

Inhalt

1. A&W-Indikations-Assistance
2. A&W-Kasuistik
3. A&W-Regressprophylaxe
4. A&W-Studien-Index
5. A&W-Interview

Evolocumab

Effektives Lipidmanagement

Erhöhte LDL-C-Werte sind ein zentraler Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen - doch viele Patienten* erreichen ihre Zielwerte nicht. Eine frühzeitige Identifikation von Hochrisikopatienten, die Behandlung mit modernen und potenten Lipidsenkern sowie eine lückenlose Dokumentation sind entscheidend, um optimale Behandlungsergebnisse zu erzielen und Regresse zu vermeiden.

1. Indikations-Assistance

In Deutschland stellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) die häufigste Todesursache dar und liegen noch vor Tumorerkrankungen.⁽¹⁾ Im Jahr 2023 gingen 348.312 Todesfälle auf CVD zurück.⁽¹⁾ Eine der führenden Ursachen für Atherosklerose sowie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität stellen nachweislich erhöhte Serumkonzentrationen von Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) dar.⁽²⁾ Gleichzeitig besteht eine klare Evidenz, dass niedrige LDL-C-Spiegel zu einer Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse führen.⁽²⁾ So bewirkte bereits eine Statin-bedingte Senkung der LDL-C-Konzentration um 1mmol/l bzw. 38 mg/dl eine Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse um rund 20 Prozent und somit auch eine Verringerung der Gesamtmortalität um etwa zehn Prozent über fünf Jahre.⁽³⁾ Vor diesem Hintergrund haben die europäischen Leitlinien zum Management von Dyslipidämien risikoorientierte LDL-C-Zielbereiche (es gibt keine kritische Untergrenze) definiert.⁽⁴⁾ In Abhängigkeit vom individuellen kardiovaskulären Risiko bestimmt sich somit die Intensität der Therapie. Dabei gilt:

Bei Hochrisikopatienten sollte das LDL-C konsequent so früh und stark wie möglich gesenkt werden.⁽⁴⁾ So empfehlen die Leitlinien für Hochrisikopatienten eine starke Reduktion des LDL-C-Wertes um mindestens 50 Prozent gegenüber dem Ausgangswert sowie einen Zielwert von 55 mg/dl (1,4 mmol/l). Dafür sollten zusätzlich zur maximal verträglichen Statintherapie bei Bedarf noch weitere Lipidsenker kombiniert werden.⁽⁴⁾ Dass diese Empfehlung in der Versorgungsrealität nur unzureichend umgesetzt wird, belegen die Real-World-Daten der DA VINCI-Studie. Demnach erreichen viele Patienten ihre LDL-C-Zielwerte nicht, wenn lediglich Monotherapien, etwa hochdosierte Statine, eingesetzt werden. Im Vergleich dazu erzielte eine Kombinationstherapie - beispielsweise aus Statinen plus PCSK9-Antikörper - eine deutlich stärkere LDL-C-Senkung.⁽⁵⁾

(1) Statistisches Bundesamt https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#_kjqah8qpk (letzter Aufruf: 25.03.2025) (2) Ference BA et al. Eur Heart J 2017;38(32):2459-2472 (3) Baigent C et al. Lancet 2005;366(9493):1267-1278. (4) Mach F et al. Eur Heart J 2020;41(1):111-188 (5) Gouni-Berthold I et al. Atheroscler Plus 2022;50:10-16

2. A&W-Kasuistik (fiktiv)

Anamnese

Der 70-jährige Klaus H. hat seit mehreren Jahren Diabetes und Bluthochdruck. Beide Erkrankungen sind gut eingestellt. Bei einer Kontrolle vor zwei Jahren wurde erhöhtes LDL-C (183 mg/dl; 4,69 mmol/l) festgestellt. Es wird eine nicht-familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert und eine Behandlung mit Simvastatin (20 mg). eingeleitet. Als Klaus H. wegen eines Myokardinfarkts stationär aufgenommen wird, zeigt das Lipidprofil erhöhte Werte: LDL-C: 137 mg/dl (3,51 mmol/l). Noch im Krankenhaus bekommt er den Hinweis auf eine Lebensstilmodifikation. Die Therapie wird intensiviert: Rosuvastatin 20 mg.

Kontrolle und Therapie (3 Monate nach Indexereignis)

Die Kontrolle beim Hausarzt ergibt LDL-C: 119 mg/dl (3,05 mmol/l). Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation werden vom Patienten umgesetzt. Zusätzliche Gabe von 10 mg Ezetimib.

Nach weiteren 3 Monaten

LDL-C: 98 mg/dl (2,51 mmol/l). Modifikation der Therapie auf 40 mg Rosuvastatin + 10 mg Ezetimib.

Nach weiteren 3 Monaten

LDL-C: 77 mg/dl (1,97 mmol/l). Zugabe v. Bempedoinsäure (BA).

Nach weiteren 3 Monaten

LDL-C: 62 mg/dl (1,59 mmol/l). Der Hausarzt überweist an den Kardiologen. Dieser setzt BA ab und verschreibt Evolocumab.

Nach weiteren 4 Wochen

LDL-C: 32 mg/dl (0,82 mmol/l). Der Patient erreicht seinen LDL-C-Zielwert von <55 mg/dl und mindestens 50 Prozent Reduktion vom Ausgangswert. Er trägt die Therapie gut. Der Hausarzt übernimmt die Folgeverordnung von Evolocumab.

3. Regressprophylaxe

Welche Voraussetzungen müssen erfüllt sein?⁽¹⁾

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat festgelegt, dass Evolocumab (Repatha®) bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie erstattungsfähig ist, sofern die medikamentösen und diätetischen Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft wurden. Evolocumab kann ebenfalls zu Lasten der GKV verordnet werden, wenn eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie, eine nicht-familiäre Hypercholesterinämie oder eine gemischte Dyslipidämie mit therapierefraktären Verläufen vorliegen - vorausgesetzt, es konnte grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von zwölf Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden. Zudem muss eine gesicherte vaskuläre Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) vorliegen und zweifelsfrei durch klinische sowie bildgebende Befundung belegt sein. Daneben müssen regelhaft weitere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) vorliegen. Bei Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie muss das Gesamtrisiko der familiären Belastung berücksichtigt werden. In begründeten Fällen kann Evolocumab bereits früher auf Kosten der GKV eingesetzt werden. Zum Beispiel dann, wenn aufgrund der individuellen Risikokonstellation des Patienten klar ist, dass

die geforderten maximalen diätetischen als auch medikamentösen Maßnahmen nicht ausreichen werden, um ihn zeitnah vor einem kardiovaskulären Ereignis zu schützen. Hier gilt der Effektivitätsgrundsatz. Sind die genannten Kriterien vollständig erfüllt, ist der Einsatz eines PCSK9-Antikörpers als wirtschaftlich zu betrachten. Für Evolocumab bestehen Rabattverträge für mehr als 75 Prozent der GKV-Versicherten in Deutschland sowie eine Kooperation mit privaten Krankenversicherern, die etwa die Hälfte der Privatversicherten in Deutschland abdeckt.

Wer darf verordnen?⁽¹⁾

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Evolocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Nephrologie, Endokrinologie und Diabetologie oder Angiologie erfolgen.⁽²⁾ Folgeverordnungen können auch im hausärztlichen Bereich erfolgen.⁽¹⁾ Damit die Therapie durch den fachärztlich tätigen Internisten ohne Zeitverlust initiiert werden kann, ist eine nachvollziehbare Dokumentation der bisherigen Behandlungsschritte und -ergebnisse durch den Hausarzt essenziell. Um das Risiko für Regresse zu minimieren, benötigt dieser für die Weiterverordnung ebenfalls eine vollständige Dokumentation des erstverordnenden Kollegen. Dokumentationshilfen stehen unter www.repatha.de kostenlos zum Download bereit.

⁽¹⁾ https://www.g-ba.de/downloads/83-691-989/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2025-02-12.pdf (letzter Zugriff 25.03.25) ⁽²⁾ https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4346/2017-04-20_AM-RL-III_Evolocumab_TrG.pdf (letzter Zugriff 25.03.25)

4. Studien-Index

FOURIER-Studie⁽¹⁾

(Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9-Inhibition in Subjects with Elevated Risk)

In die internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie wurden 27.564 Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall) eingeschlossen.

Die Teilnehmer erhielten eine optimierte Statintherapie kombiniert entweder mit Evolocumab (140 mg alle zwei Wochen bzw. 420 mg monatlich) oder mit Placebo. Die Beobachtungsdauer betrug im Median 2,2 Jahre.

Unter Evolocumab konnte eine statistisch signifikante Senkung des LDL-C-Spiegels um 59 Prozent (Senkung des Medianwerts von 92 auf 30 mg/dl) erzielt werden. 42 Prozent der Patienten erreichten LDL-C-Werte ≤ 25 mg/dl. Damit reduzierte sich auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant: Für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall konnte eine relative Risikosenkung von 20 Prozent erreicht werden, wobei das Ausmaß der relativen Risikoreduktion für tödlichen oder nicht-tödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall mit zunehmender Studiendauer auf bis zu 33 Prozent stieg. Evolocumab wurde gut vertragen und wies ein Verträglichkeitsprofil vergleichbar mit dem von Placebo auf.

⁽¹⁾ Sabatine MS et al. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-1722

FOURIER-OLE-Studie^{(2)#}

(Open-Label Extension der FOURIER-Studie)

Im Anschluss an die randomisierte, kontrollierte Phase der FOURIER-Studie erhielten zusätzlich zu den Patienten, die bereits in der Ausgangsstudie mit Evolocumab behandelt worden waren, auch die Patienten aus der Placebogruppe eine Open-Label-Behandlung mit Evolocumab. Insgesamt waren 6.635 Patienten eingeschlossen. Über eine weitere maximale Nachbeobachtungszeit von 5,5 Jahren wurden Wirksamkeit und Sicherheitsdaten in beiden Patientengruppen miteinander verglichen. Fast zwei Drittel (63,2 %) erreichten einen LDL-C-Wert von < 40 mg/dl. Es zeigte sich, dass Patienten, die von Beginn an Evolocumab erhielten, eine signifikant stärkere Risikoreduktion für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) hatten, als jene, die später mit Evolocumab begannen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen und intensiven LDL-C-Senkung bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten, um den klinischen Nutzen der Therapie zu maximieren.

⁽²⁾ O'Donoghue ML et al. Circulation 2022;146(15):1109-1119

#Limitationen der FOURIER-OLE bestehen u. a. in folgenden Punkten: Alle Patienten in der OLE-Phase wurden mit Evolocumab behandelt; in diesem Zeitraum gab es keinen Placebo-Arm; kardiovaskuläre Endpunkte wurden für die aktuelle Analyse präspezifiziert, aber als explorativ betrachtet; p-Werte sind nominal und nicht adjustiert für Multiplizität. Primärer Endpunkt der FOURIER-OLE: Inzidenzrate für unerwünschte behandlungsbezogene Ereignisse. Sekundäre Endpunkte: Prozentuale Änderung des LDL-Cholesterins zur FOURIER-Baseline und das Erreichen eines LDL-Cholesterins < 40 mg/dl bei jeder Visite.

5. A&W-Interview



Foto: EUJFH

Lipidmanagement in der hausärztlichen Praxis

Stufenweise eskalieren, sauber dokumentieren

Prof. Wolfgang C. G. von Meißner aus Baiersbronn ist Facharzt für Anästhesiologie und Allgemeinmedizin und berichtet im Interview, worauf es bei der Behandlung mit PCSK9-Inhibitoren ankommt.

? Bei welchem Anlass werden erhöhte Blutfettwerte zumeist festgestellt - im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen oder Check-ups oder nach einem kardiovaskulären Ereignis?

Ein Problem ist, dass erhöhte Blutfettwerte nicht wehtun. Die Patienten kommen also in der Regel nicht gezielt in die Praxis, um sie untersuchen zu lassen - außer sie sind familiär vorbelastet. Erhöhte Blutfettwerte fallen deshalb meistens im Rahmen eines Check-ups auf. Es gibt aber leider auch Patienten, die nach einem kardiovaskulären Ereignis aus dem Krankenhaus in die Praxis kommen und bis dato noch keinen Cholesterinwert in der Akte vermerkt haben. Das kommt aber zum Glück nur sehr selten vor.

? Was sind die nächsten Schritte, die Sie veranlassen oder selbst durchführen, wenn Sie bei einem Patienten erhöhte LDL-C-Werte feststellen?

Ich halte mich an das Schema der Lipid-Akademie Baden-Württemberg. Sie können es auf der Website des Bundesverbands niedergelassener Kardiologen (www.bnk.de) abrufen. Kurz zusammengefasst sollte nach der Anamnese die Labordiagnostik erfolgen. So kann das individuelle kardiovaskuläre Gesamtrisiko ermittelt und daraus die jeweilige Interventionsstrategie festgelegt werden.

? Um den individuellen LDL-C-Zielbereich zu erreichen, kann der Einsatz eines PCSK9-Antikörpers notwendig sein. Bei welchen Patienten ist das so?

Es gibt ein Stufen-Schema, nachdem die Cholesterineinstellung zu erfolgen hat. Wenn Sie primärpräventiv an die Sache rangehen, können Sie sich Zeit lassen, bis Sie auf den Zielwert kommen. Ein Hoch- oder Höchstisrikopatient in der Sekundärprävention muss aber schnell in den Zielbereich. Da beginnen wir mit einem hochwirksamen Statin, zum Beispiel Atorvastatin oder Rosuvastatin. Wenn wir nicht in den Zielbereich kommen, kommt Ezetimib dazu. In einem weiteren Schritt eskalieren wir mit Bempedoinsäure. Sind wir dann immer noch nicht im Zielbereich, kommt ein PCSK9-Antikörper infrage. Den kann und darf ich aber nicht initial verordnen.

* Info: Gendergerechte Sprache: Dieser Text schließt prinzipiell alle Geschlechter mit ein.

? Die Therapie mit einem PCSK9-Antikörper darf nur von bestimmten Facharztgruppen (z. B. Kardiologie, Nephrologie, Endokrinologie) eingeleitet werden. Wie läuft die interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Betreuung der Patienten ab?

Ich achte darauf, dass aus meiner Dokumentation klar hervorgeht, dass ich über einen Zeitraum von zwölf Monaten stufenweise alles, was hausärztlich möglich ist, probiert habe, um den Patienten in den Zielbereich zu bekommen. Auch Unverträglichkeiten werden dokumentiert. Das Ganze gebe ich zusammen mit der Überweisung oder in einem Anhang dem Patienten mit, damit der Facharzt nicht nochmal von vorn anfangen muss. In der Regel erfolgt so problemlos die Erstverordnung eines PCSK9-Antikörpers.

? Wie gehen Sie bei der Weiterverordnung vor?

Zunächst einmal besprechen ich oder unsere Physician Assistants mit dem Patienten noch einmal die genaue Anwendung des Arzneimittels und beantworten offene Fragen. Außerdem prüfe ich vor der Weiterverordnung die Patientenakte, ob auch wirklich alles seine Ordnung hat und beispielsweise alle Diagnosen richtig verschlüsselt sind. Da der erstverordnende Facharzt für die Therapieüberwachung weiterhin mit zuständig ist, bleibe ich in engem Kontakt zu ihm und leite beispielsweise Laborbefunde weiter. Auch das wird natürlich dokumentiert. Wenn alles sauber verschriftlicht ist - auch die Erstverordnung durch den Facharzt - muss man keine Angst bei der Weiterverordnung haben.

? Haben Sie spezielle Empfehlungen aus der Versorgungspraxis für Ihre Kollegen?

Auf einen Facharzttermin müssen Patienten oft lange warten. Stellen Sie frühzeitig eine Überweisung aus, damit der Patient nach Ablauf der zwölf Monate auch umgehend seinen PCSK9-Antikörper bekommt und geschützt werden kann. Und fragen Sie den Patienten vor der Weiterverordnung, ob er das vom fachärztlich tätigen Internisten aufgeschriebene Arzneimittel auch wirklich abgeholt hat - nicht, dass Sie ungewollt zum Erstverordner werden.

DEU-145-0325-80006

Mit freundlicher Unterstützung von Amgen