

Lipidmanagement gelöst? PCSK9i – ein nachhaltiger Ansatz in der Sekundärprävention

Satellitensymposium im Rahmen des 124. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin



MANNHEIM – Je höher das kardiovaskuläre Risiko ist, umso dringender ist eine starke und nachhaltige Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C). Hier kann die therapeutische Inhibition der Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9 (PCSK9) eine Chance eröffnen. Auf dem Symposium „**Lipidmanagement gelöst? PCSK9i – ein nachhaltiger Ansatz in der Sekundärprävention**“ im Rahmen des 124. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM 2018) diskutierten Experten **unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. Sigmund Silber (Kardiologischer Kassenarzt in München)** und Prof. Dr. med. Martin Merkel (Niedergelassener Arzt in Hamburg) „Wissenswertes und Umsetzungswertes“ im Lipidmanagement.

Prof. Silber verwies in seiner Einleitung auf den großen Stellenwert der Sekundärprävention und somit auf die Bedeutung des Symposiums. Kurz und prägnant erläuterte er zu Beginn das Anwendungsgebiet von Repatha®¹ und die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss zur Verordnungseinschränkung² und wies darauf hin, dass diese eingehalten werden muss („Das müssen wir machen.“). Prof. Silber schloss mit der CHMP Opinion³ als Ausblick auf eine mögliche Zulassungserweiterung für Repatha® („Kardiovaskuläres Risiko kann reduziert werden.“).

AMGEN[®]

Cardiovascular

Prof. Dr. med. Martin Merkel, Hamburg, verdeutlichte in seinem Vortrag „Wissenswertes: Welche Patienten profitieren?“ die großen Versorgungslücken im Lipidmanagement: In Deutschland sind kardiovaskuläre Erkrankungen noch immer die Hauptursache für Mortalität,⁴ jedes Jahr sterben 353.000 Menschen, alle 89 Sekunden stirbt ein Mensch.⁵ Die „Cholesterin-Lüge“ hat große Teile der Bevölkerung verunsichert, so Merkel. Dabei ist die Assoziation von LDL-C und kardiovaskulärem Risiko unumstritten: Jede Änderung des LDL-C um 30 mg/dl (0,7 mmol/l) hat eine Änderung des relativen Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen von 30 % zur Folge.⁶ LDL-C ist ein kausaler, aber modifizierbarer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.⁴ Dabei spielt es keine Rolle, ob niedrige LDL-C-Werte aufgrund von genetischen Mutationen (Prädisposition) oder durch pharmakologische Behandlung erreicht werden.⁷ „Jede LDL-C-Senkung senkt das kardiovaskuläre Risiko“, betonte Merkel.

Die europäischen Leitlinien zum Management der Dyslipidämien empfehlen bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko einen LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) oder eine Reduktion um mindestens 50 %⁸. Register-Daten zeigten ein hohes Risiko für kardiovaskulären Tod, erneuten Myokardinfarkt oder Schlaganfall für Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt. Dieses Risiko für ein Folgeereignis nahm mit der Zeit kontinuierlich zu und betrug 8,3 % im 2. Jahr und 15,1 % im 4. Jahr nach dem erlittenen Myokardinfarkt.^{9,10} „Bei diesen Patienten ist die LDL-C-Senkung eine entscheidende Maßnahme“, so Merkel. Statine, ggf. in Kombination mit Ezetimib, stoßen jedoch bei Hochrisiko-Patienten an ihre Grenzen. Trotz intensiver Statintherapie werden die Zielwerte oft nicht erreicht (**Abb. 1**).¹¹ „Es gibt einen klaren Bedarf an zusätzlichen Therapieoptionen“, so das Fazit von Merkel.

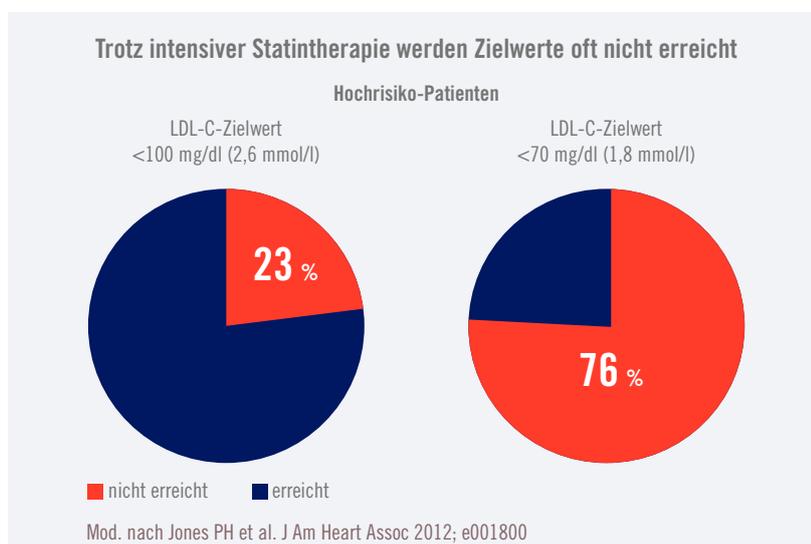


Abb. 1: LDL-C-Zielwerterreichung kardiovaskulärer Hochrisikopatienten. 23 % dieser Patienten erreichen den LDL-C-Zielwert <100 mg/dl nicht und 76 % der Patienten erreichen LDL-C-Zielwerte <70 mg/dl nicht.¹¹

PCSK9-Inhibition: Chancen für Hochrisiko-Patienten

Prof. Dr. med. Ingo Ahrens, Köln, gab in seinem Vortrag „Wissenswertes: Neue Daten aus Outcome-Trials“ ein Update zu der Evolocumab Outcomes-Studie FOURIER.^{*12} Die Studie schloss 27.564 kardiovaskuläre Hochrisiko-Patienten mit einem breiten Spektrum von atherosklerotischen Erkrankungen (Myokardinfarkt, nicht-hämorrhagischer Schlaganfall, symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)) und zusätzlichen Risikofaktoren ein. Mit Evolocumab wurde eine starke und nachhaltige LDL-C-Senkung (-59 % im Median) erreicht.¹² Das relative Risiko für den primären Endpunkt, zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisierung, wurde um 15% reduziert (Hazard Ratio [HR] 0,85; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,79 bis 0,92; $p < 0,001$).¹² Auch der klinisch härtere sekundäre Hauptendpunkt (zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) wurde mit einer relativen Risikoreduktion (RR) von 20 % erreicht (HR 0,80; 95 %-KI 0,73 bis 0,88, $p < 0,001$). Dabei ergaben sich Hinweise auf eine größere Risikoreduktion bei längerer Behandlungsdauer und längerem Follow-up (Jahr 1: RR 16 %, > Jahr 1: RR 25 %).¹² Das Risiko für ein Ereignis des sekundären Hauptendpunkts reduzierte sich signifikant, je niedriger der erreichte LDL-C-Wert war.¹³ Diese Assoziation war selbst in sehr niedrigen LDL-C-Bereichen (< 20 mg/dl) nachweisbar.¹³

In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse wurden die Daten von 22.351 Patienten aus der FOURIER-Studie mit einem Myokardinfarkt als Indexereignis untersucht.¹⁴ Diese Patienten wurden u. a. nach dem Zeitpunkt ihres letzten erlittenen Myokardinfarkts (innerhalb der letzten zwei Jahre oder länger zurückliegend) charakterisiert. Bei Patienten mit einem vorangegangenen Myokardinfarkt innerhalb der letzten zwei Jahre entsprach die Risikoreduktion

kardiovaskulärer Ereignisse 24 % (HR 0,76; 95 %-KI 0,64–0,89; $p < 0,001$), verglichen mit einer Reduktion um 13 % bei Patienten, deren Myokardinfarkt zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits länger als zwei Jahre zurücklag (HR 0,87; 95 %-KI 0,76–0,99; $p = 0,04$) (Abb. 2).¹⁴

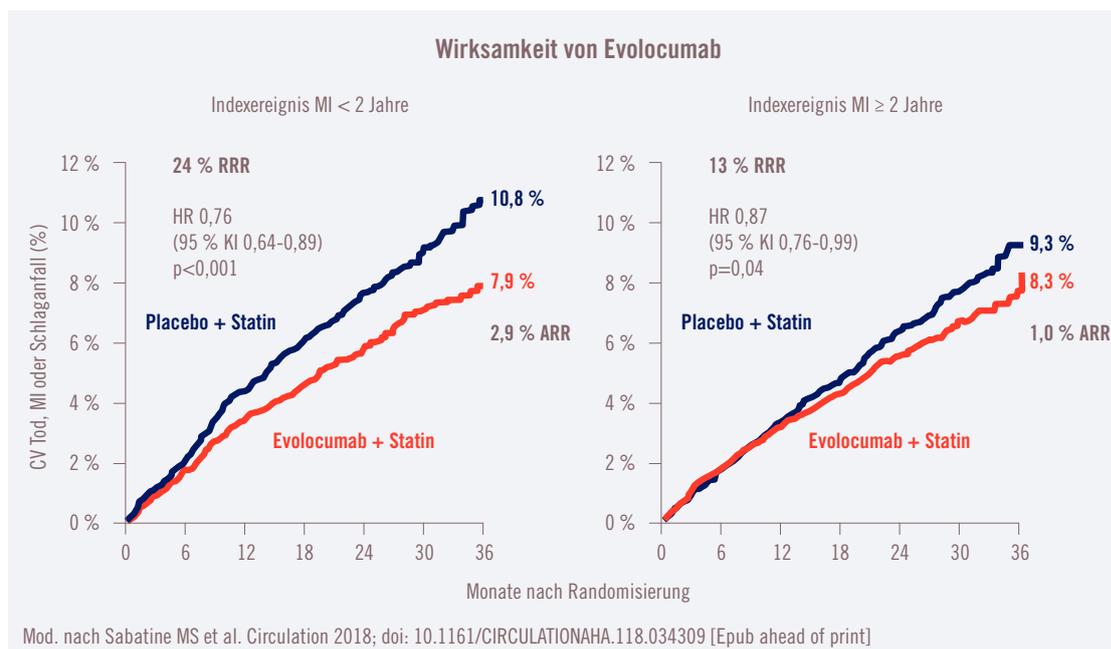


Abb.2: Kumulative Inzidenz des sekundären Hauptendpunkts der Evolocumab Outcomes-Studie FOURIER nach der Zeit des qualifizierenden MI (< und ≥ 2 Jahre). Mit höherem Grundrisiko - durch zeitliche Nähe des Indexereignisses (< 2 Jahre) - ist eine größere relative und absolute Risikoreduktion (RRR und ARR) assoziiert.¹⁴

Bei weiteren untersuchten Hochrisiko-Patientengruppen der Evolocumab Outcome-Studie FOURIER, wie Patienten mit Schlaganfall in der Anamnese, Patienten mit pAVK oder Diabetes mellitus, zeigte sich eine konsistente relative Risikoreduktion bei den mit Evolocumab behandelten Patienten.¹⁵⁻¹⁷

Die Inzidenz von neurokognitiven Ereignissen, Katarakten und neu auftretendem Diabetes mellitus waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.¹² Selbst bei Patienten mit sehr niedrigen erreichten LDL-C-Werten wurden keine zusätzlichen Sicherheitssignale beobachtet.¹⁸

Eine zweite Outcomes-Studie (ODYSSEY-Outcomes) mit einem PCSK9-Hemmer, in der Patienten mit maximal ein Jahr zurückliegendem akutem Koronarsyndrom (ACS) untersucht wurden, hat die klinische Evidenz für die Klasse der PCSK9-Inhibitoren gefestigt.¹⁹ „Basierend auf den Daten von 2 Outcomes-Studien mit insgesamt 46.000 Patienten liegt jetzt eine umfangreiche Evidenz zum klinischen Nutzen der PCSK9-Inhibitoren bei einem breiten Spektrum von Hochrisiko-Patienten vor“, betonte Ahrens. Sein Fazit: „PCSK9-Inhibitoren bieten eine optimierte Lipidtherapie für kardiovaskuläre Hochrisiko-Patienten mit unzureichender LDL-C-Senkung trotz maximierter Standardtherapie.“

Das Bewusstsein für die LDL-C-Senkung weiter schärfen

Unter dem Leitthema „**Umsetzungswertes: Eine interdisziplinäre Panel Diskussion**“ diskutierten Experten und Auditorium im Anschluss die Bedeutung der Möglichkeit der PCSK9-Inhibition für den Versorgungsalltag. „Wir stoßen in neue Sphären hinsichtlich der Tiefe der LDL-C-Senkung vor“, betonte Prof. Dr. med. Johannes Ruef, Frankfurt am Main. Er erinnerte daran, dass in beiden PCSK9-Hemmer-Outcomes-Studien sehr niedrige LDL-C-Werte (< 30 mg/dl) erreicht wurden und die Studienteilnehmer auch in den sehr niedrigen Bereichen von einer Reduktion der kardiovaskulären Endpunkte profitierten – bei gleichbleibend guter Verträglichkeit.^{12,19} „Im Versorgungsalltag müssen wir uns auf die Sekundärprävention fokussieren, d. h. Patienten mit nachgewiesener Atherosklerose identifizieren und ihr LDL-C ausreichend senken“, so Ruef. „Je höher der Ausgangs-LDL-C-Wert ist, desto mehr werden Patienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung oder mit mehreren als auch kürzlich erlittenen kardiovaskulären Ereignissen von einer PCSK9-Hemmer-Therapie profitieren.“ Der Angiologe betonte u.a. die große Bedeutung der LDL-C-Senkung für Patienten mit pAVK. Dies sei besonders bedeutsam, da für pAVK-Patienten nicht viele therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung stehen. In der FOURIER-Studie wurde erstmals gezeigt, dass durch die LDL-C-Senkung mit Evolocumab auch „Endpunkte der Gliedmaßen“ (Major Adverse Limb Events) wie Amputation oder Revaskularisierung reduziert werden konnten.¹² „Dies setzt die Kenntnis und das Erreichen des Zielwertes von 70 mg/dl bei diesen Patienten voraus“, so Ruef.

Vom Auditorium wurden Bedenken gegenüber sehr niedrigen LDL-C-Werten im Hinblick auf die Neurokognition geäußert. Hier gaben die Experten einstimmig Entwarnung. Ruef erinnerte daran, dass Patienten mit einer PCSK9 „loss of function“-Mutation über die gesamte Lebensspanne sehr niedrige LDL-C-Werte aufweisen, ohne dass sich dies negative auf neurologische bzw. neurokognitive Funktionen auswirken würde. „Nach aktueller Datenlage gibt es keine Hinweise, dass niedriges LDL-C neurologisch schädlich ist“, so Ruef. Auch die Frage nach Numbers-needed-to-treat (NNT) und der absoluten Risikoreduktion (ARR) in den PCSK9 Outcome-Studien wurde von den Experten einstimmig beantwortet. Sie wiesen darauf hin, dass die erzielten ARRs und NNTs in den präsentierten Studienpopulationen beeindruckend seien. Prof. Silber verwies auf die signifikanten Endpunkte der Studie, die trotz des niedrigen Ausgangs-LDL-C von 92 mg/dl erreicht wurden und schloss daraus, dass die erreichbaren Effekte auf kardiovaskuläre Ereignisse in der Praxis viel höher wären. Prof. Merkel verwies auf das Update des Consensus Papers,²⁰ in dem eine progressive Erkrankung und LDL-C Zielwerte eindeutige Empfehlungen darstellen. Ein niedergelassener Arzt aus dem Publikum rief dazu auf, diese neuen Therapien anzunehmen und anzuwenden. Prof. Ruef beantwortete die Frage nach der Wirksamkeit von Evolocumab auf die Reduktion der Lp(a)-Werte; bei Patienten mit erhöhten Lp(a)-Werten kann ein PCSK9i zu einer Senkung führen, diese sind jedoch nicht zur Lp(a)-Reduktion zugelassen.

Wie Ahrens betonte, wurde durch die Daten zu den PCSK9-Inhibitoren bei den Kardiologen erneut das Bewusstsein für die Bedeutung der LDL-C-Senkung geschärft. Nun ist es an der Zeit, diese auch einzusetzen. „Wichtig ist, die Patienten zu identifizieren, die ein hohes Risiko haben, und mit dem betreuenden niedergelassenen Arzt im Gespräch zu bleiben“, so Ahrens.

Das abschließende Statement von Merkel zur LDL-C-Senkung: „The lower the better. Wir haben tolle Medikamente, wir müssen sie nur einsetzen.“

Literatur:

1. Fachinformation Repatha®, Stand: Februar 2017
2. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2600/2016-06-02_AM-RL-III_Evolocumab.pdf
3. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003766/WC500246329.pdf
4. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet No. 317 Updated January 2015
5. Nichols M et al. European CVD Statistics 2012
6. Grundy SM et al. Circulation 2004; 110: 227–39
7. Ference BA et al. JACC 2015; 65: 1552–61
8. Catapano AL et al. Eur Heart J 2016; 37: 2999–3058
9. Abtan J et al. Clin Cardiol 2016; 39: 670–7
10. Steg PG et al. JAMA 2007; 297: 1197–206
11. Jones PH et al. J Am Heart Assoc 2012; 1: e001800
12. Sabatine MS et al. N Engl J Med 2017; 376: 1713–22
13. Giugliano RP et al. Lancet 2017; 390: 1962–71
14. Sabatine MS et al. Circulation 2018; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309 [Epub ahead of print]
15. Pedersen et al. ESC 2017 – Oral Presentation
16. Bonaca M et al. Circulation 2018; 137: 338–50
17. Sabatine MS et al. Lancet Diab Endocrinol 2017; 5: 941–50
18. Giugliano RP et al. Lancet 2017; 390: 1962–71
19. Steg PG et al. Late Breaking Clinical Trials, ACC.18, Orlando, FL (USA), 9. März 2018
20. Landmesser U et al. Eur Heart J 2017; 38: 2245–55

*FOURIER: Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk

Quelle: Symposium „Lipidmanagement gelöst? PCSK9i – ein nachhaltiger Ansatz in der Sekundärprävention“, im Rahmen des DGIM 2018, Mannheim, 16. April 2018 (Veranstalter: AMGEN)

Für Anfragen zu den Produkten von AMGEN erreichen Sie unsere MedInfo-Hotline
Mo - Fr 8 - 18 Uhr unter 0800 - 264 36 44 oder auf medinfo.amgen.de

Auf fachkreise.amgen.de finden Sie eine Vielzahl wissenschaftlicher Produktinformationen für medizinische Fachkreise. Aktuelle Fachinformationen zu unseren Produkten erhalten Sie im Bereich Arzneimittelinformationen (<https://fachkreise.amgen.de/Service/Arzneimittelinformationen/index.html>).

AMGEN[®]

Cardiovascular