

Lipid-Management gemäss ESC/EAS Guidelines

Erreichen der Zielwerte für LDL-Cholesterin, die in den ESC/EAS Guidelines von 2019 empfohlen werden

Aufgrund neuer Daten aus klinischen Studien mit PCSK9-Hemmern empfehlen die Leitlinien der ESC/EAS 2019 tiefere Zielwerte, insbesondere für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko. Lassen sich diese Zielwerte leicht erreichen und wie steht es um die Zielwerterreichung in der Schweiz? Dieses Thema ist Gegenstand der folgenden Interviews mit einer Lipidspezialistin aus der Deutschschweiz und einem Lipidspezialisten aus der Romandie.



Interview mit Prof. Dr. med. Isabella Sudano

Leiterin der Sprechstunden für Hypertonie, Dyslipidämie der Kardiologie und der Tabakentwöhnungssprechstunde des Universitätsspitals Zürich

Wie ist der aktuelle Status der LDL-Cholesterin-Zielwerterreichung auf nationaler sowie internationaler Ebene im Hinblick auf die empfohlenen LDL-Cholesterin-Zielwerte? Was sind die Gründe für eine unzureichende LDL-Cholesterin-Zielwerterreichung?

Europäische Studien (1,2) und internationale Studien (3,4) zeigen, dass etwa ein Drittel der Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko die empfohlenen Zielwerte nicht erreichen. In der Schweiz ist die Situation leider nicht wesentlich anders. Zudem gibt es auch Patienten, die unter Therapie den LDL-Cholesterin-Zielwert erreichen, aber die Therapie nach einiger Zeit trotzdem abbrechen.

Viele betrachten die Zielwerte als sehr ambitioniert, aber die wissenschaftlichen Daten (5-8) zeigen, dass solche Reduktionen des LDL-Cholesterins mit einer erfolgreichen Senkung und damit Prävention von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind.

Ich finde es sehr schade, dass die Bedeutung der LDL-Cholesterin-Senkung von Patienten und Kollegen zum Teil unterschätzt wird. Das ist nur einer der Gründe für eine unzureichende LDL-Cholesterin-Zielwerterreichung. Weitere Gründe sind die Nebenwirkungen, welche die Therapie, insbesondere mit Statin, einschränken, sowie falsche Informationen, die in den Medien kursieren und die Patienten verunsichern, und schliesslich ist bei manchen Patienten die Adhärenz zur lipidsenkenden Therapie ungenügend, z.B. wenn es schwierig ist oder nicht gelingt, sie von der Indikation der lipidsenkenden Therapie zu überzeugen oder wenn sie Angst vor Nebenwirkungen haben.

Wie entscheiden Sie im Hinblick auf die Therapiemöglichkeiten?

Ich folge den Richtlinien von ESC/EAS und AGLA aus dem Jahre 2019. Wenn die Indikation für eine lipidsenkende Therapie besteht, empfehle ich ein Statin und wähle die Dosis auf Basis der Reduktion, die ich erreichen möchte. Danach kontrolliere ich in kurzen Intervallen (nach 4-6 Wochen)

den Effekt und die Verträglichkeit der Therapie. Führt die Therapie mit Statinen zu Nebenwirkungen oder signifikanten Veränderungen der Nieren- oder Leber-Funktion oder der Kreatinkinase, pausiere ich mit dieser Therapie, und wenn die Beschwerden verschwunden sind oder die Werte von Kreatinkinase und Serumtransaminasen sich normalisiert haben, schlage ich eine Therapie mit einem anderen Statin vor. Eine Ausnahme bilden Patienten, die eine klare Hepatopathie oder Zeichen einer Rhabdomyolyse zeigen. Wenn die Statin-Therapie gut toleriert wird, die LDL-Cholesterinwerte aber in Bezug auf die Richtlinien noch wesentlich oberhalb des Zielbereichs liegen, kommen Ezetimibe oder ein PCSK9-Hemmer wie Alirocumab (Praluent®) oder Evolocumab (Repatha®) zum Einsatz. Die entsprechende Wahl wird durch die Höhe des LDL-Cholesterinwerts unter der Statintherapie und die Limitatio des BAG für die PCSK9-Hemmer beeinflusst.

Inwieweit hat sich Ihr Blickfeld bzw. Ihr Verschreibungsverhalten in Bezug auf die veröffentlichten klinischen Studien zu PCSK9-Inhibitoren verändert? Wann und warum würden Sie sich für welchen PCSK9-Inhibitor entscheiden?

Nach Vorliegen der Studien, die den Nutzen einer signifikanten Reduktion des LDL-Cholesterins bei verschiedenen Populationen beweisen, haben die kardiovaskulären Outcome-Studien (ODYSSEY OUTCOMES (8) mit Alirocumab und FOURIER (7) mit Evolocumab) mich überzeugt, dass der Einsatz dieser Medikamente eine sehr gute Option für meine Patienten darstellt, um das LDL-Cholesterin bis zum Zielbereich zu reduzieren und das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen zu senken.

Die Wahl der PCSK9-Hemmer richtet sich nach den Populationen, die in den Studien ODYSSEY OUTCOMES und FOURIER eingeschlossen wurden. Gerne vergleiche ich Alter, Komorbiditäten und Art der kardiovaskulären Ereignisse sowie die Art der Hypercholesterinämie

(familiär oder nicht), und das Ausmass der LDL-Cholesterinerhöhung und den Wert von Lipoprotein(a) meiner Patienten mit den Charakteristiken der Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden und wähle den PCSK9-Hemmer, der bei solchen Patienten einen besseren Effekt zeigte oder mehr Daten aufweist. Als Beispiel kommt Alirocumab (Praluent®) bei Patienten mit einem kürzlich erlittenen akuten Koronarsyndrom zum Einsatz (8). Evolocumab (Repatha®) wird eher bei Patienten mit einer stabilen koronaren Herzerkrankung verwendet (7). Beide Medikamente sind empfehlenswert bei Patienten, die eine Atherothrombose in mehr als einem Bereich haben (Koronare Herzkrankheit und Periphere Verschlusskrankheit oder Hirnschlag und Myokardinfarkt) und bei Diabetikern, darunter auch insulinbehandelte Typ-1- und Typ-2-Diabetiker.

Wie wichtig ist in Ihrem Alltag das Thema Primär- und Sekundärprävention bei Diabetepatienten?

Menschen mit Diabetes Typ 1 und Typ 2 weisen ein höheres kardiovaskuläres Risiko auf als Menschen mit einem gesunden Stoffwechsel. Die typische Dyslipidämie bei Patienten mit Diabetes besteht aus einer Hypertriglyzeridämie, erhöhten Remnant-Partikeln (erhöhtes Non-HDL-Cholesterin), LDL-Cholesterin und small dense LDL-Cholesterin sowie niedrigem HDL-Cholesterin. Bei Diabetikern sind die atherogenen Lipoproteine besonders erhöht und somit gelten für Diabetiker niedrigere Zielwerte für LDL-Cholesterin im Blut als für Menschen ohne Diabetes.

Bei vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung und klinischem Anhaltspunkt für hohes und sehr hohes Risiko und einem LDL-Cholesterinwert, welcher trotz Statin und/oder Ezetimibe noch deutlich vom Zielwert entfernt ist, sollte eine zusätzliche Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer erwogen werden (9). Nach einem kürzlich aufgetretenen akuten Koronarsyndrom führte eine Behandlung mit Alirocumab bei Patienten mit Diabetes zu einer etwa doppelt so hohen absoluten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes (10).

Eine erhöhte Manifestationsrate eines Typ-2-Diabetes oder Verschlechterung der Stoffwechselslage bei Diabetikern ist unter PCSK9-Hemmer-Therapie bisher nicht beobachtet worden.



Interview mit Prof. Dr. med. Georg B. Ehret

Verantwortlich für Präventive Kardiologie am
Universitätsklinikum Genf

Wie ist der aktuelle Status der LDL-Cholesterin-Zielwerterreichung auf nationaler sowie internationaler Ebene im Hinblick auf die empfohlenen LDL-Cholesterin-Zielwerte? Was sind die Gründe für eine unzureichende LDL-C-Zielwerterreichung?

Das ist ein ganz wichtiges Thema. Der Fokus ist hier nicht nur das LDL-Cholesterin, sondern vor allem die Wahrscheinlichkeit, dass PatientInnen in Sekundärprävention kein weiteres kardiovaskuläres Ereignis erleben müssen, und dazu trägt die LDL-Cholesterin-Zielwerterreichung viel bei. Der Mensch braucht nur sehr wenig LDL-Cholesterin im Blut. Erinnern wir uns, dass das LDL-C bei Neugeborenen bei 0.6 mmol/l liegt (11). LDL-Cholesterin ist kausal bei der Atheroskleroseentstehung beteiligt: Je weniger LDL-Cholesterin im Blut ist, desto besser. Deshalb werden, vor allem in der Sekundärprävention, tiefe Zielwerte eingesetzt: <1.4 mmol/l oder noch tiefer (9). Das Erreichen dieses Zielwertes ist mit den momentan verfügbaren Methoden (Lebensstil und medikamentös) bei den allermeisten PatientInnen möglich. Verschiedene Studien aus der Schweiz und anderen Ländern zeigen nun, dass die meisten PatientInnen, sogar die mit lipidsenkenden Medikamenten, noch weit vom LDL-Cholesterin-Zielwert entfernt sind (12). Die verschiedenen Studien deuten alle darauf hin, dass nur etwa ein Drittel der PatientInnen den Zielwert erreicht.

Warum ist die Zielwerterreichung so niedrig, wenn sie mit den neuen Medikamenten sogar fast ohne Nebenwirkungen erreicht werden kann?

Das ist völlig unverstänlich und durch System- und PatientInnen-bedingte Ursachen zu erklären. In der medizinischen Literatur gibt es einen gelungenen Artikel, dessen Titel diese Problematik sehr gut zusammenfasst: «Why people do not take life-saving medications» (13). Im Zentrum unserer ärztlichen Bemühungen stehen immer die PatientInnen und wir können ihnen helfen, es noch viel besser zu machen!

Referenzen:

1. Ray KK 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 Sep 20;28(11):1279-1289.
2. Amadi H et al. A large remaining potential in lipid-lowering drug treatment in the type 2 diabetes population: A Danish nationwide cohort study. Diabetes Obes Metab 2021;23(10):2354-2363
3. Benjamin EJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2019 ;139 :e56-28.
4. Anjana Mohan Ranjit et al. Temporal changes in diabetes prevalence and achievement of care goals in urban South Asia from 2010 to 2016 – The Center for Cardio-metabolic Risk Reduction in South Asia Study Diabet. Med. 2021; 38 :e14424
5. CTT Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomized trials. Lancet 2015; 385:1365-1478;
6. Cannon CP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372:2387-2397

Auch in der Primärprävention gibt es viele PatientInnen, die von einer LDL-Cholesterin-Senkung profitieren. Einige Gruppen, z.B. im Falle einer familiären Hypercholesterinämie, ganz klar auch mit einer Pharmakotherapie.

Wie entscheiden Sie im Hinblick auf die Therapiemöglichkeiten?

Immer hilfreich sind Lifestyle-Interventionen. Ein einfaches Gespräch über Lebensstil, Ernährung oder körperliche Aktivität, ein Gespräch mit einer Ernährungsberaterin oder einem Sport-Coach oder ein ganzes kardiologisches Rehabilitationsprogramm sind Möglichkeiten, den PatientInnen Tools zu vermitteln, die sie in vielen verschiedenen Bereichen ihres Lebens unterstützen können. Zudem gibt es derzeit drei pharmakologische Optionen (Statine, Ezetimibe und PCSK9-Inhibitoren), die mit grossem Erfolg angewendet werden. Welche Medikamente eingesetzt werden, ist durch das kardiovaskuläre Risiko der PatientInnen, den verbleibenden LDL-Cholesterin-Spiegel, die Zulassungsbedingungen des Medikaments (weitgehend die Kosten) und die Präferenzen der PatientInnen bestimmt. Die magische Zahl als Cut-off in der Primär- und Sekundärprävention ist momentan immer noch ein LDL-Cholesterin von >5.0/4.5 oder >2.6 mmol/l.

Die bei Weitem am häufigsten angewandte Therapie sind nach wie vor potente Statine (Atorvastatin und Rosuvastatin), da diese allgemein wenig Nebenwirkungen haben und wir mit diesen Substanzen schon 30 Jahre Erfahrung sammeln konnten. Pro 1 mmol/l LDL-Cholesterin weniger sinkt das kardiovaskuläre Risiko um 20% (14)! Es ist sehr wichtig, die richtigen Medikamente in richtiger Dosis einzusetzen und eine Lipidsprechstunde kann bei einigen PatientInnen nützlich sein. Alle Methoden sind hilfreich, aber wenn die PatientInnen das LDL-Cholesterin wirklich tief senken wollen, ist eine Pharmakotherapie unvermeidlich.

7. Sabatine MS et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. NEJM 2017 ;376 :1713-1722
8. Schwartz GC et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. NEJM 2018;379:2097-
9. Mach F et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2020 ;41 :111-188
10. Ray KK et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(8):618-628
11. Maslov PZ et al. High-sugar feeding and increasing cholesterol levels in infants. Eur Heart J 2021;42:1132-1135
12. Rachamin Y et al. Statin treatment and LDL target value achievement in Swiss general practice - a retrospective observational study. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20244.
13. Yusuf S Why people do not take life-saving medications. The case of statins. Comment in Lancet 2016 ; 388 : 943-945
14. Silverman M et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions : a systematic review and meta-analysis. JAMA 2016 ;316 :1289-1297

Inwieweit hat sich Ihr Blickfeld bzw. Ihr Verschreibungsverhalten in Bezug auf die veröffentlichten klinischen Studien zu PCSK9-Inhibitoren verändert? Wann und warum würden Sie sich für welchen PCSK9-Inhibitor entscheiden?

Die beiden verfügbaren PCSK9-Inhibitoren (Alirocumab und Evolocumab) sind ein Glücksfall für die PatientInnen und die behandelnden Ärzte. In der Schweiz gab es vor wenigen Jahren noch keine weitere Möglichkeit, das LDL-Cholesterin weiter zu verringern, wenn Lifestyle, Statine und Ezetimibe schon verwendet wurden. Jetzt entscheide ich mich, zusammen mit den PatientInnen, gerne für einen PCSK9-Inhibitor, wenn das LDL-Cholesterin trotz den anderen Massnahmen noch hoch bleibt. Die beiden Prinzipalstudien ODYSSEY-OUTCOMES und FOURIER (8, 7) zeigen mit insgesamt mehr als 44000 PatientInnen, dass diese Substanz-Klasse sehr wirksam ist und kaum Nebenwirkungen hervorruft. Mit der Verfügbarkeit dieser neuen Medikamentenklasse können wir bei schwierig zu behandelnden PatientInnen wieder neue Hoffnung geben. Noch immer sind wir bei vielen PatientInnen positiv überrascht über die sehr tiefen LDL-Cholesterin Werte, die damit erreicht werden konnten.

Meine Leitlinie ist die der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie: je höher das kardiovaskuläre Risiko ist, desto mehr Möglichkeiten sollten genutzt werden, um das LDL-Cholesterin herunterzufahren. Unsere KollegInnen von der Pharmaindustrie helfen uns dabei und ich bin sehr dankbar. Das Angebot einer Injektion 1mal alle 2 Wochen wird von den PatientInnen sehr gut aufgenommen und sehr gut vertragen. Ich betrachte beide PCSK9-Antikörper Medikamente im klinischen Alltag als gleichwertig. In bestimmten Fällen kann die reduzierte Dosis von Alirocumab hilfreich sein, aber ich verwende sie sehr selten.

Wie wichtig ist in Ihrem Alltag das Thema Primär- und Sekundärprävention bei DiabetespatientInnen?

Diese Frage ist auch sehr wichtig: DiabetespatientInnen haben ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko, wie weithin bekannt ist. In der Sekundärprävention haben diese ein noch höheres Risiko, ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis zu erleben. In der Primärprävention besonders gefährdet sind die PatientInnen, die den Diabetes schon sehr lange haben, die Endorganschäden oder noch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen (9). Nach meiner Erfahrung haben DiabetikerInnen meistens schon einen langen Leidensweg hinter sich und sind für neue Vorschläge, die ihr kardiovaskuläres Risiko schmälern, sehr dankbar.

Kurzfachinformation Praluent® (alirocumab) sanofi-aventis (schweiz) ag, 1214 Vernier, siehe Seite 29.

Ausführliche Informationen zu Praluent® (alirocumab) und Repatha® (evolocumab) siehe Fachinformation: www.swissmedinfo.ch

IMPRESSUM

Interviews: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: lic. phil. Regula Patscheider

Inhaltlich verantwortet und finanziert von
sanofi-aventis (schweiz) ag

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach