

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Aktuelles: Highlights 2019:

**LDL-Cholesterin und Basalinsuline
der 2. Generation**

Metzner T

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2019; 26

(11-12), 338-340

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pacherneegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Highlights 2019: LDL-Cholesterin und Basalinsuline der 2. Generation

T. Metzner

Im Rahmen des *European Society of Cardiology (ESC)* Kongresses in Paris wurden die neuen Leitlinien für das Management von Dyslipidämien vorgestellt und gleichzeitig im *European Heart Journal* veröffentlicht. Die LDL-Cholesterin-Zielwerte wurden aufgrund neuer Studienergebnisse nach unten korrigiert. Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, zum Beispiel bei vorliegender kardiovaskulärer Erkrankung, haben jetzt einen LDL-Zielwert von < 55 mg/dl und eine 50%ige Senkung vom unbehandelten Ausgangswert zu erreichen [1].

■ Bei sehr hohem Risiko: LDL-Zielwert von < 55 mg/dl (Evidenzgrad: I/A)

Drei randomisierte klinische Prüfungen, sowie entsprechende Meta-Analysen, konnten zeigen, dass eine LDL-Cholesterinsenkung von ca. 70–100 mg/dl im Ausgangsmittel auf < 55 mg/dl mit einer signifikanten und klinisch relevanten Senkung von schweren, kardiovaskulären Ereignissen einhergeht [2–4]. Daher wird die Empfehlung auch mit dem höchsten Evidenzgrad von I/A angegeben [1]. Darüber hinaus konnte eine

rezente Meta-Analyse eine signifikante Senkung der Gesamt-Mortalität mit dem PCSK9-Antikörper Alirocumab zeigen (RR: 0,83; CI (95 %): 0,72–0,95; p-Wert: 0,008), und dies bereits bei einer mittleren Behandlungsdauer von unter 3 Jahren [5]. Auch die Verschreibung von PCSK9-Antikörpern wurde bei ausbleibender Zielwerterreichung, in der Sekundärprävention trotz maximaler oraler Lipidtherapie, mit dem Evidenzgrad I/A angeführt. Patienten mit einer raschen Progression der kardiovaskulären Erkrankung, definiert mit einem Folgeereignis innerhalb von 2 Jahren trotz maximal tolerierter Statintherapie, haben nun sogar eine Zielwertempfehlung von < 40 mg/dl (Evidenzgrad: IIb/B) [1]. Verschiedene Analysen der PCSK9-CV-Endpunktstudien konnten zeigen, dass eine weiteren LDL-Senkung auf bis < 20 mg/dl mit einer zusätzlichen Reduktion von schweren, kardiovaskulären Ereignissen korreliert, und dies ohne Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil der PCSK9-Antikörper [6–9]. Eine große Anzahl von Analysen beschäftigte sich mit der Frage des Einflusses eines Erreichens von sehr niedrigen LDL-Werten und neurokognitiven Ereignissen, sowie hämorrhagischen

Schlaganfällen – doch hier konnte kein Signal identifiziert werden [5, 9–11].

■ „The higher the risk – the lower the LDL target“

Die Evaluierung des persönlichen Ausgangsrisikos des Patienten ist gemäß aktualisierter Leitlinie besonders entscheidend für die Vereinbarung des individuellen LDL-Zielwertes. In der praktischen Umsetzung, auch hinsichtlich der Erfüllung von Erstattungskriterien, kommt es hier vor allem auf eine gute Dokumentation der Befundung an [1]. In einer Diskussion mit der Arbeitsgruppe der neuen Leitlinien wurde hier vor allem die Bedeutung der koronaren Computer-Tomographie hervorgehoben. Die Diagnostik von KHK-Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt konnte mittels CT um ca. 40 % reduziert werden (HR: 0,59; KI [95 %]: 0,41–0,84; p-Wert: 0,004) [12, 13]. Zusammenfassen ließ sich die Diskussion mit dem Statement: „The higher the risk – the lower the LDL target“. Wobei selbstverständlich auch eine rasche Zielwerterreichung, sowie die Dauer der anhaltenden LDL-Senkung hinsichtlich des Gesamtnutzens für den Patienten in der Diskussion Erwähnung fand [14]. Es ist aufgrund mehrerer Studien bekannt, dass die Zielwerterreichung in der Praxis zu langsam erfolgt und insgesamt deutlich zu gering ausfällt [15, 16]. LDL-Kontrolltermine werden daher auch in den Leitlinien genau mit einem Intervall von 4–6 Wochen vorgegeben, bis der definierte Zielwert erreicht wird [1] (siehe Abb. 1).

■ Basalinsuline der 2. Generation zur Reduktion des Hypoglykämierisikos

Auch bei der Behandlung des Diabetes mellitus (DM) ist in der klinischen Routine eine niedrige und verzögerte HbA_{1c}-Zielwerterreichung evident, obwohl eine Fülle an Langzeitstudien die eindeutigen Vorteile einer raschen Therapieeskalation hinsichtlich der Vermeidung von mikro- und makrovaskulärer

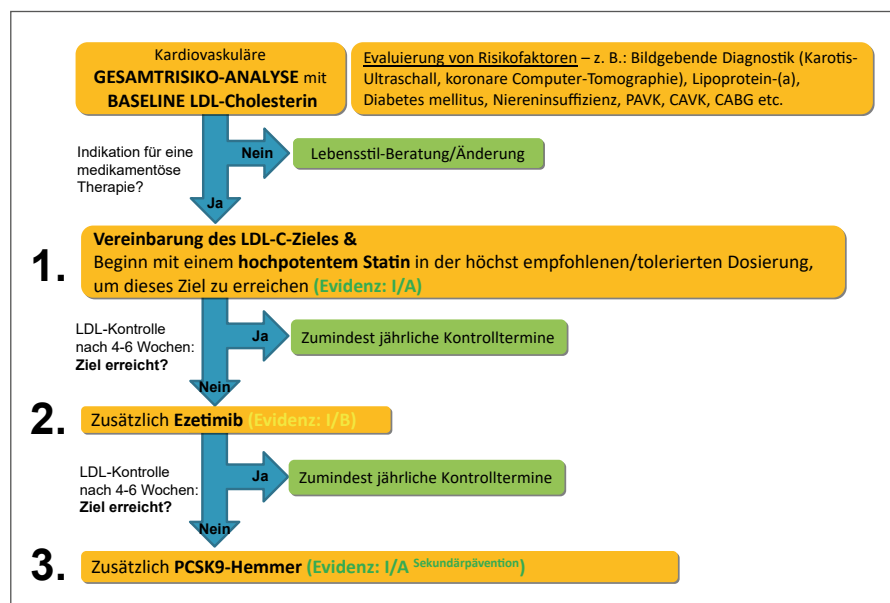


Abbildung 1: Evaluierung des kardiovaskulären Ausgangsrisikos, potentieller Therapie-Algorithmus und LDL-Zielwert-Kontrollen. Erstellt nach [1]. ©sanofi-aventis GmbH

Komplikationen aufzeigten [17–20]. In den vergangenen Jahren gab es jedoch enorme Fortschritte bei der Entwicklung von Basalinsulinen, die jetzt nur noch einmal täglich verabreicht werden müssen [21]. Möglich wird dies durch die sehr flachen und lang anhaltenden Wirkungskurven dieser Basalinsuline der 2. Generation [22].

In der klinischen Praxis ist neben der einfachen Handhabung mittels einmal täglicher Fertig-Pen-Applikation auch das deutlich geringere Hypoglykämierisiko von großem Vorteil [21]. Bei der Therapie des Typ-1-DM ist die Verabreichung des Insulins essentiell, allerdings gibt es auch beim Typ-2-DM als bekannt progressive Erkrankungsformen den Zeitpunkt, an dem orale Therapiemöglichkeiten zur Zielwerterreichung ausgeschöpft sind und ein einfacher Insulineinstieg indiziert ist [23]. Hervorzuheben gilt es in diesem Zusammenhang vor allem die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT), bei der rezent auch eine praktische Anleitung zur Umsetzung mit Experten erarbeitet wurde [24].

■ Insulin glargin U300 ist lang anhaltend und Albumin-unabhängig in der Wirkungsweise

Im Rahmen der rezenten internationalen Diabetes-Kongresse wurden einige neue Head-to-Head-Studien der beiden langwirksamen Basalinsulin-Analoga der 2. Generation Insulin glargin U300 (U/ml) und Insulin degludec U100/U200 (U/ml) vorgestellt. In den beiden randomisierten Studien BRIGHT und CONCLUDE zeigte sich insgesamt eine klinisch vergleichbare HbA_{1c}-Senkung und Hypoglykämierate [25, 26]. Im Detail ergaben sich jedoch einige interessante Unterschiede, die sich großteils durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen und Halbwertszeiten erklären könnten. Beim Insulin glargin kommt die lang anhaltende Wirkung durch eine subkutane Depotbildung, über die langsam und beständig Insulin ins Plasma abgegeben wird. Im Gegensatz dazu kommt die Wirkverzögerung beim Insulin degludec großteils über eine Albumin-gebundene Polymerbildung, bei der > 99 % des vorhandenen Insulins an das Plasma-Albumin ge-

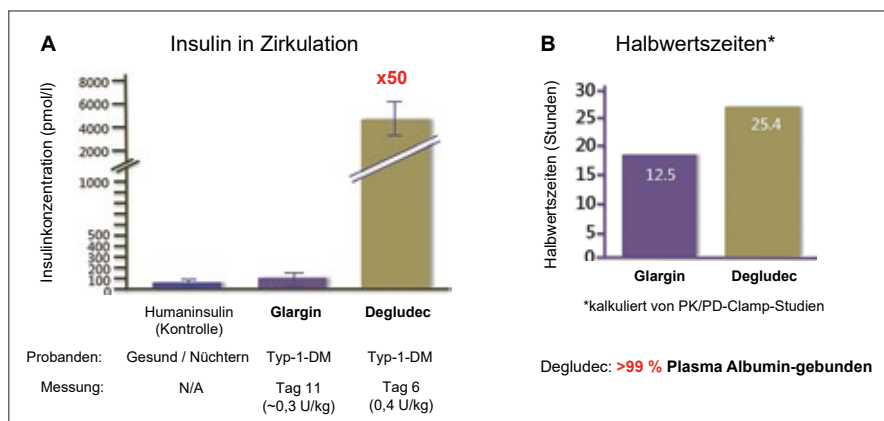


Abbildung 2: A: Insulinkonzentrationen in pmol/l in der Zirkulation. B: Insulinhalbwertszeiten in Stunden, kalkuliert von PK/PD-Clamp-Studien. Erstellt nach [27–30, 32, 33–37]. ©sanofi-aventis GmbH

bunden ist und nur ein kleiner Teil als wirksames Insulin dissoziiert vorliegt [27–37] (siehe Abb. 2). Nachdem die Albumin-Konzentration im Plasma vor allem abhängig von der Leberfunktion, Nierenfunktion und damit dem Alter ist, bleiben hier einige klinische Fragestellungen unbeantwortet. Ebenfalls ist bekannt, dass Albumin sehr viele unlösliche Substanzen und Medikamente (z. B. Hormone) bindet und es zu kompetitiven Interaktionen und Wechselwirkungen kommen kann – die bisher insgesamt aber kaum klinisch untersucht wurden [38].

In einer rezent publizierten, Head-to-Head-, Cross-Over-Studie mit kontinuierlichem Glukosemonitoring (CGM) bei Typ-2-Diabetikern korrelierte die Hypoglykämie-Rate von Insulin degludec sehr stark mit der Serum-Albumin-Konzentration, dies wurde bei Insulin glargin U300 nicht beobachtet [39]. In der großen, randomisierten und prominent publizierten Head-to-Head-Studie BRIGHT ist während der Titrationsphase ein signifikanter Hypoglykämie-Vorteil zugunsten des Insulin glargin aufgefallen, der sich eventuell durch die längere Halbwertszeit, Akkumulation und verzögerte Steady-State-Erreichung von Insulin degludec erklären ließe [25, 27–37].

Im Weiteren wurden im Rahmen des ADA 2019 auch einige BRIGHT-Subgruppen präsentiert. Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) und bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) konnten signifikant bessere HbA_{1c}-Einstellungen mit Insulin glargin erreicht werden, ohne die Hypoglykämierate zu beeinflussen [40, 41].

Die klinische Bedeutung der Albuminbindung von Insulin degludec, hinsichtlich potentieller Hypoglykämien bei Konzentrationsschwankungen und Arzneimittelnebenwirkungen, sollte jedenfalls in größeren prospektiven Studien genauer untersucht werden müssen.

Literatur:

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455.
2. Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
3. Schwartz GG, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107.
4. Cannon CP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015 372; 25: 2387–97.
5. Guedeney P, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz430.
6. Giugliano RP, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390: 1962–71.
7. Steg PG, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation* 2019; 40: 103–12.
8. Schwartz GG. ODYSSEY Outcomes very low achieved LDLc. *Poster EFC11570*, 31.08.2019, ESC-Kongress, 31.08.–04.09.2019, Paris.
9. Shin J, et al. Achieved low-density lipoprotein cholesterol level and stroke risk: A meta-analysis of 23 randomised trials. *Eur J Prev Cardiol* 2019; [E-pub ahead of print].
10. Harvey PD, et al. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2018; 39: 374–81.
11. Giugliano RP, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377: 633–43.
12. SCOT-HEART Investigators et al. Coronary CT Angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018; 379: 924–33.
13. Clerc OF, et al. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 838–46.
14. Ference BA, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72.
15. De Backer G, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 2019; 285: 135–46.

16. Ferrieres J, et al. Predictors of LDL-cholesterol target value attainment differ in acute and chronic coronary heart disease patients: Results from DYSIS II Europe. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1966–76.
17. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
18. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12.
19. Khunti K, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013; 36: 3411–7.
20. Brown JB, et al. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1535–40.
21. Mauricio D, et al. Second-generation insulin analogues – a review of recent real-world data and forthcoming Head-to-Head Comparisons. *Eur Endocrinol* 2018; 14 (Suppl 1): 2–9.
22. Bailey TS, et al. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2018; 44: 15–21.
23. Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–701.
24. Karuza T. Leitfaden zur Initiierung und Intensivierung der Insulintherapie. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2017; 1: 17–19.
25. Rosenstock J, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 2147–54.
26. Tsimikas A.P. CONCLUDE. Oral Presentation. EASD 2019, 17.–20. 09.2019, Barcelona.
27. Monnier L, et al. The new long-acting insulin glargine U300 achieves an early steady state with low risk of accumulation. *Diabetes Metab* 2016; 42: 77–9.
28. Monnier L, et al. Basal insulin analogs: from pathophysiology to therapy. What we see, know, and try to comprehend? *Diabetes Metab* 2013; 39:468–76.
29. Korsatko S, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 100 and 200 U/mL formulations of ultra-long-acting insulin degludec. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 515–21.
30. Jonassen I, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; 29: 2104–14.
31. Hochberg I. Insulin Detemir use is associated with higher occurrence of hypoglycemia in hospitalized patients with hypoalbuminemia. *Diabetes Care* 2018; 41: e44–e46.
32. Heise T, et al. No evidence for accumulation of insulin glargine (LANTUS): a multiple injection study in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 490–5.
33. Tresiba® (insulin degludec injection), for subcutaneous use 6 Initial U.S. Approval: 2015. Revised: 09/2015.
34. Fachinformation Tresiba®. Stand: 07/2018
35. Initial scientific discussion for the approval of Lantus®. © EMEA 2005.
36. Fachinformation Lantus®. <http://www.ema.europa.eu/>.
37. Fachinformation Toujeo 300 units/ml. <http://www.ema.europa.eu/>.
38. Yamasaki K, et al. Albumin-drug interaction and its clinical implication. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 5435–43.
39. Kawaguchi Y, et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL vs insulin degludec in patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, cross-over study using continuous glucose monitoring profiles. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 343–51.
40. Charbonnel B, et al. Differences in HbA_{1c} reduction between insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) and insulin-degludec 100 U/mL (IDeg-100) in adults ≥70 years of age with T2DM in the BRIGHT trial. Presented at American Diabetes Association Scientific Sessions. 7.–11. 06.2019, San Francisco, CA. 131-LB.
41. Haluzik M, et al. Differences in HbA_{1c} lowering effect and hypoglycemia risk between Gla-300 and IDeg according to renal function in the BRIGHT Trial. Presented at American Diabetes Association Scientific Sessions. 7.–11. 06.2019, San Francisco, CA. 146-OR.

Korrespondenzadresse:

Mag. Thomas Metzner
 Sanofi-Aventis GmbH, Österreich
 Medical Scientific Liaison
 Diabetes & Cardiovascular
 A-1220 Wien,
 Leonard-Bernstein-Straße 10
 E-Mail: thomas.metzner2@sanofi.com
www.sanofi.at.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)