

Lipidsenkung mit dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab

Hochrisiko-Patienten mit LDL-C 4 mmol/L erreichen im Praxisalltag LDL-C-Ziele

Der PCSK9-Inhibitor Evolocumab hat in der Beobachtungsstudie HEYMANS mit fast 2000 Patienten in Europa unter Beweis gestellt, dass sich die Wirksamkeit unter Praxisbedingungen nicht von derjenigen in den Zulassungsstudien unterscheidet: 67% der Patienten, die zusätzlich Statine und/oder Ezetimib einnahmen, konnten so die Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)-Werte von < 1,4 mmol/L erreichen, 80% erzielten einen LDL-C-Wert < 1,8 mmol/L. Die Patienten hatten im Median ein LDL-C von 3,98 mmol/L vor der Evolocumab-Therapie (1).

Lipidsenkung: «The lower, the better»

Die Behandlungsleitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) 2019 empfehlen, bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko die LDL-C-Konzentration um 50% und auf < 1,4 mmol/L zu senken. Die LDL-C-Zielwerte liegen bei < 1,0 mmol/L, wenn Patienten trotz maximal tolerierbarer Statindosis innerhalb von zwei Jahren zwei kardiovaskuläre Ereignisse erlebt haben (2). Diese Empfehlung findet sich ebenfalls in den Schweizer Richtlinien zur Prävention der Atherosklerose 2020 der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK) (3). In der Praxis können jedoch viele Patienten trotz maximal tolerierbarer Statine und Ezetimib diese niedrigen Lipidwerte nicht erreichen (4).

Der PCSK9-Inhibitor Evolocumab (Repatha®) hat im klinischen Studienprogramm PROFICIO seine Wirksamkeit und Sicherheit in 49 klinischen Studien mit mehr als 41000 Patienten mit Hypercholesterinämie unter Beweis gestellt: Hier wurde der LDL-C-Wert bei guter Verträglichkeit um 55 bis 75% im Vergleich zu Placebo gesenkt (5).

Evolocumab besteht den Praxistest

Doch gelingt das auch unter Praxisbedingungen bei einem nicht selektionierten Patientenkollektiv? Diese Frage soll

die laufende Beobachtungsstudie HEYMANS beantworten. Die Interimsergebnisse, basierend auf einer Kohorte von 1896 Patienten aus 11 europäischen Ländern, wurden am virtuellen Jahrestreffen 2020 der ESC vorgestellt. Die Baseline-Daten wurden dabei über einen Zeitraum von bis zu 26 Wochen vor Start der Evolocumab-Behandlung erhoben; das Follow-Up erstreckte sich über bis zu 30 Wochen danach (1).

Die meisten Patienten (88%) wiesen einen Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr auf, bei 35% waren es 18 Monate. Die Patienten waren durchschnittlich 60 Jahre alt, bei 85% lag bereits eine kardiovaskuläre Vorerkrankung vor und bei 44% eine familiäre Hypercholesterinämie. 19% der Patienten hatten Typ-2-Diabetes, 66% waren hypertensiv, 7% litten unter einer Einschränkung der Nierenfunktion, und 51% waren früher oder noch Raucher. 60% der Patienten wiesen eine Statintoleranz auf, 42% erhielten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Evolocumab keine weitere lipidsenkende Therapie. 43% der Patienten wurden zu Beginn der Evolocumab-Therapie mit einem Statin und/oder Ezetimib behandelt. Die mediane LDL-C-Konzentration zu Studienbeginn betrug 3,98 mmol/L (1).

Rasche und anhaltende LDL-C-Senkung um knapp 60%

Innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Behandlung mit Evolocumab konnte die mediane LDL-C-Konzentration von 3,98 mmol/L um 58% auf 1,62 mmol/L gesenkt werden, wobei diese Absenkung über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten blieb. 67% der Patienten, die Evolocumab in Kombination mit Statinen und/oder Ezetimib erhielten, erreichten das ESC-2019-LDL-C-Ziel < 1,4 mmol/L, 80% erreichten < 1,8 mmol/L (Abbildung 1). Unter Evolocumab-Monotherapie erzielten 43% der Patienten einen LDL-C-Wert < 1,4 mmol/L und 57% < 1,8 mmol/L (1).

Fazit

Wie die aktuellen Interimsergebnisse der HEYMANS-Studie zeigen, können zwei Drittel der Patienten mit LDL-C-Werten

DAS WICHTIGSTE AUF EINEN BLICK

- ▲ «The lower, the earlier, the better»: Die LDL-C-Zielwerte für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko wurden sowohl in den europäischen als auch in den Schweizer Leitlinien auf < 1,4 mmol/L gesenkt (2, 3).
- ▲ Diese Ziele sind mit einer Kombinationstherapie zu erreichen (1).
- ▲ 67% der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko und einem Baseline LDL-C von 3,98 mmol/L erreichen in der Praxisstudie HEYMANS mit Evolocumab und Statinen/Ezetimib das ESC-2019-LDL-C-Ziel 1,4 mmol/L. 80% erreichen 1,8 mmol/L (1).
- ▲ 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 (3, 6).

Strengere Zielwerte bei der Lipidsenkung: Gerade bei Hochrisikopatienten sinnvoll

Interview mit Frau Prof. Dr. med. Isabella Sudano, Universitäres Herzzentrum, Universitätsspital Zürich



Wie beurteilen Sie die Senkung der LDL-C-Zielwerte und welche Auswirkungen hat das auf die klinische Praxis (2, 3)?

Prof. Dr. med. Isabella Sudano: Ich finde die Senkung der Zielwerte gerade bei Patienten mit hohem oder sehr hohem Risiko sowie für Patienten in der Sekundärprävention sehr sinnvoll. Wir haben in der Sekundärprävention genügend Studiendaten, die zeigen, dass LDL-C-Konzentrationen bei diesen Patienten unter 1,4 mmol/L liegen sollen. In der Primärprävention ist die Datenlage nicht so gut, ausser natürlich bei den Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH). In der klinischen Praxis ist es schwierig, so niedrige Zielwerte zu erreichen. In vielen Fällen benötigen wir viel Überzeugungskraft, um den Patienten zu erklären, dass die Zielwerte, die wir vor zwei Jahren empfohlen haben, jetzt herabgesetzt worden sind. Zudem sind weitere Medikamente mit starker Wirksamkeit erforderlich, um diese neuen niedrigen Zielwerte zu erreichen.

Wann sollte idealerweise eine Behandlung mit Evolocumab initiiert werden?

Sudano: Die Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor wird bei Patienten, die bereits ein kardiovaskuläres oder ein atherosklerotisches Ereignis hatten, schon bei LDL-C-Konzentrationen von mehr als 2,6 mmol/L trotz maximal tolerierbarer Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib empfohlen. Bei der reinen Primärprävention, also auch bei Patienten mit FH, müssen die LDL-C-Konzentrationen bei 5,0 oder 4,5 mmol/L bei zusätzlich bestehenden Risikofaktoren liegen, damit sie als Kandidaten für die Therapie mit PCSK9-Inhibitoren infrage kommen. Diese Situation ist zwar nicht ideal, ist aber die Vergütungsrealität, wenn

es darum geht, wie die Behandlung in der Schweiz durchzuführen ist.

Wie schätzen Sie die am ESC-Kongress 2020 präsentierten Real-World-Daten der HEYMANS-Studie ein (1)? Widerspiegeln diese Ihre persönliche Erfahrung?

Sudano: Die HEYMANS-Studie bestätigt bisherige Erkenntnisse, nicht nur aus sogenannten Real-World-Studien, sondern auch aus den Zulassungsstudien. Mit PCSK9-Inhibitoren ist eine Senkung der LDL-C-Werte um 50, 60 und sogar um 70% möglich – und das bei sehr guter Verträglichkeit. Dabei kann unter Real-World-Bedingungen längst nicht immer bestätigt werden, was aus randomisierten, klinischen Studien bekannt ist. Bei manchen Medikamenten haben wir hier schon widersprüchliche Daten gesehen. Deshalb finde ich es überzeugend, dass im Fall von Evolocumab die Real-World-Daten die klinischen Daten widerspiegeln.

Welche Erfahrungen haben Sie hinsichtlich der Sicherheit mit einer Senkung der LDL-C-Konzentration unter den Zielwert gemacht?

Sudano: Ich habe bei einer LDL-C-Konzentration unter 1 mmol/L keine nachteiligen Folgen für die Patienten beobachtet, hier gibt es keine Unterschiede zu LDL-C-Konzentrationen von zirka 1,8 mmol/L. Meines Erachtens liegt das Problem eher bei Patienten oder bei Ärzten, die etwas verunsichert werden, wenn die LDL-C-Konzentrationen lediglich bei 0,3 oder 0,4 mmol/L liegen. Dabei sollte angemerkt werden, dass der Anteil der Patienten mit diesen sehr niedrigen LDL-C-Spiegeln sowohl in den Real-World-Studien als auch in den randomisierten Studien sehr gering ist.

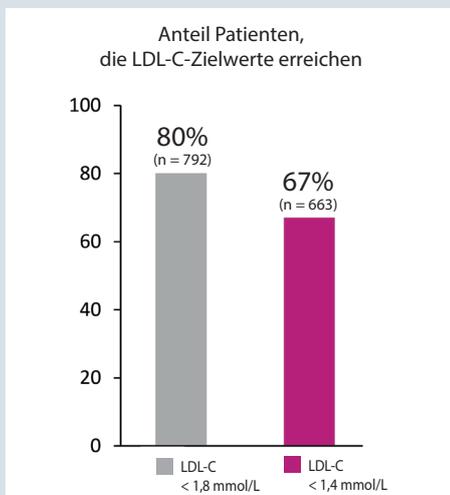


Abbildung 1: Erreichen der ESC-2019-LDL-C-Zielwerte. Adaptiert nach (1). Medianes Baseline-LDL-C vor Evolocumab: 3,98 mmol/L; Evolocumab in Kombination mit Lipidsenkern (n = 990)

von 3,98 mmol/L die niedrigen ESC 2019-LDL-C-Zielwerte von < 1,4 mmol/L mithilfe des PCSK9-Inhibitors Evolocumab zusammen mit Statinen und/oder Ezetimib erreichen. Patienten unter Evolocumab-Monotherapie gelingt dies etwas seltener. Diese Beobachtungen unterstützen den frühen Einsatz von Evolocumab in Kombination mit weiteren Lipidsenkern (1).

Text: Dr. Susanne Kammerer, Redaktion: Dr. med. Christine Mücke

Dieser Bericht wird inhaltlich verantwortet und finanziert von Amgen Switzerland AG, Rotkreuz.

Die Kurzfachinformation von Repatha® befindet sich auf Seite 19.

Quellen:

1. Ray KK et al.: Does Evolocumab use in Europe match 2019 ESC/EAS lipid guidelines? Results from the HEYMANS study. Abstrakt und Präsentation am Jahreskongress der European Society of Cardiology (ESC), 30. August 2020, virtuell. Abstrakt einsehbar unter <https://esc365.escardio.org>. Letzter Zugriff: 19.11.2020.
2. Mach F et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111-188.
3. 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). <https://www.agla.ch/de/empfehlungen>, letztmalig zugegriffen am 16.10.2020.
4. Allahyari A et al.: Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. Eur Heart J 2020; 41(40): 3900-3909.
5. Arzneimittelinformation Repatha®, siehe <https://www.swissmedinfo.ch>
6. Spezialitätenliste des Bundesamts für Gesundheit, <http://www.spezialitätenliste.ch>, letztmalig zugegriffen am 1.11.2019.