

Neue LDL-Zielwerte: kritische Bilanz eines Schweizer Experten

Erstrebenswert – aber unerreichbar?

DAVOS – Seit der Publikation der neuen LDL-C-Zielwerte für die kardiovaskuläre Primär- und Sekundärprävention in den EAS/ESC-Guidelines 2019 ist eine durchaus kontroverse Diskussion im Gange. Im Praxisalltag hat sich das Erreichen in vielen Fällen als illusorisch herausgestellt. Professor Dr. Arnold von Eckardstein, Universitätsspital Zürich, befasste sich am virtuellen 60. Ärztekongress mit dem Status quo in der Schweiz.

Mittlerweile steht fest, dass kein LDL-C Schwellenwert für die Risikoreduktion existiert. Sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention lässt sich die kardiovaskuläre Prognose verbessern gemäss der Maxime: je tiefer, desto besser.

Neue Zielwerte – neue Herausforderung

In den EAS/ESC-Guidelines (2019) wurden auch neue Zielwerte für das LDL-C definiert (s. Kasten). Die Behandlungsziele hängen vom individuellen Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen ab, und dieses lässt sich mit dem SCORE-Risikorechner ermitteln.

Eine kürzlich gemeinsam vom Zürcher Institut für Hausarztmedizin und dem USZ publizierte Studie konnte zeigen, dass Patienten mit bekanntem atherosklerotischem kardiovaskulärem Risiko, die in 540 Hausarztpraxen eine lipidsenkende Therapie erhielten, an den neuen LDL-C-Zielwerten häufig scheiterten. Das traf insbesondere für jene mit hohem oder sehr hohem Risiko zu.

Mit den neuen Guidelines kamen 27,5 % der Patienten in eine höhere Risikokategorie, und die Rate derjenigen, die den Zielwert erreichten, halbierte sich von 31,1 % (2016) auf 16,5 % (2019). Die Autoren betonen, dass man einerseits das Potenzial konventioneller Lipidsenker konsequenter nutzen muss, und auf der anderen Seite die Verschreibungsrate für PCSK9-Hemmer um mindestens 10 % steigern muss, wenn man die Lipid-Zielwerte erreichen will.

Auch mit der Guideline-konformen Therapie sieht es nicht rosig aus: In einer Untersuchung im hausärztlichen Setting hatten 8060 Statin-naive kardiovaskuläre Risikopatienten von 650 Allgemeinpraktikern zwischen 2016 und 2019 eine lipidsenkende Therapie verordnet bekommen. Knapp zwei Drittel wurden Guideline-konform behandelt, etwas mehr als ein Drittel war untertherapiert und lediglich 1,2 % übertherapiert.

Für das Verfehlen der Zielwerte spielt auch die Limitatio für PCSK9-Hemmer eine Rolle



Prof. von Eckardstein verwies auch auf die entscheidende Rolle der Nichtadhärenz im Lipid-Management. Dabei bezog er sich auf eine Metaanalyse der Daten von 376 162 Patienten in der kardiovaskulären Primär- und Sekundärprävention, die beispielsweise ASS, ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretika oder Statine verordnet bekommen hatten. Bei den Statinen hatte sich die Non-Adhärenz in der Primärprävention von 26 % im ersten Jahr auf > 50 % nach zwei oder drei Jahren erhöht; in der Sekundärprävention von 38 % nach einem Jahr auf > 60 % nach zwei oder drei Jahren. Als Faktoren für eine schlechte Statin-Adhärenz gelten beispielsweise ein fehlender Soforteffekt, die selbst

wahrgenommenen Nebenwirkungen, eine ungünstige Arzt-Patienten-Beziehung, eine zu komplexe Therapie oder auch die Kosten.

Wenn man mit Statinen an die Grenzen kommt

Die mittlere LDL-C Konzentration in der erwachsenen Bevölkerung der Schweiz liegt bei 3,5 mmol/l. Selbst bei optimaler Umsetzung der Guidelines sowie maximaler Wirksamkeit, Toleranz und Adhärenz der Therapie mit Statinen und Ezetimibe würden allenfalls 50 % der Behandelten mit sehr hohem und hohem Risiko die Zielwerte für LDL-C ohne PCSK9-Hemmer erreichen können, erklärte Prof. von Eckardstein.

Für das Verfehlen der Zielwerte spielt die für PCSK9-Hemmer bestehende BAG-Limitatio eine nicht zu unterschätzende Rolle, die Patienten mit einem LDL-C > 1,4–2,6 mmol/l betrifft. Diese Lücke könnte Bempedoinsäure – allein oder kombiniert mit Ezetimibe – verkleinern. Durch die Gabe von Statinen in maximal tolerierter Dosis, zusammen mit der Ezetimibe/Bempedoinsäure-Kombination, liess sich das LDL-C um 38 % senken.

Wichtig wäre aus der Sicht von Prof. von Eckardstein auch eine differenziertere Bewertung der kardiovaskulären Risiken in der Sekundärprävention nach amerikanischem Vorbild und, damit verbunden, der LDL-C Zielwerte sowie der Indikationen für PCSK9-Hemmer. RW

LDL-Zielwerte nach Risikokategorie

- geringes Risiko (SCORE < 1 %): 3,0 mmol/l
- mässiges Risiko (SCORE > 1 % und < 5 %): 2,6 mmol/l
- hohes Risiko (SCORE > 5 % und < 10 %): 1,8 mmol/l
- sehr hohes Risiko (SCORE > 10 %): 1,4 mmol/l; zusätzlich wird eine Reduktion des LDL-C um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert gefordert

Bessere HbA_{1c}-Werte, weniger Hypoglykämien

Fortschritte bei der kontinuierlichen Glukosemessung

BASEL – Der Fortschritt in der kontinuierlichen Glukosemessung (Continuous Glucose Monitoring; CGM) gehört wahrscheinlich zum besten in der Diabetologie seit 25 Jahren, erklärte Professor Dr. Anne Wojtusciszyn, Abteilung Endokrinologie, Diabetes und Metabolismus, CHUV Lausanne, am FOSPED-Kongress der Schweizerischen Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED). * Durch die CGM sind positive Auswirkungen auf den HbA_{1c}-Wert und das Auftreten von Hypoglykämien zu erwarten.

Der HbA_{1c}-Wert gibt zwar Auskunft über den Glukosestatus der letzten drei Monate, dagegen wird die Blutzuckervariabilität über den Tag mit Hyper- oder Hypoglykämien nicht erfasst, so Prof. Wojtusciszyn. Im Jahr 2019 hat man Messwerte für eine standardisierte CGM-Auswertung festgelegt (s. Kasten).¹ Sie gelten als Indikatoren für die Qualität des glykämischen Gleichgewichts.

Das Ausmass der Zeit, die im Zielbereich zwischen 3,9 und 10,0 mmol/l verbracht wird, die sogenannte «Time in Range» (TIR), ist assoziiert mit der Höhe des HbA_{1c}-Werts: Jede Erhöhung der TIR um 10 % bedeutet eine Reduktion des HbA_{1c}-Wertes um ca. 0,8 Prozentpunkte.²

Wie die Expertin erläuterte, ist bei der CGM-Auswertung durch die grafische Darstellung auf einen Blick ersichtlich, ob und zu welchen Zeitpunkten Hypo- bzw. Hyperglykämien auftreten. Sie betonte, dass die Auswertung des FreeStyle Libre, ein

Flash-System zur kontinuierlichen Glukosemessung, genau diese Konsensus-Vorgaben erfüllt.

Asymptomatische Hypoglykämien erkennen

Die positiven Auswirkungen eines modernen CGM-Geräts verdeutlichte Prof. Wojtusciszyn anhand einer Kasuistik: Bei einem 29-jährigen Assistenzarzt der Neurochirurgie wurde vor Kurzem ein Typ-1-Diabetes diagnostiziert. Er spritzt mehrmals täglich Insulin und verwendet für die CGM den FreeStyle Libre. Bei der Auswertung zeigten sich 27 Hypoglykämien, die asymptomatisch waren und vor allem nachts und am Ende des Vormittags auftraten, wenn er im OP stand. Der HbA_{1c}-Wert beträgt 6 % – nach Meinung des Patienten nicht ausreichend tief. Nach entsprechender Beratung, einer Dosis-Adaptation von Insulin sowie der Verschreibung eines FreeStyle Libre 2 mit Hypoglykämie-Alarmfunktion auf dem Smartphone stieg der mittlere Glukosewert

nach acht Monaten zwar von 5,4 auf 7,8 mmol/l, die Hypoglykämie-Episoden gingen jedoch deutlich zurück.

Auch Patienten mit Typ-2-Diabetes profitieren von einer CGM, erklärte die Referentin. Sie kann etwa bei der Initiierung einer Insulintherapie hilfreich sein und zu einer sicheren, einfachen und schnellen Titration des Basalinsulins in den ersten 14 Tagen beitragen.

Was bringt CGM in der Praxis?

Mittlerweile konnten mehrere Studien den positiven Effekt der kontinuierlichen Glukosemessung in der Praxis belegen. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie³ mit Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes unter Insulintherapie und einer CGM mit FreeStyle Libre zeigte sich, dass der HbA_{1c}-Wert in den ersten drei Monaten signifikant gesenkt werden konnte: um 0,75 Prozentpunkte beim Typ-1-Diabetes und um 0,54 Prozentpunkte beim Typ-2-Diabetes. Ein signifikanter Benefit war bei Patienten mit einem Ausgangs-HbA_{1c}-Wert von > 7,5 % zu beobachten.

Eine andere Studie⁴ evaluierte den HbA_{1c}-Wert vor sowie sechs und zwölf Monate nach dem Einsatz eines FreeStyle Libre bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die entweder ein lang-

Standardisierte Parameter zur Auswertung der CGM

Parameter	Zielbereich* (ältere und Risikopatienten in Klammern)
1. Anzahl Tage, an dem die CGM getragen wurde	Empfehlung 14 Tage
2. Zeit in Prozent, in der die CGM aktiv war	Empfehlung 70 % in 14 Tagen
3. Mittlerer Glukosewert	
4. Glukose-Management-Indikator	
5. Glukosevariabilität (Variationskoeffizient, %CV)	Ziel ≤ 36 %
6. Zeit über dem Zielwert (Time above range; TAR) > 13,9 mmol/l	< 5% (< 10%)
7. TAR 10,1–13,9 mmol/l	< 25% (< 50%)
8. Zeit im Zielbereich (Time in range; TIR): 3,9–10 mmol/l	> 70% (> 50%)
9. Zeit unter dem Zielwert (Time below range; TBR) 3,0–3,8 mmol/l	< 4% (< 1%)
10. Time below range < 3,0 mmol/l	< 1%

*Zielbereich für Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes

Adaptiert nach Battelino T et al.¹

wirksames Insulin oder kein Insulin erhielten. Der HbA_{1c}-Wert sank um 0,5–0,9 Prozentpunkte. Dabei war die Reduktion bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt waren, am höchsten mit –0,9 Prozentpunkten nach sechs Monaten und –0,7 Prozentpunkten nach zwölf Monaten.

In einer weiteren prospektiven Beobachtungsstudie⁵ mit 6225 Patienten mit Typ-2-Diabetes bestand eine Korrelation zwischen einer niedrigen TIR und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität. Damit

unterstützt die Studie den Wert der TIR als Surrogatmarker auch für das Langzeit-Outcome, so das Fazit der Studienautoren. pg

*Satellitensymposium Abbott

1. Battelino T et al. Diabetes Care 2019; 42(8): 1593–1603.
2. Vigersky RA, McMahon C. Diabetes Technol Ther 2019; 21(2): 81–85.
3. Rose L et al. Diabetes Ther 2021; 12(1): 363–372.
4. Miller E et al. ADA 2021 84-LBA Diabetes 2020 Jun; 69 (Supplement 1)
5. Lu J. Diabetes Care 2021; 44(2): 549–555.