

CARDIOVASC

INTERDISZIPLINÄRE FORTBILDUNG

Angiologie · Endokrinologie · Herz- & Gefässchirurgie ·
Hypertonie · Kardiologie · Nephrologie · Neurologie

■ **Nachdruck**

**Kardiovaskuläre Hochrisikopatienten:
PCSK9-Inhibitor besteht den Praxistest**

**ECARA-STUDIE ZEIGT:
STARKE LDL-C-SENKUNG
MIT EVOLOCUMAB UM
60 PROZENT**

Kardiovaskuläre Hochrisikopatienten: PCSK9-Inhibitor besteht den Praxistest

ECARA-STUDIE ZEIGT: STARKE LDL-C-SENKUNG MIT EVOLOCUMAB UM 60 PROZENT

In den aktuellen Behandlungsleitlinien werden für kardiovaskuläre Hochrisikopatienten niedrige Low-density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C)-Werte empfohlen, die durch eine alleinige Statintherapie kaum zu erreichen sind [1,2]. Mit dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab (Repatha®) konnten jetzt in einer Praxisstudie mit Schweizer Patienten mit einer bestätigten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung oder einem hohen kardiovaskulären Risiko und erhöhten LDL-C-Werten trotz maximal tolerierbarer Statine die LDL-C-Werte innerhalb von nur drei Monaten um 60% gesenkt werden [3]. Damit wurde im Praxissetting die gleiche LDL-C senkende Wirkung wie in der FOURIER-Outcome-Studie erreicht [4].

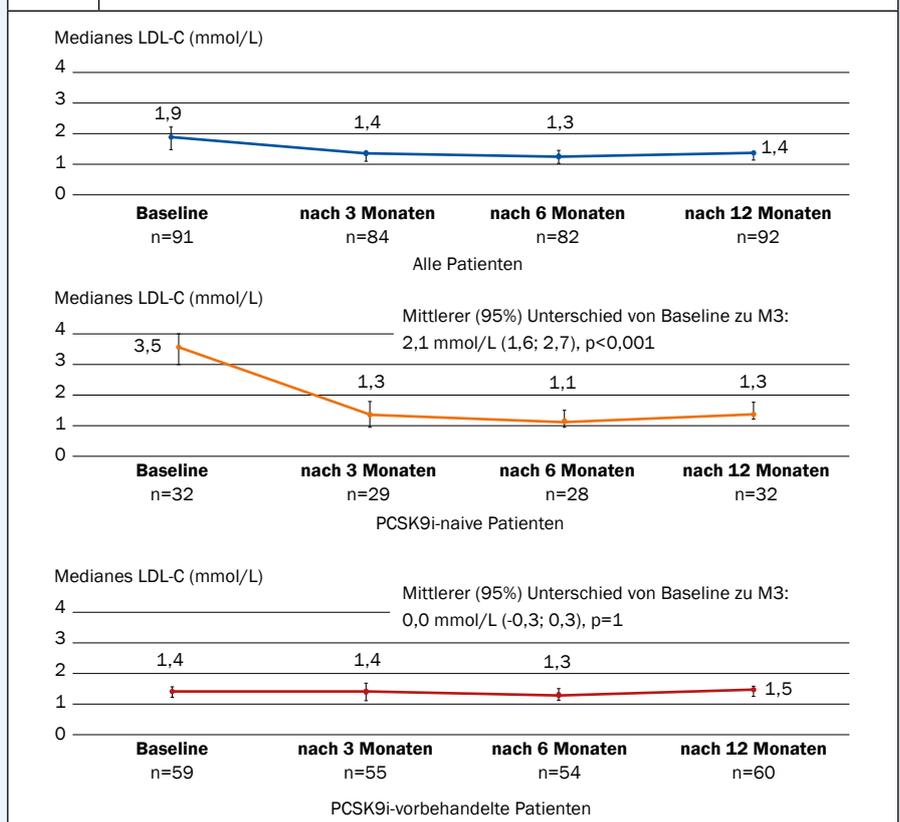
LDL-C spielt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen [5]. Kaum eine medizinische Intervention ist so gut belegt, wie die Senkung zu hoher LDL-C-Konzentrationen, wobei hier gilt «the lower, the better». Diesem Grundsatz folgen auch die neuen Empfehlungen der Arbeitsgruppe «Lipide und Atherosklerose (AGLA)» der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK) zur Prävention der Atherosklerose. Die LDL-C-Zielwerte orientieren sich am Risiko des Patienten und liegen bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten bei <1,4 mmol/L und bei <1,0 mmol/L, wenn die Patienten innerhalb von zwei Jahren zwei kardiovaskuläre Ereignisse erlebt haben [1]. Dieselben strengen Zielwerte werden auch in den aktuellen Guidelines der «European Society of Cardiology (ESC)» und der «European Atherosclerosis Society (EAS)» empfohlen [2]. Um die LDL-C-Zielwerte zu erreichen, soll gemäss AGLA-Empfehlung die Therapie rasch eskaliert werden [1]. Vor diesem Hintergrund gewinnen PCSK9-Inhibitoren wie Evolocumab (Repatha®) an Bedeutung, da Hochrisikopatienten auf Kombinationstherapien angewiesen sein werden, um derart niedrige LDL-C-Konzentrationen zu erreichen [6]. Der PCSK9-Inhibitor Evolocumab hat im klinischen Studienprogramm PROFICIO seine Wirksamkeit in 36 klinischen Studien mit mehr als 41.000 Patienten mit Hypercholesterinämie unter Beweis gestellt: Hier wurde der LDL-C-Wert bei guter Verträglichkeit um 55% bis 75% im Vergleich zu Placebo gesenkt [6]. Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCTs) sind zwar der Goldstandard, um die

sen 71% Muskelsymptome im Zusammenhang mit Statinen auf, 44% wurden mit Statinen vorbehandelt, 65% hatten bereits früher PCSK9-Inhibitoren erhalten und 35% waren PCSK9-Inhibitor-naiv. Das mediane LDL-C betrug 1,9 mmol/L [3].

Starke anhaltende Wirksamkeit: auch unter Praxisbedingungen

Bei Patienten, die erstmalig einen PCSK9-Inhibitor erhielten, betrug der mediane LDL-C-Wert zu Beginn 3,5 mmol/L und konnte innerhalb von drei Monaten nach Evolocumab-Initiierung auf median 1,3 mmol/L gesenkt werden. Dies entspricht einer LDL-C-Reduktion um 60% (Abb. 1). Bei Patienten mit vorangegangener PCSK9-Inhibitor-Behandlung blieb die LDL-C-Konzentration über das gesamte Jahr stabil niedrig. Damit war die Wirksamkeit im Praxissetting sehr ähnlich wie in den RCT [4]. Die über den gesamten Zeitraum niedrigen LDL-C-Konzentrationen bei 1,4 mmol/L im Median weisen zudem auf eine gute Adhärenz der Therapie mit Evolocumab hin [3].

Abb. 1 ECARA-Studie: LDL-C-Konzentrationen im Zeitverlauf



Impressum

Berichterstattung: Dr. Susanne Kammerer
 Dieser Beitrag entstand mit finanzieller Unterstützung der Amgen Switzerland AG, Rotkreuz.
 © Prime Public Media AG, Zürich 2020

modifiziert nach [3]

Strengere Zielwerte bei der Lipidsenkung: Gerade bei Hochrisikopatienten sinnvoll

Unsere Interviewpartnerin



Prof. Dr. med. Isabella Sudano
Universitäres
Herzzentrum
Universitätsspital Zürich

Die ESC und die EAS haben in ihren aktuellen Guidelines zum Dyslipidämie-Management 2019 neue LDL-C-Zielwerte eingeführt, welche sich auch in den kürzlich veröffentlichten Richtlinien «Prävention der Atherosklerose 2020» der AGLA der SGK wiederfinden [1,2]. Wie sieht eine lipidsenkende Therapie grundsätzlich aus und was ist besonders bei Patienten mit hohem bzw. sehr hohem kardiovaskulärem Risiko zu beachten?

Prof. Dr. med. Isabella Sudano: Ich finde die Senkung der Zielwerte für Lipide bei Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko sowie bei Patienten in der Sekundärprävention sehr sinnvoll. In der Sekundärprävention benötigen wir ohnehin ein Statin in der maximal tolerierbaren Dosis. Falls dies nicht ausreicht, sind zwei Fälle zu unterscheiden:

Hat der Patient mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko nach drei Monaten mit zwei verschiedenen Statinen auf der maximal tolerierbaren Dosis weiterhin einen LDL-C-Wert $>2,6$ mmol/L, sollten wir direkt als Zweitlinien-Therapie PCSK9-Inhibitoren verschreiben. Die schnelle und starke LDL-C-Senkung ist wichtig bei den Patienten mit sehr hohem Risiko. Dies entspricht der BAG-Limitatio und den AGLA-Leitlinien.

Hat der Patient hingegen ein LDL-C $<2,6$ mmol/L aber dennoch nicht seinen Zielwert erreicht, sollten wir Ezetimib dazugeben. Ist bei einem Patienten eine Statin-Intoleranz nachgewiesen, setzen wir im ersten Schritt Ezetimib als Monotherapie ein, bevor wir einen PCSK9-Inhibitor dazugeben.

Wie bestimmen Sie im klinischen Alltag das kardiovaskuläre Risiko? Welche Rolle spielt hierbei der AGLA-Risikorechner?

In den Guidelines werden LDL-C-Grenzwerte von 2,6 mmol/L für Patienten mit mittlerem Risiko und von 3,0 mmol/L für das tiefere Risiko empfohlen: Diese Zielwerte können wir normalerweise mit einem Medikament erreichen. Allerdings liegen bei Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko die Zielwerte noch tiefer. Um diese zu erreichen, benötigen wir normalerweise eine höhere Dosis oder Kombinationen von Medikamenten.

Für die Schweizer Population haben wir den AGLA-Score, und für Nicht-Schweizer den ESC-Score, um das kardiovaskuläre Risiko zu ermitteln. Zusätzlich werden jetzt noch weitere Scores entwickelt, um das kardiovaskuläre Lebenszeit-Risiko zu berechnen. Solche Scores sind vor allem bei jüngeren Patienten sinnvoll, deren Lebenszeitrisiko mit dem AGLA- oder ESC-Score unterschätzt wird, da diese auf zehn Jahre limitiert sind.

Wann und bei welchen Patienten ziehen Sie eine Behandlung mit einem PCSK9-Inhibitor in Betracht?

Den Guidelines zufolge kann jeder Patient, der unter medikamentöser Therapie mit Statinen oder Statinen und Ezetimib die Zielwerte nicht erreicht, einen PCSK9-Inhibitor erhalten. In der Schweiz müssen wir uns an die Limitatio halten, das heisst ein Patient mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, der ein Ereignis hatte, und dessen LDL-C-Konzentration trotz maximal tolerierbarer Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib über 2,6 mmol/L liegt, ist ein Kandidat für ein PCSK9-Inhibitor. Dies gilt zudem generell für Patienten, die eine LDL-C-Konzentration über 5 mmol/L oder 4,5 mmol/L bei zusätzlichen Risikofaktoren haben.

Anlässlich des Jahreskongresses der SGK 2020 wurden Daten der Beobachtungsstudie ECARA veröffentlicht, welche ausschliesslich in der Schweiz durchgeführt wurde [1,2]. Die Daten der ECARA-Studie deuten darauf hin, dass die Adhärenz der Patienten unter Evolocumab grundsätzlich gut ist [3]. Wie wird die Adhärenz gewährleistet und wie schätzen Sie in diesem Zusammenhang die Handhabbarkeit der Therapie für die Patienten ein?

Die Adhärenz ist für mich ein sehr wesentliches Resultat der ECARA-Studie: Die Patienten haben Evolocumab sehr gut toleriert und sind auch längerfristig bei dieser Medikation geblieben. Dies bedeutet, dass die Patienten auch kein Problem damit haben, sich dieses Medikament selbst regelmässig zu verabreichen. Evolocumab kommt sehr gut an und ist auch in der Anwendung sehr einfach für den Patienten.

Welche Entwicklungen erwarten Sie im Bereich lipidsenkende Therapien in den nächsten Jahren und was wünschen Sie sich zukünftig für Ihre Patienten?

Es kommen neue Medikamente dazu, die zum Beispiel PCSK9 auf eine andere Art inhibieren, oder die Bempedoinsäure, welche die ATP-Citrat-Lyase (ACL) inhibiert. Auf diese Medikamente bin ich natürlich gespannt, die entsprechenden Studiendaten werden uns vermutlich 2023 zur Verfügung stehen. Darüber hinaus erwarten wir vielversprechende neue Therapieoptionen, mit denen wir gezielt das Lipoprotein(a) und die Triglyzeride senken können. Aus den diesbezüglichen Studien werden wir viel über die Bedeutung des Lipoproteins(a) als kardiovaskuläres Risikofaktor erfahren*.

* Die erwähnten Moleküle sind noch nicht zugelassen. Amgen empfiehlt, Medikamente nur innerhalb des Swissmedic-Labels einzusetzen.

Das Wichtigste auf einen Blick

- Auch im Praxissetting mit Schweizer Patienten beweist Evolocumab eine starke LDL-C Senkung um 60% [3].
- Die über den gesamten Zeitraum niedrigen LDL-C Konzentrationen bei 1,4 mmol/L weisen auf eine gute Adhärenz der Therapie mit Evolocumab hin [3].
- Evolocumab ist für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko kassenzulässig, wenn nach drei Monaten mit zwei Statinen der LDL-C-Wert $>2,6$ mmol/L nicht erreicht ist [1,7].

Literatur:

1. Prävention der Atherosklerose 2020. Übersicht zu den Empfehlungen der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK) sowie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS). www.agla.ch/de/empfehlungen, letztmalig zugegriffen am 16.10.2020.
2. Mach F, et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Hear J 2020; 41: 111–188.
3. Nanchen D, et al.: Use of evolocumab in patients at high cardiovascular risk: the Swiss multicenter prospective observational ECARA study. Abstract No 160. Cardiovasc Med 2020; Suppl. 28.
4. Sabatine MS, et al.: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 376(18): 1713–1722.
5. Ference BA, et al.: Low-density lipoprotein cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017; 38: 2459–2472.
6. Arzneimittelinformation Repatha®, siehe www.swissmedicinfo.ch
7. Spezialitätenliste des Bundesamts für Gesundheit, www.spezialitätenliste.ch, letztmalig zugegriffen am 1.11.2019.

WENN WIRKSAMKEIT ZÄHLT.

Maximale LDL-C Senkung bis zu 75%*¹



Schützen Sie Ihren Patienten vor dem nächsten Myokardinfarkt.

Repatha
(evolocumab)

* Mit Repatha wurde bereits in Woche 1 eine Senkung des LDL-C-Wertes um rund 55–75% erreicht¹

¹ Repatha® Fachinformation, www.swissmedinfo.ch

Kurzfachinformation Repatha® (Evolocumab): Mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellter humaner monoklonaler IgG2-Antikörper. **Indikation:** Repatha ist indiziert begleitend zu einer Diät und zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien zur Behandlung von Erwachsenen mit Hypercholesterinämie (einschliesslich einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie) oder Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie, welche eine zusätzliche Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) Senkung benötigen. Repatha ist zur Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall und koronare Revaskularisation) bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko indiziert. **Dosierung/Anwendung:** Zur Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen mit hohem kardiovaskulären Risiko beträgt die empfohlene Dosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal pro Monat. Bei Hypercholesterinämie (einschliesslich HeFH) bei Erwachsenen oder homozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren beträgt die empfohlene Anfangsdosis entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal pro Monat. Die Dosis kann auf 420 mg alle zwei Wochen erhöht werden, falls kein genügendes klinisches Ansprechen erreicht wird. Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit einer mässig eingeschränkten Leberfunktion wurde eine verminderte Evolocumab-Exposition, die zur Wirkungsabnahme bei der LDL-C Senkung führen kann, festgestellt. Diese Patienten müssen sorgfältig überwacht werden. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Patienten mit einer stark eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh C) wurden nicht untersucht, daher sollte Repatha mit Vorsicht angewendet werden. Die Nadelkappe des vorgefüllten Pens besteht aus trockenem Naturkautschuk (Latex-Derivat). Dieser kann allergische Reaktionen hervorrufen. **Interaktionen:** Es wurden keine formalen Studien zu Wechselwirkungen von Repatha mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufig: Influenza, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Hautausschlag, Schwindel, Übelkeit, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle (Blutergüsse, Hautrötungen, Blutungen, Schmerzen, Schwellungen), Überempfindlichkeit. **Packungen:** Karton mit 1 oder 2 vorgefüllten Pen(s) (SureClick) zum einmaligen Gebrauch. Jeder vorgefüllte Pen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. Verkaufskategorie: B. Zulassungsinhaberin: Amgen Switzerland AG, Risch; Domizil: 6343 Rotkreuz. Repatha_032020

AMGEN