesondere die Serumkonzentration des Lp(a) wurde 2022 mit einer Bestimmung in 33% der Fälle statistisch signifikant häufiger gemessen als noch 2018 in 14% der Fälle (**Abb. 2**).

Im Vergleich zur EU wurden in Deutschland 2022 die Lipidwerte zeitlich früher nach Hospitalisierung aufgrund eines ACS bestimmt (GER: 1,3 Tage, EU: 1,5 Tage). Obwohl auch in der EU die Lp(a)-Bestimmung 2022 im Vergleich zu 2018 zunahm, wurde die Lp(a)-Konzentration 2022 in der EU dennoch seltener bestimmt als in Deutschland (**Abb. 2**).

	GER 2022 (n=500)	GER 2018 (n=500)	p-Wert GER 2022 vs. 2018	EU 2022 (n=2150)	EU 2018 (n=2150)	p-Wert EU 2022 vs. 2018	p-Wert 2022 GER vs. EU	p-Wert 2018 GER vs. EU
<b>Alle Patienten (N)</b>	500	500		2150	2150			
Akut-Ereignis N	230	160		699	740			
Follow-UP N	270	340		1451	1410			
Alter in Jahren als Mittelwert +/- SD	65,3 +/- 12,0	65,4 +/- 12,2	0,8895	64,3 +/- 12,2	65,3 +/- 12,5	<b>0,0088</b>	0,0959	0,8643
Geschlecht: weiblich/männlich N (%)	181 (36%)/ 319 (64%)	178 (36%)/ 322 (64%)	0,8434	691 (32%)/ 1459 (68%)	716 (33%)/ 1434 (67%)	0,4166	0,0818	0,3277
Raucher N (%)	373 (75%)	361 (72%)	0,3903	1576 (73%)	1536 (71%)	0,1725	0,5535	0,7345
Aktive Raucher N (%)	183 (37%)	202 (40%)	0,2169	716 (33%)	820 (38%)	<b>0,0009</b>	0,1607	0,3496
Frühere Raucher N (%)	190 (38%)	159 (32%)	<b>0,0397</b>	860 (40%)	716 (33%)	<b>&lt; 0,0001</b>	0,4102	0,5199
Adipositas N (%)	201 (40%)	167 (33%)	<b>0,0258</b>	656 (31%)	585 (27%)	<b>0,0169</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	0,0057
Diabetes Mellitus N (%)	212 (42%)	167 (33%)	<b>0,0034</b>	820 (38%)	784 (36%)	0,2562	0,0784	0,1981
Arterielle Hypertonie N (%)	420 (84%)	420 (84%)	1,0000	1,492 (69%)	1,478 (69%)	0,6444	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Familiäre Hypercholesterinämie N (%)	67 (13%)	50 (10%)	0,0944	146 (7%)	148 (7%)	0,9025	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,017</b>
Zuvor stattgehabtes CV Ereignis N (%)	62 (12%)	38 (8%)	<b>0,0114</b>	286 (13%)	246 (11%)	0,0639	0,5902	<b>0,0124</b>
Chronische KHK N (%)	115 (23%)	114 (23%)	0,9383	244 (11%)	268 (12%)	0,2585	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Polyvaskuläre Erkrankung N (%)	44 (9%)	58 (12%)	0,1435	212 (10%)	156 (7%)	<b>0,0023</b>	0,4696	<b>0,0013</b>
Positive Familienanamnese N (%)	171 (34%)	152 (30%)	0,1988	714 (33%)	626 (29%)	<b>0,0038</b>	0,6722	0,5704

► **Abb. 1** Patientencharakteristika 2022 und 2018 in Deutschland (GER) im Vergleich mit dem europäischen Ausland (EU). N: Anzahl; SD: Standardabweichung; CV: kardiovaskulär.

Lipidwerte	GER 2022 (n=500)	GER 2018 (n=500)	p-Wert GER 2022 vs. 2018	EU 2022 (n=2150)	EU 2018 (n=2150)	p-Wert EU 2022 vs. 2018	p-Wert 2022 GER vs. EU	p-Wert 2018 GER vs. EU
LDL-C % (N)	98% (208)	99% (147)	0,2218	95% (594)	94% (624)	0,2954	0,1044	<b>0,0056</b>
Gesamt-Cholesterol % (N)	94% (200)	95% (140)	0,7800	93% (581)	92% (613)	0,5318	0,6390	0,2861
HDL-C % (N)	92% (196)	93% (137)	0,8475	92% (572)	90% (601)	0,4252	0,8196	0,3787
Triglyceride % (N)	84% (178)	83% (123)	0,9092	85% (530)	83% (552)	0,3501	0,6680	0,9496
Non HDL-C % (N)	23% (49)	7% (11)	<b>&lt; 0,0001</b>	32% (202)	16% (108)	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0104</b>	<b>0,0062</b>
Verhältnis non HDL-C % (N)	27% (57)	7% (11)	<b>&lt; 0,0001</b>	21% (130)	17% (111)	0,0568	0,0712	<b>0,0044</b>
Lipoprotein (a) % (N)	33% (71)	14% (20)	<b>&lt; 0,0001</b>	14% (86)	7% (48)	<b>0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0121</b>
ApoB % (N)	7% (15)	8% (12)	0,7053	7% (46)	4% (24)	<b>0,0029</b>	0,8769	<b>0,0159</b>
Verhältnis ApoB/ApoA1 % (N)	1%(3)	5% (7)	0,0586	4% (4)	3% (3)	0,1429	0,0691	0,1567

► **Abb. 2** Erhobene Lipidparameter nach Akut-Ereignis, angegeben als relative Häufigkeit (Anteil aller Patienten in %) und absolute Häufigkeit (N) in Deutschland und in der EU 2022 und 2018. N: Anzahl.

Verordnete LST	GER 2022 (n=500)	GER 2018 (n=500)	p-Wert GER 2022 vs. 2018	EU 2022 (n=2150)	EU 2018 (n=2150)	p-Wert EU 2022 vs. 2018	p-Wert 2022 GER vs. EU	p-Wert 2018 GER vs. EU
Hochdosiertes Statin % (N)	29% (67)	29% (45)	0,9748	49% (300)	65% (448)	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Niedrig-/mitteldosiertes Statin % (N)	22% (50)	44% (67)	<b>&lt; 0,0001</b>	8% (48)	21% (146)	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Ezetimib Monotherapie % (N)	0% (0)	1% (1)	0,2231	0% (2)	0% (2)	0,9025	0,3855	0,5004
Statin + Ezetimib % (N)	33% (75)	22% (34)	<b>0,0216</b>	34% (207)	11% (77)	<b>&lt; 0,0001</b>	0,7424	<b>0,0003</b>
PCSK9-I Monotherapie % (N)	4% (8)	0% (0)	<b>0,0188</b>	2% (10)	0% (0)	<b>0,0007</b>	0,0990	-
Andere LST % (N)	9% (20)	0% (0)	<b>0,0002</b>	1% (5)	0% (1)	0,0731	<b>&lt; 0,0001</b>	0,6360
Orale LST + PCSK9-I % (N)	3% (7)	4% (0)	0,6621	4% (26)	1% (6)	<b>0,0001</b>	0,4226	<b>0,0043</b>

► **Abb. 3** Verordnete medikamentöse lipidsenkende Therapie nach Akut-Ereignis, angegeben als relative Häufigkeit (Anteil aller Patienten in %) und absolute Häufigkeit (N) in Deutschland und in der EU 2022 und 2018. LST: lipidsenkende Therapie; N: Anzahl; PCSK9-I: PCSK9-Inhibitor.

Bei Entlassung wurde im Jahr 2022 99% der Patienten in Deutschland eine lipidsenkende Therapie (LST) verordnet, wobei sich die rezeptierten Wirkstoff-Kombinationen 2022 von denen aus dem Jahr 2018 unterschieden (► **Abb. 3**): Während der Einsatz hochdosierter Statine konstant blieb, nahm die Häufigkeit der Rezeptierung niedrig- und mitteldosierter Statine 2022 statistisch signifikant ab. Die Verordnung eines Kombinationspräparates aus Statin und Ezetimib nahm hingegen zu und wurde 2022 bereits jedem dritten Patienten in Deutschland verschrieben. Darüber hinaus wurden 2022 auch Patienten mit einem PCSK-9-Inhibitor oder einer anderen LST wie der Bempedoinsäure behandelt.

Hinsichtlich der verordneten LST konnten 2022 Unterschiede zwischen Deutschland und der EU festgestellt werden (► **Abb. 3**). Im Vergleich zu Deutschland erhielten in der EU mehr Patienten eine hochdosierte und weniger Patienten eine niedrig- bis mitteldosierte Statintherapie. Der Anteil der Verordnungen von Kombinationspräparaten aus Statin und Ezetimib war mit 34% vergleichbar mit dem in Deutschland. Gleichzeitig erhielten in der EU weniger Patienten eine Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor.

### Lipid-Management im Follow-up nach ACS

Es wurden darüber hinaus Daten zum Lipid-Management von Patienten erhoben, welche sich durchschnittlich 16 Wochen nach Akut-Ereignis (1. Follow-up) und 20 Wochen nach Akut-Ereignis (2. Follow-up) befanden. Vergleicht man die LST 2022 im Zeitverlauf nach ACS in Deutschland und in der EU, fallen ähnliche Entwicklungen auf (► **Abb. 4**): Während die Verschreibung, sowohl von hochdosierten als auch von niedrigdosierten Statinen, bei Patienten des 1. und des 2. Follow-up abnahm, stiegen die

Verordnungen der Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib, die Verordnung von PCSK9-Inhibitoren sowie von Kombinationen aus oraler LST und einem PCSK9-Inhibitor an.

Bei Betrachtung der verordneten LST 2022 in der EU fällt auf, dass insbesondere die Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor bei den Patienten im 1. Follow-up und 2. Follow-up stark zunahm (► **Abb. 4**): Während nach Akut-Ereignis der Anteil der verordneten PCSK9-Inhibitoren mit 2% noch unter dem in Deutschland (mit 4%) lag, so stieg dieser Anteil bei Patienten zum Zeitpunkt des 2. Follow-up – durchschnittlich 20 Wochen nach Akut-Ereignis – auf 12% an. In Deutschland hingegen konnte eine so deutliche Steigerung nicht beobachtet werden; hier lag der Anteil bei Patienten des 2. Follow-up bei 6%.

### LDL-Cholesterin-Serumkonzentrationen im Verlauf nach ACS

Das LDL-C sank bei Patienten des 1. und 2. Follow-up unter LST in Deutschland ab (► **Abb. 5**). Insbesondere zeigte sich die Serumkonzentration des LDL-C in Deutschland 2022 niedriger als 2018, sowohl bei Testung in der akuten Phase als auch zu den 2 Follow-up-Zeitpunkten. Während sich die Unterschiede im Vergleich zwischen 2022 und 2018 in Deutschland, sowohl in der Testung der Akut-Phase als auch im 1. Follow-up, noch als statistisch signifikant erwiesen, so konnte dies im 2. Follow-up nicht mehr nachgewiesen werden.

Vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der LDL-C-Konzentration im Zeitverlauf nach ACS zeigten sich auch in der EU, wobei hier nicht nur in der akuten Phase und dem 1. Follow-up, sondern auch bei Patienten des 2. Follow-up das LDL-C 2022 statistisch

## 1. Follow-Up

Verordnete LST	GER 2022	GER 2018	p-Wert GER 2022 vs. 2018	EU 2022	EU 2018	p-Wert EU 2022 vs. 2018	p-Wert 2022 GER vs. EU	p-Wert 2018 GER vs. EU
Hochdosiertes Statin % (N)	16% (41)	25% (80)	<b>0,0063</b>	34% (477)	47% (626)	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Niedrig-/mitteldosiertes Statin % (N)	27% (70)	45% (146)	<b>&lt; 0,0001</b>	9% (122)	27% (367)	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Ezetimib Monotherapie % N	2% (6)	4% (14)	0,1734	6% (82)	8% (110)	<b>0,0138</b>	<b>0,0182</b>	<b>0,0171</b>
Statin + Ezetimib % (N)	41% (108)	23% (75)	<b>&lt; 0,0001</b>	37% (521)	15% (199)	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,2120</b>	<b>0,0003</b>
PCSK9-I Monotherapie % (N)	5% (14)	1% (4)	<b>0,0044</b>	8% (112)	2% (27)	<b>&lt; 0,0001</b>	0,1379	0,3529
Andere LST % (N)	2% (5)	0% (1)	0,0570	1% (14)	0% (5)	<b>0,0499</b>	0,2030	0,8625
Orale LST + PCSK9-I % (N)	6% (15)	1% (3)	<b>0,0009</b>	5% (71)	0% (4)	<b>&lt; 0,0001</b>	0,6563	0,1168

## 2. Follow-Up

Verordnete LST	GER 2022	GER 2018	p-Wert GER 2022 vs. 2018	EU 2022	EU 2018	p-Wert EU 2022 vs. 2018	p-Wert 2022 GER vs. EU	p-Wert 2018 GER vs. EU
Hochdosiertes Statin % (N)	13% (18)	24% (44)	<b>0,0111</b>	25% (186)	40% (319)	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0002</b>	0,6660
Niedrig-/mitteldosiertes Statin % (N)	18% (26)	36% (66)	<b>0,0005</b>	7% (56)	23% (185)	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0016</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Ezetimib Monotherapie % N	8% (12)	7% (13)	0,6308	8% (61)	14% (108)	<b>0,0006</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0005</b>
Statin + Ezetimib % (N)	41% (58)	29% (53)	<b>0,0210</b>	38% (282)	20% (157)	<b>&lt; 0,0001</b>	0,9025	<b>0,0144</b>
PCSK9-I Monotherapie % (N)	6% (9)	4% (8)	0,4162	12% (91)	2% (19)	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0081</b>	0,4726
Andere LST % (N)	1% (2)	0% (0)	0,1054	1% (10)	0% (3)	<b>0,0398</b>	<b>0,0443</b>	0,1486
Orale LST + PCSK9-I % (N)	11% (15)	1% (1)	<b>&lt; 0,0001</b>	8% (57)	0% (3)	<b>&lt; 0,0001</b>	0,9436	0,4024

► **Abb. 4** Verordnete medikamentöse lipidsenkende Therapie bei Patienten des 1. und 2. Follow-up, angegeben als relative Häufigkeit (Anteil aller Patienten mit LST in %) und absolute Häufigkeit (N) in Deutschland und in der EU 2022 und 2018. N: Anzahl; LST: lipidsenkende Therapie; PCSK9-I: PCSK9-Inhibitor.

LDL-C	GER 2022	GER 2018	p-Wert GER 2022 vs. 2018	EU 2022	EU 2018	p-Wert EU 2022 vs. 2018	p-Wert 2022 GER vs. EU	p-Wert 2018 GER vs. EU
Akute Phase Mittelwert +/- SD	131 +/- 28,6 mg/dl	140 +/- 109,0 mg/dl	<b>0,0060</b>	124 +/- 65,4 mg/dl	140 +/- 83,3 mg/dl	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0301</b>	0,1336
1. Follow-UP Mittelwert +/- SD	91 +/- 100 mg/dl	100 +/- 29,5 mg/dl	<b>0,0021</b>	84 +/- 47,6 mg/dl	101 +/- 53,4 mg/dl	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0144</b>	0,8729
2. Follow-UP Mittelwert +/- SD	82 +/- 25,7 mg/dl	86 +/- 19,5 mg/dl	0,2176	69 +/- 37,9 mg/dl	87 +/- 44,3 mg/dl	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0002</b>	0,6660

► **Abb. 5** LDL-C-Serumkonzentration bei Patienten der akuten Phase, im 1. und 2. Follow-up, angegeben als Mittelwert +/- Standardabweichung in Deutschland und der EU 2022 und 2018. LDL-C [mmol/l] = LDL-C [mg/dl] × 0,0259. SD: Standardabweichung.

signifikant niedriger war als noch 2018. Darüber hinaus wiesen Patienten der EU insgesamt ein niedrigeres LDL-C als die Patienten in Deutschland auf (► **Abb. 5**).

Insgesamt erreichten im Jahr 2022 in Deutschland mehr Patienten die LDL-Zielwerte als noch 2018 – dabei sowohl Patienten des 1. als auch des 2. Follow-up (► **Abb. 6**). Während dieser Unterschied bei einem LDL-C-Zielwert von <70 mg/dl bzw. 1,8 mmol/l statistisch signifikant war, konnte bei einem Zielwert von <55 mg/dl bzw. 1,4 mmol/l bei Patienten des 2. Follow-up kein signifikanter Unterschied zwischen 2022 und 2018 festgestellt werden. Der Anteil an Patienten mit erreichtem Zielwert von <55 mg/dl bzw. 1,4 mmol/l stieg im Jahr 2022 im Vergleich zu 2018 nur geringfügig an.

Auch in den anderen europäischen Ländern erreichten im Jahr 2022 anteilig mehr ACS-Patienten ihren LDL-C-Zielwert als noch 2018 – und auch hier stieg der Anteil derer mit erreichtem LDL-Zielwert im 2. Follow-up im Vergleich zum 1. Follow-up an. Im

Vergleich zu Deutschland zeigte sich der Anstieg im Vergleich von 2022 mit 2018 in der EU jedoch deutlich stärker, insbesondere bei einem Zielwert von <55 mg/dl bzw. 1,4 mmol/l (► **Abb. 6**).

## Diskussion

Die Studie ermöglicht erstmals 2 Vergleichsmöglichkeiten bezüglich der Lipid-Therapie und der LDL-Cholesterin-Serumkonzentrationen bei Hochrisiko-Patienten nach akutem Koronarsyndrom: zum einen den Vergleich von Deutschland mit anderen europäischen Ländern und zweitens den Vergleich zwischen 2018 und 2022, d. h. vor und nach Publikation der aktualisierten ESC-/EAS-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Dyslipidämien.

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl in Deutschland als auch im europäischen Vergleich im Jahr 2022 niedrigere LDL-C-Serumkonzentrationen erreicht wurden als noch 2018. Allerdings zeigen

1. Follow-Up

	GER 2022	GER 2018	p-Wert GER 2022 vs. 2018	EU 2022	EU 2018	p-Wert EU 2022 vs. 2018	p-Wert 2022 GER vs. EU	p-Wert 2018 GER vs. EU
LDL-C getestet % (N)	77% (207)	80% (265)	0,3884	76% (1099)	64% (893)	< 0,0001	0,7436	< 0,0001
erreichter LDL-Zielwert % (N)								
< 70 mg/dl < 1,8 mmol/L	26% (40)	8% (16)	< 0,0001	38% (345)	25% (184)	< 0,0001	0,0052	< 0,0001
< 55 mg/dl < 1,4 mmol/L	6% (9)	1% (2)	0,0077	20% (180)	12% (90)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

2. Follow-Up

	GER 2022	GER 2018	p-Wert GER 2022 vs. 2018	EU 2022	EU 2018	p-Wert EU 2022 vs. 2018	p-Wert 2022 GER vs. EU	p-Wert 2018 GER vs. EU
LDL-C getestet % (N)	76% (111)	74% (141)	0,7034	80% (613)	68% (563)	< 0,0001	0,3009	0,1175
erreichter LDL-Zielwert % (N)								
< 70 mg/dl < 1,8 mmol/L	36% (27)	20% (23)	0,0140	62% (331)	35% (166)	< 0,0001	< 0,0001	0,0017
< 55 mg/dl < 1,4 mmol/L	7% (5)	3% (3)	0,1716	38% (204)	16% (76)	< 0,0001	< 0,0001	0,0001

► **Abb. 6** Anteil der getesteten LDL-C-Werte sowie Anteil der getesteten Patienten, welche LDL-C-Werte <70 mg/dl (1,8 mmol/l) bzw. <55 mg/dl (1,4 mmol/l) in der Follow-up-Phase in Deutschland und in der EU 2022 und 2018 erreichten, angegeben als relative (%) und absolute Häufigkeit (N).

sich auch die Ausgangswerte niedriger, sodass die prozentuale Senkung des LDL-Cholesterins in Deutschland und den EU-Ländern 2022 im Vergleich zu 2018 nahezu unverändert blieb. Den risikoadaptierten LDL-Zielwert erreichten 2022 mehr Patienten als noch 2018.

Insgesamt gelingt die LDL-C-Senkung in Deutschland weniger gut als in den anderen europäischen Ländern. Insbesondere den LDL-C-Zielwert von <55 mg/dl erreicht in Deutschland nur knapp jeder 10. Patient, in den anderen EU-Ländern immerhin etwas mehr als jeder 3. Dies geht mit einem Rückgang der Verordnungen von einer Statin-Monotherapie einher. Dafür kann ein Anstieg der Verordnungen der Kombinationstherapien, insbesondere von Statin und Ezetimib, verzeichnet werden, was vermehrt in den EU-Ländern zu beobachten ist. Während die Kombinationstherapie 2018 in der EU noch halb so häufig verordnet wurde wie in Deutschland, wird sie inzwischen in den EU-Ländern häufiger verordnet.

Die aktualisierten ESC-/EAS-Leitlinien von 2019 empfehlen, ein Statin zunächst bis zur höchsten vom Patienten tolerierten Dosierung zu erhöhen. Sollte hierunter nicht der für den Patienten risikoadaptierte LDL-C-Zielwert erreicht werden, so empfiehlt die Leitlinie eine Kombination aus dem Statin in der höchsten tolerierten Dosierung und die Hinzunahme einer oder mehrerer weiteren LSTs [4, 11, 12]. Nach Aktualisierung der Leitlinie 2019 nahm auch die Verordnung der PCSK9-Inhibitoren zu. Die Leitlinie empfiehlt dies für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen unter der maximal tolerierten Dosierung der Kombinationstherapie keine Senkung des Ziel-LDL-C unter 55 mg/dl (1,4 mmol/l) erreicht werden kann [4]. Die Empfehlung basiert

auf den Ergebnissen der Studien ODYSSEY OUTCOMES und FOURIER [6, 7], welche zeigen, dass durch die Hinzunahme eines PCSK9-Inhibitors, zusätzlich zu einer potenten LST, eine weitere Senkung des kardiovaskulären Risikos erreicht wurde. ODYSSEY OUTCOMES untersuchte knapp 19 000 Patienten nach ACS und zeigte eine relative Reduktion des primären kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Apoplex, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris) von 15% sowie eine Reduktion der allgemeinen Sterblichkeit von 15% über einen Beobachtungszeitraum von 2,8 Jahren [6]. In der FOURIER-Studie, in welcher ca. 27 500 Patienten mit atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und einem LDL-C >70 mg/dl (1,8 mmol/l) eingeschlossen wurden, zeigte sich eine 15%ige Reduktion des primären kombinierten Endpunktes (u. a. kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Apoplex, instabile Angina, Koronar-Revaskularisation) über einen Studienzeitraum von 2,2 Jahren [7]. Die Daten aus ACS EuroPath zeigen, dass trotz dieser Studien und der Empfehlungen der ESC-/EAS-Leitlinien nur eine sehr kleine Minderheit der Hochrisiko-Patienten nach ACS mit einem PCSK9-Hemmer behandelt werden. Hier sollte kritisch evaluiert werden, welche Ursachen der geringen Verwendung von LDL-C-senkenden Kombinationstherapien in Deutschland und Europa zu Grunde liegen. Wichtig erscheint es, insbesondere ein Bewusstsein für LDL-C als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen zu schaffen und bei unzureichender LDL-C-Senkung frühzeitig Kombinationstherapien zu etablieren.

Ärztinnen und Ärzte in Deutschland testen häufiger die Lp(a)-Konzentration im Rahmen der Erhebung des Lipidstatus. Die Lp(a)-Konzentration ist genetisch determiniert und kaum durch

Lebensstil-Änderungen oder eine orale Pharmakotherapie beeinflussbar [13]. Lp(a) ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und einer Aortenklappen-Stenose [14]. Da aktuell keine medikamentöse Therapie zur Lp(a)-Senkung zur Verfügung steht, sind insbesondere die konsequente Senkung aller Risikofaktoren, eine optimale LDL-C-Senkung und ein Familien-Screening wichtig [15]. Aktuell befinden sich ein Antisense-Oligonukleotid (ASO) sowie eine small-interfering RNA (siRNA) zur Lp(a)-Senkung in klinischen Phase-III-Studien [16, 17].

Als Limitation der Studie ist anzumerken, dass es sich hierbei um eine reine Beobachtungsstudie handelt, weswegen die Vergleiche zwischen Deutschland und den anderen europäischen Ländern bzw. zwischen den verschiedenen Zeitpunkten nach ACS als rein deskriptiv zu betrachten sind. Außerdem beruhen die Daten auf den Angaben behandelnder Kardiologen, sodass hier ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann, denn durch die Behandlung durch Fachärzte – so konnte in der Vergangenheit in einer Studie gezeigt werden, – werden niedrigere LDL-Zielwerte erreicht als durch eine allgemeinmedizinische Behandlung [18]. Somit ist es möglich, dass die LDL-Zielwerte seltener erreicht werden als in der Studie festgestellt.

Insgesamt zeigen die ACS-EuroPath-Daten eine leichte Verbesserung des Lipid-Managements nach ACS seit Aktualisierung der ESC-/EAS-Leitlinien in Deutschland und Europa. Trotzdem bleibt die LDL-C-Senkung unzureichend, wobei insbesondere Deutschland eine unterdurchschnittliche LDL-C-Senkung verzeichnet. Die Studie zeigt somit einen wichtigen Ansatzpunkt auf, um die Sekundärprävention in Deutschland und in Europa weiter zu verbessern. Dabei ist wichtig zu evaluieren, warum die LDL-C-Senkung gemäß der Leitlinie nur eingeschränkt umgesetzt wird. Dabei erscheint u. a. eine präzise Kommunikation zwischen stationär und ambulant behandelnden Ärzten wichtig, um sicherzustellen, dass regelmäßige Lipidwert-Kontrollen und konsequente Therapieanpassungen stattfinden. Hier sollten detaillierte Empfehlungen zum Lipid-Management im Hinblick auf das individuelle Patientenrisiko im Entlassbrief gegeben werden und ggf. sollte eine Anbindung an eine spezialisierte Lipidambulanz erfolgen.

#### KERNAUSSAGEN

- Seit Einführung der aktualisierten ESC-/EAS-Leitlinien konnte eine leichte Verbesserung des Lipid-Managements nach ACS in Deutschland und der EU verzeichnet werden: Die LDL-C-Spiegel sind insgesamt niedriger und prozentual mehr Patienten erreichen den risikoadaptierten LDL-C-Zielwert.
- Mehr Patienten erhalten im Verlauf Kombinationstherapien, insbesondere aus Statin und Ezetimib, wobei der Anstieg der Rezeptierungen in Deutschland im Vergleich zur EU unterdurchschnittlich ist.
- Die Lp(a)-Konzentration wird insgesamt häufiger bestimmt, wobei die Lp(a)-Spiegel in Deutschland häufiger gemessen werden als in der EU.
- Die LDL-C-Senkung bleibt unzureichend, wobei insbesondere Deutschland eine unterdurchschnittliche LDL-C-Senkung verzeichnet.

#### Fördermittel

Diese Studie wurde von Sanofi finanziell unterstützt.

#### Interessenkonflikt

Annika Reuser gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen. Prof. Ulrich Laufs erhielt in der Vergangenheit Honorare von Amgen, Daiichi Sankyo, Novartis und Sanofi. Dr. Christiane Look ist Sanofi-Mitarbeiterin und hält Aktien und/oder Aktien-Optionen des Unternehmens.

#### Literatur

- [1] Timmis A, Vardas P, Townsend N et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* 2022; 43: 716–799
- [2] Johansson S, Rosengren A, Young K et al. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 53
- [3] Wang Q, Liang C. Role of Lipid-Lowering Therapy in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goal Attainment: Focus on Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 76: 658–670
- [4] Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188
- [5] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397
- [6] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107
- [7] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722
- [8] Sionis A, Catapano AL, Ferrari GM de et al. Improving lipid management in patients with acute coronary syndrome: The ACS Lipid EuroPath tool. *Atheroscler Suppl* 2020; 42: e65–e71
- [9] Landmesser U, Pirillo A, Farnier M et al. Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: The ACS patient pathway project. *Atheroscler Suppl* 2020; 42: e49–e58
- [10] Laufs U, Catapano AL, de Caterina R et al. The effect of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: The ACS EuroPath IV project. *Vascul Pharmacol* 2023; 148: 107141
- [11] Stürzebecher PE, Tünnemann-Tarr A, Tuppatsh K et al. Behandlung und LDL-Cholesterin-Einstellung von Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko in Deutschland und im europäischen Vergleich – Daten des SANTORINI-Registers. *Dtsch Med Wochenschr* 2023; 148: 55–64
- [12] Ray KK, Molemans B, Schoonen WM et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28: 1279–1289
- [13] Reuser A, Koenig W, Laufs U. Lipoprotein(a). *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: 1564–1570
- [14] Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 692–711
- [15] Langhammer R, Laufs U. Lipoprotein(a): Behandlung eines unterschätzten kardiovaskulären Risikomarkers. *Aktuelle Kardiologie* 2020; 9: 370–375
- [16] O'Donoghue ML, López JA, Knusel B et al. Study design and rationale for the Olpasiran trials of Cardiovascular Events And lipoprotein(a) reduction-DOSE finding study (OCEAN(a)-DOSE). *Am Heart J* 2022; 251: 61–69

[17] Katzmann JL, Packard CJ, Chapman MJ et al. Targeting RNA With Antisense Oligonucleotides and Small Interfering RNA: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 563–579

[18] Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol* 2022; 111: 243–252