

# LEHRE & PRAXIS

EINE ERFOLGSGESCHICHTE

## Monoklonale Antikörper gegen PCSK9

Eine Sonderpublikation von

 Deutscher  
Ärzteverlag

Im Auftrag von

**AMGEN**<sup>®</sup>

## INHALTSVERZEICHNIS

Editorial .....	3
Bedeutung von LDL-Cholesterin und aktuelle Versorgungssituation .....	4
Zielwert-orientiertes Lipidmanagement .....	6
PCSK9-Antikörper: Von „Bench to Bedside“ in Rekordzeit .....	7
PROFICIO: Breit angelegtes Studienprogramm .....	8
Robuste Evidenz aus Outcome-Studien .....	9
Belegte Langzeitverträglichkeit .....	11
Klinischer Einsatz .....	11
Literatur .....	14
Abkürzungsverzeichnis .....	14

ENTWURF

## IMPRESSUM

**LEHRE & PRAXIS**  
Heft 2, 9. Jahrgang, 6/2023  
ISSN 2199-3564

**Herausgeber**  
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs

**Autorin**  
Dr. med. Kirsten Westphal

**Verlag**  
Deutscher Ärzteverlag GmbH  
Dieselstraße 2, 50859 Köln  
Geschäftsführung: Jürgen Führer, Patric Tongbhoyai  
Telefon 02234 7011-0 (Zentrale)

**Druckerei:**  
L.N. Schaffrath GmbH & Co. KG DruckMedien,  
Marktweg 42, 47608 Geldern

Diese Sonderpublikation erscheint im Auftrag und inhaltlichen Verantwortungsbereich der Amgen GmbH, Riesstraße 24, 80992 München.

Der Verlag kann für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen keine Gewähr übernehmen. Durch sorgfältige Prüfung der Fachinformationen der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten, ist jeder Benutzer angehalten, festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten ist eine solche Prüfung besonders wichtig. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Diese Sonderpublikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs des Deutschen Ärzteverlages.

## EDITORIAL

„Himmelhoch jauchzend, zu Tode betrübt“ – diesen labilen bis bipolaren Gemütszustand, den Goethe 1788 im dem Gedicht *Klärchens Lied* im Trauerspiel „Egmont“ beschreibt, kann den Betrachter in zugespitzter Form beim Blick auf die letzten 2 Jahrzehnte der Medikamentenklasse der PCSK9-Hemmer beschleichen, deren noch kurze, aber fulminante Historie in der vorliegenden Ausgabe der „Lehre & Praxis“ beschrieben wird. Ausgangspunkt einer der größten Erfolgsgeschichten der pharmazeutischen Forschung war eine klinische Beobachtung: Catherine Boileau, Marianne Abifadel und ihre Arbeitsgruppe betreuten eine Familie mit Hypercholesterinämie und klarem autosomal-dominantem Erbgang, ohne dass eine Mutation im LDL-Rezeptor oder ApoB vorlag [1]. Die klinische Frage der Kolleginnen nach der Ätiologie der Erkrankung ihrer Patient:innen führte zu ihrer Entdeckung, dass PCSK9 – ein Protein, welches bis dato lediglich in Zusammenhang mit neuronaler Apoptose beschrieben war – einen wichtigen Regulator des LDL-Rezeptors darstellt. Basierend u.a. auf sehr vielversprechenden genetischen und mechanistischen Daten kam es dann zu einer rasanten Entwicklung und klinischen Prüfung von therapeutisch wirksamen PCSK9-Antikörpern. Dabei stellten im Rahmen dieser bedside-bench-bedside-Entwicklung die komplimentären Studienergebnisse mehrerer pharmazeutischer Unternehmen eine entscheidende Voraussetzung für den frühen klinischen Einsatz dar.

Im Ergebnis steht – „Himmelhoch jauchzend“ – mit den vollhumanen PCSK9-Antikörpern eine Substanzklasse zur Verfügung, die bei Verträglichkeit auf Placebo-Niveau, ohne relevante unerwünschte Effekte und ohne Wirksamkeitsverlust das LDL-Cholesterin zusätzlich zu allen bekannten oralen Therapien im Median um ca. 50–60 % senkt. Unsere Extrapolationen zeigen, dass eine solche 50 % LDL-C-Senkung bei Beginn im jungen Lebensalter das Potenzial hätte, 60–90 % aller atherosklerotischen Ereignisse zu verhindern [2].

Warum „zu Tode betrübt“? In Deutschland wie weltweit wird nur ein winziger Bruchteil derjenigen Patient:innen mit PCSK9-Hemmern behandelt, die eigentlich substanziiell von der Therapie profitieren könnten. Auch wenn manche Gründe auf der Hand liegen und die Therapiekosten trotz der Preisabschläge noch sehr hoch sind, bleibt sehr selbstkritisch festzustellen, dass unser Gesundheitssystem im weiteren Sinne, d.h., dass die Vorgaben in unserem Gesundheitssystem, die Verordnung erschweren. Der Blick auf andere Länder lässt hoffen, dass mit etwas Phantasie und vor allem mit Offenheit für neue Wege auch mit den verfügbaren Ressourcen wesentlich mehr Patient:innen behandelt werden könnten.

Trotz dieser Herausforderungen bleibt die Euphorie für PCSK9 als Therapieziel ungebrochen. Neben den bereits verfügbaren Strategien wie den monoklonalen Antikörpern gegen PCSK9 und siRNA-Medikamenten sind aktuell verschiedenste weitere PCSK9-hemmende Strategien in klinischer Entwicklung, die von oralen Wirkstoffen bis hin zu Konzepten einer PCSK9-Gentherapie reichen.

Mit kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs



Prof. Dr. med. Ulrich Laufs  
Klinikdirektor, Facharzt für  
Innere Medizin, Kardiologie,  
Angiologie und Internistische  
Intensivmedizin, Klinik und  
Poliklinik für Kardiologie,  
Universitätsklinikum Leipzig

© Stefan Straube/UKL

## EINE ERFOLGSGESCHICHTE

# Monoklonale Antikörper gegen PCSK9

Ulrich Laufs

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in Deutschland die häufigste Todesursache nicht nur bei Männern, sondern auch bei Frauen [3]. Die Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) ist die tragende Säule der kardiovaskulären Prävention. Heute stehen wirksame Optionen zur Behandlung der Hypercholesterinämie zur Verfügung. Die therapeutische Inhibition der Proprotein-konvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9 (PCSK9) kann dazu beitragen, die in den Leitlinien empfohlenen Zielwerte für LDL-C zu erreichen.

**MERKE**

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in Deutschland die häufigste Todesursache bei Männern und bei Frauen [3]. Mit SCORE kann bei asymptomatischen Patient:innen das 10-Jahres-Risiko abgeschätzt werden [4, 5]. Bei klinisch manifesten atherosklerotischen Erkrankungen besteht definitionsgemäß ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko [4].

## Bedeutung von LDL-C und aktuelle Versorgungssituation

In Deutschland ist etwa ein Drittel aller Todesfälle auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen [3]. Die Wahrscheinlichkeit, dass kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) auftreten, steigt bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren. Das Lebenszeitrisiko wird entscheidend durch die Risikofaktoren Dyslipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus und Rauchen bestimmt [4].

Da häufig verschiedene Risikofaktoren gleichzeitig vorliegen, wird eine systematische Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos empfohlen. SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), ein von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) entwickeltes System, erlaubt bei asymptomatischen Patient:innen eine Abschätzung des 10-Jahres-Risikos anhand der Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Raucher/Nichtraucher, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin [4, 5]. Diejenigen, bei denen bereits eine atherosklerotische Erkrankung nachgewiesen wurde, haben definitionsgemäß immer ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko (Tab. 1) [4]. Für diese Patient:innen ist die konsequente und frühzeitige Kontrolle des LDL-Cholesterins (Low Density Lipoprotein

Cholesterol, LDL-C) besonders wichtig, um das Risiko eines Ereignisses zu senken, denn LDL-C ist der treibende Risikofaktor für die Entwicklung und Progression der Atherosklerose [6, 7].

Patient:innen mit hohem Risiko müssen frühzeitig identifiziert werden, da sie besonders gefährdet sind, dass ein atherosklerotisches Ereignis wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall auftritt [4]. Der kausale Zusammenhang zwischen LDL-C und Atherosklerose wurde in genetischen, epidemiologischen und randomisierten kontrollierten Interventionsstudien zweifelsfrei belegt [8]. Der renommierte US-amerikanische Kardiologe und Lipidforscher Prof. Eugene Braunwald geht noch einen Schritt weiter und postuliert: „Ohne LDL-C keine Atherosklerose“ [9].

LDL-C ist sowohl notwendig als auch alleine ausreichend für das kardiovaskuläre Kontinuum von endothelialer Dysfunktion über Fatty streaks, Plaquentstehung und -ruptur bis hin zur manifesten Atherosklerose und zum kardiovaskulären Tod [6, 7].

Ausschlaggebend für das kardiovaskuläre Risiko ist neben der Höhe des LDL-C-Spiegels auch dessen Expositionsdauer, denn die Entstehung von atherosklerotischen Gefäßläsionen ist ein langfristiger, über viele Jahre hinweg verlaufender Prozess. Die atherogenen Wirkungen von LDL-C akkumulieren über die Zeit,

**MERKE**

LDL-C ist ein kausaler Risikofaktor für die Entstehung und Progression der Atherosklerose [8]. LDL-C ist sowohl notwendig als auch alleine ausreichend für die Entwicklung der Atherosklerose [6, 7]. Die Wirkungen von LDL-C akkumulieren über die Zeit [10, 11].

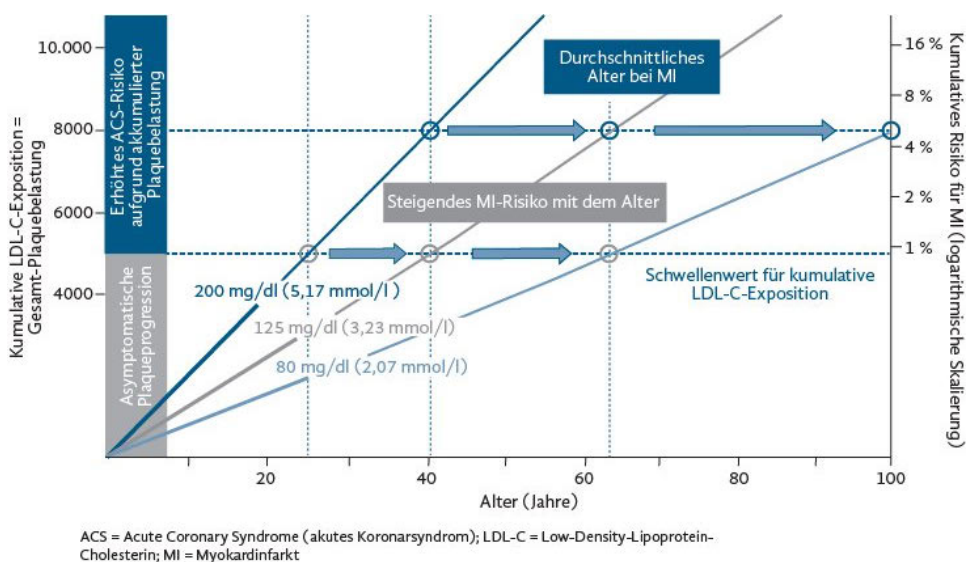
<b>Patient:innen mit extremem Risiko</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 2 Jahren nach Indexereignis trotz Therapie mit Statin in maximal tolerierter Dosis</li> </ul>
<b>Patient:innen mit sehr hohem Risiko</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung (klinisch oder Bildgebung, z.B. signifikante Plaque in A. carotis oder A. femoralis)</li> <li>• Diabetes mellitus mit Endorganschäden (z.B. Proteinurie), <math>\geq 3</math> RF oder Typ-1-Diabetes <math>&gt; 20</math> Jahre</li> <li>• Schwere chronische Niereninsuffizienz (GFR <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• FH mit mind. 1 prominenten RF</li> <li>• SCORE-Risiko <math>\geq 10</math> %</li> </ul>
<b>Patient:innen mit hohem Risiko</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 prominenter RF (LDL-C 190 mg/dl bzw. <math>&gt; 4,9</math> mmol/l, RR <math>&gt; 180/110</math> mmHg)</li> <li>• FH ohne weiteren RF</li> <li>• Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ohne Endorganschaden seit <math>\geq 10</math> Jahren oder mit zusätzlichem RF</li> <li>• Moderate chronische Niereninsuffizienz (GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• SCORE-Risiko <math>\geq 5</math> bis <math>&lt; 10</math> %</li> </ul>
<b>Patient:innen mit moderatem Risiko</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus <math>&lt; 10</math> Jahre bei jungen Patient:innen (Typ 1 <math>&lt; 35</math> Jahre, Typ 2 <math>&lt; 50</math> Jahre) ohne weiteren RF</li> <li>• SCORE-Risiko <math>\geq 1</math> bis <math>&lt; 5</math> %</li> </ul>
<b>Patient:innen mit niedrigem Risiko</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE-Risiko <math>&lt; 1</math> %</li> </ul>

**Tabelle 1** Kategorien zur Einstufung des kardiovaskulären Risikos (mod. n. [4])

das heißt: Je länger und je mehr LDL-C auf die Gefäßwände einwirkt, umso höher ist das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen („Cholesterin-Jahre“) (Abb. 1) [10, 11].

Umgekehrt reduziert die Senkung von LDL-C das kardiovaskuläre Risiko. Eine Meta-

analyse mit 26 Studien an rund 170.000 Patient:innen zeigte, dass jede Senkung des LDL-Cholesterins um rund 40 mg/dl (1 mmol/l) die Rate schwerer koronarer Ereignisse um 22 % und die Gesamt mortalität über 5 Jahre um 10 % reduziert [12]. Große Outcome-Studien belegten, dass sich eine starke LDL-C-Senkung in ei-



**Abbildung 1** Je länger LDL-C auf die Gefäßwände einwirkt, umso höher ist das Risiko für die Entwicklung atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen (mod. n. [10]).

**MERKE**

Die ESC/EAS-Dyslipidämie-Leitlinien empfehlen eine frühzeitige und konsequente, risikoadaptierte LDL-C-Senkung. Bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko soll das LDL-C < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) gesenkt und eine Reduktion um mindestens 50 % des Ausgangswerts erreicht werden. Es gibt keinen unteren Zielwert. Je niedriger der erreichte LDL-C-Wert ist, desto besser [4].

ne signifikant verbesserte Prognose umsetzt [13, 14].

Dies spiegelt sich in den Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaften ESC und EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerotic Society) wider, die zu einer frühzeitigen, konsequenten und dauerhaften LDL-C-Senkung („hit hard and early“) raten [4]. Der LDL-C-Zielbereich wurde risikoadaptiert definiert (Tab. 2): Bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko soll ein LDL-C-Zielbereich < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) erreicht werden, bei hohem Risiko < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) [4]. Außerdem soll in diesen Risikogruppen unabhängig vom individuellen Zielwert eine LDL-C-Reduktion um mindestens 50 % des Ausgangswerts erfolgen [4]. Bei Patient:innen, die innerhalb von 2 Jahren ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis erleiden, werden sogar Zielwerte < 40 mg/dl (< 1 mmol/l) empfohlen [4]. Es wird bewusst kein unterer LDL-C-Wert definiert: Je niedriger der erreichte LDL-C-Wert ist, desto besser [4].

Risiko	LDL-C-Ziel
extrem	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)
sehr hoch	≥ 50 %ige Reduktion und < 55 mg/dl (1,4 mmol/l)
hoch	≥ 50 %ige Reduktion und < 70 mg/dl (1,8 mmol/l)
moderat	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)
niedrig	< 116 mg/dl (3,0 mmol/l)

**Tabelle 2** Risikobasierte LDL-C-Zielwerte (mod. n. [4, 15])

Aktuelle Daten der DA-VINCI-Studie zeigen eine Diskrepanz zwischen den ESC/EAS-Behandlungsempfehlungen und der Versorgungsrealität. Die DA-VINCI-Studie untersuchte im europäischen Querschnitt, ob die Empfehlungen der ESC/EAS-Dyslipidämie-Leitlinien Eingang in die klinische Praxis gefunden haben. Europaweit wurden 5888 Patient:innen aus Primär- und Sekundärprävention mit unterschiedlichen kardiovaskulären Risikoprofilen rekrutiert, darunter auch 421 Patient:innen aus Deutschland [16]. Insgesamt erreichte nur ein geringer Anteil die in den aktuellen Leitlinien empfohlenen Zielbereiche. Dies galt insbesondere für die Sekundärprävention. Einer der Gründe dafür: Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen wurden nicht ausgeschöpft.

**MERKE**

Die europaweite Querschnittsstudie DA-VINCI zeigte: Nur wenige Hochrisiko-Patient:innen erreichen die LDL-C-Zielwerte, obwohl heute wirksame Medikamente zur LDL-C-Senkung verfügbar sind [16].

## Zielwert-orientiertes Lipidmanagement

Für die LDL-C-Senkung stehen heute wirksame medikamentöse Therapien zur Verfügung, die immer zusätzlich zu Lebensstilmaßnahmen zum Einsatz kommen sollten [4, 15]:

**Lebensstilmaßnahmen** sind grundsätzlich der erste Schritt zur Senkung des kardiovaskulären Gesamtrisikos [4]. Tabakprodukte und Passivrauchen sollten vermieden werden, regelmäßige Bewegung von täglich mindestens 30 Minuten gefördert und der Konsum von Salz und Zucker reduziert werden. Der Austausch von Lebensmitteln mit tierischen, überwiegend gesättigten Fettsäuren gegen pflanzliche, mit überwiegend ungesättigten Fettsäuren reduziert die LDL-C-Aufnahme [4]. Um die individuellen LDL-C-Zielbereiche zu erreichen, ist jedoch im Allgemeinen zusätzlich eine medikamentöse lipidsenkende Therapie notwendig [4].

**Statine** sind die Basis der medikamentösen LDL-C-Senkung (IA-Empfehlung) [4]. Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Statintherapie ist in vielen Studien dokumentiert. Die Effekte waren in allen untersuchten Subgruppen ähnlich. Die absolute Risikoreduktion war proportional zum absoluten Basisrisiko. Der relative Nutzen stieg mit der Therapiedauer [12]. Mit Atorvastatin und Rosuvastatin stehen heute potente generische Statine zur Verfügung. Da das Ansprechen auf eine Statintherapie variabel ist, kann eine Auftitration der Statindosis erforderlich sein, bevor zusätzliche LDL-senkende Behandlungen eingeleitet werden [4].

**Ezetimib**, ein oraler Cholesterinresorptionshemmer, ist der orale Kombinationspartner der Wahl für Patient:innen, bei denen eine Statintherapie nicht ausreichend ist, um ihr LDL-C-Ziel zu erreichen (IB-Empfehlung) [4]. Die Studie IMPROVE-IT (IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) zeigte, dass die Gabe von Ezetimib zusätzlich zum Statin die kardiovaskuläre Ereignisrate im Vergleich zu einer Statinmonotherapie signifikant weiter reduziert [17]. Für eine bessere Therapieadhärenz sollte bevorzugt eine Fixkombination Ezetimib/Statine zum Einsatz kommen [4].

**Bempedoinsäure**, ein Inhibitor der ATP-Citrat-Lyase (ACL), steht seit 2020 als weitere oraler Kombinationspartner für Statine zur

Verfügung (auch in Fixkombination mit Ezetimib) [18, 19]. Auf dem ACC 2023 (American College of Cardiology) wurden die Ergebnisse der CLEAR-Outcomes-Studie vorgestellt [20]. In die Studie wurden ausschließlich Patient:innen mit Statintoleranz und folglich ohne oder mit minimaler Statintherapie eingeschlossen. Bempedoinsäure senkte das LDL-C um 16 % und das Risiko für den primären 4-Komponenten-Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichen Herzinfarkten, nicht-tödlichen Schlaganfällen und Revaskularisationen um 13 % im Vergleich zu Placebo ( $p = 0,004$ ). Diese beobachtete Risiko-Reduktion entsprach genau dem Effekt, der für diese prozentuale LDL-C Senkung von Statinen bekannt ist [18].

**PCSK9-Antikörper** bewirken über die extrazelluläre Hemmung des Enzyms Proprotein-konvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9) eine starke LDL-C-Senkung zusätzlich zum Statin und können bei Statintoleranz auch als Monotherapie eingesetzt werden [21, 22]. Für die LDL-C-senkende Therapie mit den monoklonalen PCSK9-Antikörpern (PCSK9-mAB) Alirocumab und Evolocumab liegt eindeutige Evidenz aus großen Outcome-Studien vor, in denen sich die starke LDL-C-Senkung in eine signifikant verbesserte Prognose umsetzte (s. Seite 9) [23, 24]. Im Therapiealgorithmus der ESC/EAS-Dyslipidämie-Leitlinie haben die PCSK9-mAB einen festen Stellenwert mit einer IA-Empfehlung bei Patient:innen in der Sekundärprävention mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, die trotz maximal hoher Statindosen und Kombination mit Ezetimib das Therapieziel nicht erreichen (Abb. 2) [4].

**Inclisiran**, eine small interfering RNA (siRNA) mit der Zielstruktur der mRNA für PCSK9, hat die Therapielandschaft erweitert, allerdings fehlen noch Daten aus Outcome-Studien und eine Einordnung in den Leitlinien [25].

### PCSK9-Antikörper: Von „Bench to Bedside“ in Rekordzeit

Das Protein PCSK9 wird in den Leberzellen synthetisiert und bindet gemeinsam mit LDL-C an den Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor (LDL-Rezeptor) auf der Oberfläche der Leberzellen. Dadurch wird das Recycling des LDL-Rezeptors verhindert und er wird zusammen mit LDL-C abgebaut.

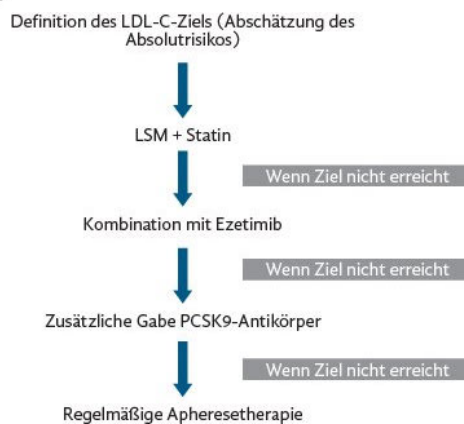
PCSK9-mAB verhindern die Bindung von zirkulierendem PCSK9 am LDL-Rezeptor, sodass der durch PCSK9 vermittelte Abbau des LDL-Rezeptors verhindert wird. Da nun mehr LDL-Rezeptoren zur Verfügung stehen, kann mehr LDL-C aus dem Blut entfernt werden. Die Folge: Der LDL-C-Plasmaspiegel sinkt.

Die Entwicklung der PCSK9-mAB markiert einen Meilenstein der biotechnologischen Forschung. In nur 12 Jahren vollzog sich die Entwicklung von der genetischen Forschung in die klinische Praxis. Nur 7 Jahre nach der Entdeckung von PCSK9 wurde der erste Patient im Rahmen einer Studie mit einem PCSK9-mAB behandelt (Abb. 3).

Entscheidende Hinweise zur Entschlüsselung der Rolle von PCSK9 im Lipidstoffwechsel kamen aus epidemiologischen, genetischen Studien in Frankreich: Es wurden Familien mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) identifiziert, die weder Mutationen im

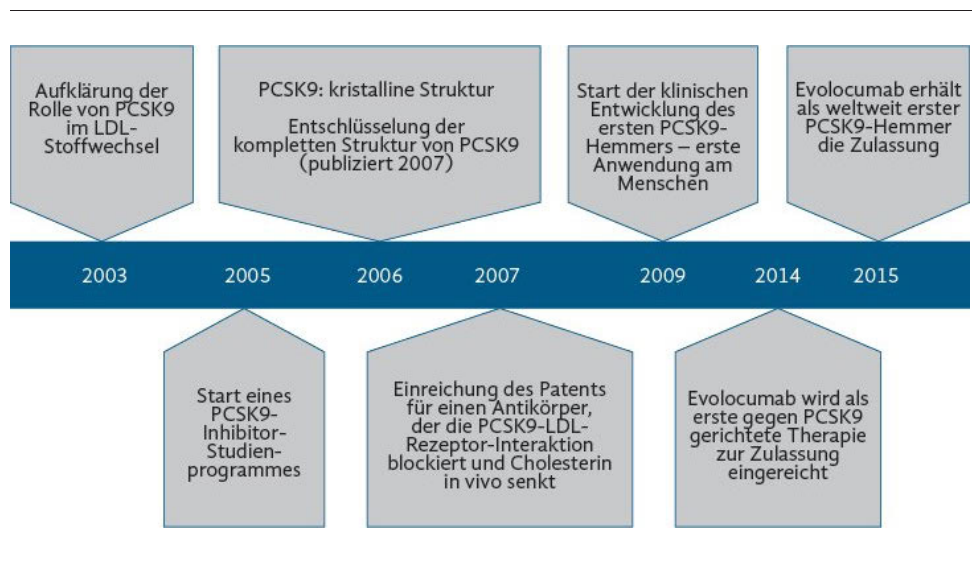
#### MERKE

PCSK9-mAB verhindern die Bindung von zirkulierendem PCSK9 am LDL-Rezeptor, sodass der durch PCSK9 vermittelte Abbau des LDL-Rezeptors verhindert wird. Da nun mehr LDL-Rezeptoren zur Verfügung stehen, kann mehr LDL-C aus dem Blut entfernt werden und der Plasma-LDL-C-Spiegel sinkt.



**Abbildung 2** In den Leitlinien empfohlener Algorithmus zur Erreichung des LDL-C-Ziels (LSM = Lebensstilmodifikation) (mod. n. [4])

LDL-Rezeptor noch im Apo-B-Gen zugrunde lagen. Weitere Forschungen führten dann zu der Entdeckung von PCSK9: Personen mit natürlichen Mutationen, die zum Verlust der PCSK9-Funktion (Loss-of-function- oder LOF-Mutationen) führen, haben signifikant niedrigere LDL-C-Werte, ein erheblich geringeres Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und eine signifikant niedrigere kardiovaskuläre Sterblichkeit als solche mit intaktem PCSK9. Diese lebenslang erniedrigten LDL-C-Spiegel wirken stark protektiv [26].



**Abbildung 3** In 12 Jahren von der genetischen Forschung in die klinische Praxis (mod. n. [26])

Daneben wurden auch Mutationen mit verstärkter PCSK9-Funktion (Gain-of-function- oder GOF-Mutationen) gefunden. Betroffene weisen die typischen laborchemischen und klinischen Charakteristika einer FH auf und erleiden entsprechend häufiger kardiovaskuläre Ereignisse [1].

Im Jahr 2015 wurde mit dem vollhumanen monoklonalen Antikörper Evolocumab der weltweit erste Vertreter der neuen Substanzgruppe der PCSK9-mAB zugelassen.

#### MERKE

PROFICIO ist mit mehr als 51.000 Teilnehmenden in 50 klinischen Studien eines der größten Studienprogramme zu einem PCSK9-mAB. PROFICIO lieferte Evidenz für die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evolocumab bei einem breiten Patientenspektrum und bei unterschiedlichen Fragestellungen, inklusive Outcome-Daten.

### PROFICIO: Breit angelegtes Studienprogramm

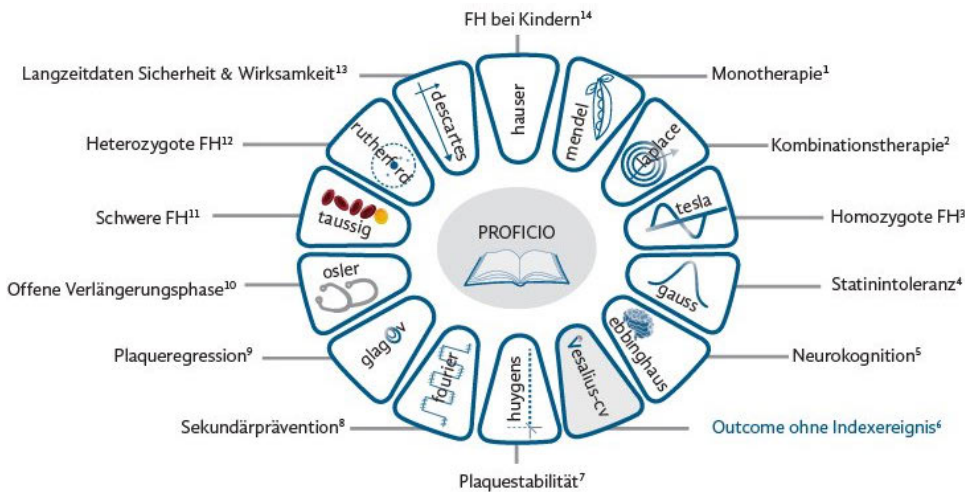
PCSK9-mAB werden in großen Studienprogrammen bei verschiedenen Patientenpopulationen mit unterschiedlichen wissenschaftlichen Fragenstellungen untersucht, Alirocumab im Odyssey-Studienprogramm, Evolocumab im Studienprogramm PROFICIO (Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibitions of PCSK9 In Different POPulations). Bisher wurden insgesamt mehr als 51.000 Patient:innen in 50 klinischen Studien untersucht, darunter die Outcome-Studie FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) und die offene Verlängerungsstudie FOURIER Open-Label-Extension (FOURIER-OLE). Damit ist PROFICIO eines der größten Studienprogramme zu einem PCSK9-mAB (Abb. 4). Die bislang ab-

geschlossenen Studien des PROFICIO- und des ODYSSEY-Studienprogramms haben einander ergänzende Ergebnisse geliefert und bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit der extrazellulären PCSK9-Inhibition mit monoklonalen Antikörpern.

**EBBINGHAUS** zeigte, dass auch in sehr niedrigen LDL-C-Bereichen (LDL-C < 25 mg/dl [0,6 mmol/l]) kein ungünstiger Einfluss auf die neurokognitive Funktion zu beobachten ist [27].

**GLAGOV** zeigte erstmals mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS), dass die LDL-C-Senkung mit einem PCSK9-mAB (Evolocumab) das Plaquevolumen verringert [28]. Auch bei niedrigen LDL-C-Ausgangswerten ging eine weitere Absenkung mit einer weiteren Regression der Atherosklerose einher. Mit Evolocumab wurde das LDL-C auf im Mittel 24 mg/dl (0,6 mmol/l) gesenkt. Dabei zeigten sich keine negativen Effekte dieser sehr niedrigen LDL-C-Spiegel [28].

**HUYGENS** wies erstmals nach, dass eine früh nach Myokardinfarkt beginnende, starke LDL-C-Senkung durch einen PCSK9-mAB (Evolocumab) vulnerable Plaques stabilisiert [29]. Die intrakoronar mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) gemessene minimale Dicke der fibrösen Plaqueskappe (Fibrous Cap Thickness, FCT) nahm in zusätzlich mit Evolocumab behandelten Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant zu ( $p = 0,015$ ). Der Effekt war direkt proportional zur LDL-C-Senkung [29]. Diese Ergebnisse sprechen u.a. dafür, dass eine frü-



Proficio = Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations.  
 Weitere Informationen zu den Studien finden sich auf ClinicalTrials.gov mittels NCT-Kennung: 1. NCT01763827 2. NCT01763866 3. NCT01588496 4. NCT01763905 5. NCT02207634 6. NCT03872401 7. NCT03570697 8. NCT01764633 9. NCT01813422 10. NCT01439880 11. NCT01624142 12. NCT01763918 13. NCT01516879 14. NCT02392559

**Abbildung 4** Die Evidenz zu Evolocumab basiert auf Studien an einem breiten Patientenspektrum, inklusive Outcome-Daten. (Quelle: Amgen GmbH)

he Lipidsenkung den Plauephänotyp günstig beeinflussen und somit zu einer Senkung des kardiovaskulären Risikos beitragen kann („the earlier, the better“).

Zudem liefern die Ergebnisse der HUYGENS-Studie eine mechanistische Erklärung für die in der Outcome-Studie FOURIER [13] erzielte signifikante Risikoreduktion durch Evolocumab bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patient:innen (siehe unten).

**VESALIUS-CV** ist eine derzeit laufende, auf mindestens 4 Jahre angelegte Outcome-Studie bei Hochrisiko-Patient:innen ohne Indexereignis. Untersucht wird die Wirkung der LDL-C-Senkung mit Evolocumab zusätzlich zu einer optimierten Statintherapie (mit/ohne Ezetimib) auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (ClinicalTrials.gov: NCT03872401). Die Rekrutierung der Studie ist bereits abgeschlossen (n = 12.301).

## Robuste Evidenz aus Outcome-Studien

Die Outcome-Studien zu den PCSK9-mAB belegten, dass die Prognose von Hochrisiko-Patient:innen durch die starke LDL-C-Senkung signifikant verbessert werden kann [23, 24]:

**ODYSSEY Outcomes** schloss 18.924 Patient:innen ein, die in den 12 Monaten vor Stu-

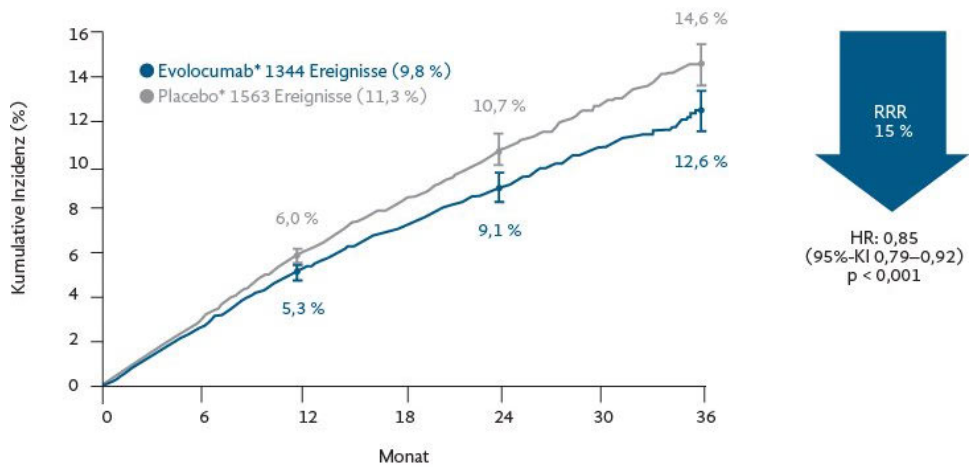
dienbeginn ein akutes Koronarsyndrom (ACS) erlitten hatten. Nach 4 Jahren lag das LDL-C in der mit Alirocumab behandelten Gruppe (zusätzlich zur optimierten Lipidtherapie) um 55 % niedriger als in der Kontrollgruppe, die eine alleinige optimierte lipidsenkende Therapie erhalten hatte [24]. Die LDL-C-Senkung mit dem PCSK9-mAB reduzierte signifikant die Rate erneuter kardiovaskulärer Ereignisse (Herztod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und instabile Angina pectoris) bei einer durchschnittlichen Gesamtstudiendauer von 2,8 Jahren [24]. Die relative Risikoreduktion betrug 15 % (Hazard Ratio [HR]: 0,85, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,78–0,93, p = 0,0003). Damit erreichte die Studie ihren primären Wirksamkeitsendpunkt [24].

**FOURIER** schloss 27.564 Patient:innen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (z. n. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder symptomatischer PAVK und zusätzlichen Risikofaktoren) ein. Die LDL-C-Werte der Teilnehmenden betragen  $\geq 70$  mg/dl (1,8 mmol/l) trotz maximal tolerierter üblicher lipidsenkender Therapie (Statin mit/ohne Ezetimib).

Mit Evolocumab zusätzlich zur optimierten Lipidtherapie wurde eine nachhaltige LDL-C-Reduktion um im Median 59 % über die durchschnittliche Gesamtstudiendauer von 2,2 Jahren erreicht [23]. Bei mehr als 13.000 Teilnehmenden wurde ein medianer LDL-C-Wert von 30 mg/dl (0,8 mmol/l) erzielt [23].

### MERKE

Die großen Outcome-Studien Odyssey Outcomes (Alirocumab) und FOURIER (Evolocumab) belegten, dass die starke LDL-C-Senkung durch einen PCSK9-mAB die Prognose von Hochrisiko-Patient:innen signifikant verbessern kann [23, 24]. In FOURIER nahm die Häufigkeit kardiovaskulärer Endpunkte kontinuierlich ab, je tiefer das LDL-C gesenkt wurde [23].



\* In Kombination mit SOC = Standard of Care (Standardtherapie, mind. 20 mg Atorvastatin oder eine äquivalente Dosis  $\pm$  10 mg Ezetimib). CV = cardiovascular (kardiovaskulär); RRR = relative Risikoreduktion; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MI = Myokardinfarkt

**Abbildung 5** Outcome-Studie FOURIER. Primärer Endpunkt: Zusammensetzung aus CV-Tod, MI, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris oder koronarer Revaskularisierung (mod. n. [23])

Über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 2,2 Jahren wurde in der Evolocumab-Gruppe das relative Risiko für den primären kombinierten Endpunkt (zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisierung) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant um 15 % reduziert (HR: 0,85; 95%-KI 0,79–0,92;  $p < 0,001$ ) (Abb. 5) [23]. Die Häufigkeit kardiovaskulärer Endpunkte nahm kontinuierlich ab, je tiefer die LDL-C-Werte gesenkt wurden [23]. Der risikosenkende Effekt der Therapie mit Evolocumab trat im Mittel nach etwa 6 Monaten ein und nahm über die gesamte Studiendauer weiter zu [23].

Für den sekundären Hauptendpunkt (zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) zeigte sich eine relative Risikoreduktion um 20 % (HR: 0,80; 95%-KI 0,73–0,88;  $p < 0,001$ ) (Abb. 6), die primär auf die Reduktion von Myokardinfarkten und Schlaganfällen zurückzuführen war. Dieser Effekt trat sehr früh, bereits nach 6 Monaten ein und nahm über die Zeit deutlich zu [23].

In FOURIER erreichten 65 % der mit Evolocumab behandelten Patient:innen einen LDL-C-Wert  $< 40$  mg/dl ( $< 1$  mmol/l) [23, 31]. Eine Subanalyse zeigte, dass sich der mit Evolocumab erzielte Benefit in diesen sehr niedrigen Bereichen fortsetzt [32]. Die Beobachtung, dass die relative Risikoreduktion über

die Therapiedauer zunimmt, deutet darauf hin, dass Patient:innen bei langjähriger Therapie vermutlich noch zusätzlich profitieren können.

**FOURIER-OLE** sind offene Verlängerungsstudien von FOURIER, in der alle Patient:innen open label Evolocumab erhielten [30]. Es gab keine begleitende Placebogruppe in der Extensionsphase. Es wurden 2 Gruppen miteinander verglichen, die Evolocumab unterschiedlich lange erhielten. Die kardiovaskulären Outcome-Analysen waren präspezifiziert, sie werden allerdings als explorativ betrachtet. Die p-Werte der Outcome-Analysen waren nominal, d.h. nicht für multiples statistisches Testen adjustiert.

In FOURIER-OLE wurden die Daten von 6635 Teilnehmenden aus der zugrundeliegenden Hauptstudie FOURIER ausgewertet, von denen ursprünglich 3355 Evolocumab und 3280 Placebo erhalten hatten [23, 30]. Die Ergebnisse belegten die anhaltende Wirksamkeit und die Langzeitverträglichkeit der Therapie mit Evolocumab über einen Zeitraum von mehr als 8 Jahren [30]. Der mediane Follow-up der FOURIER-OLE betrug 5 Jahre, die maximale Behandlungszeit mit Evolocumab 8,6 Jahre [30]. Der mediane LDL-C-Wert lag nach 12 Wochen bei 30 mg/dl (0,8 mmol/l) [30]. Bei früherem Behandlungsbeginn zeigten sich im Vergleich zu dem im Median um 2,2 Jahre verzögerten Behandlungsbeginn (ursprüngliche Placebogruppe in FOURIER)

#### MERKE

In FOURIER trat der Effekt von Evolocumab bereits nach 6 Monaten ein und nahm über die Zeit deutlich zu [23]. Der Nutzen von Evolocumab war auch in sehr niedrigen LDL-C-Bereichen vorhanden [23]. Die Ergebnisse von FOURIER-OLE belegten die anhaltende Wirksamkeit und die Langzeitsicherheit der Therapie mit Evolocumab über einen Zeitraum von mehr als 8 Jahren [30].

Hinweise auf ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung für instabile Angina pectoris oder koronare Revaskularisierung) um 15 % (HR: 0,85; 95%-KI 0,75–0,96;  $p = 0,008$ ) und das Risiko für die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall war um 20 % geringer (HR: 0,80; 95%-KI 0,68–0,93;  $p = 0,003$ ) [30].

Abbildung 7 zeigt den zeitlichen Verlauf der medianen LDL-C-Spiegel in FOURIER und FOURIER-OLE [30]. In FOURIER und in FOURIER-OLE zusammen erreichten insgesamt 3445 Patient:innen (13 %) LDL-C-Spiegel < 20 mg/dl (0,5 mmol/l) und 11.230 (39 %) LDL-C-Spiegel < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) [31]. Eine präspezifizierte explorative Analyse, die 77.470 Patientenjahre überblickte, zeigte eine monotone Beziehung zwischen niedrigeren LDL-C-Werten – bis hin zu sehr niedrigen LDL-C-Werten < 20 mg/dl (0,5 mmol/l) – und einem geringeren Risiko für den kombinierten Wirksamkeitsempunkt von FOURIER (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisierung oder Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina). Eine vergleichbare Beziehung zeigte sich für den sekundären Hauptendpunkt von FOURIER (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) [31].

## Belegte Langzeitverträglichkeit

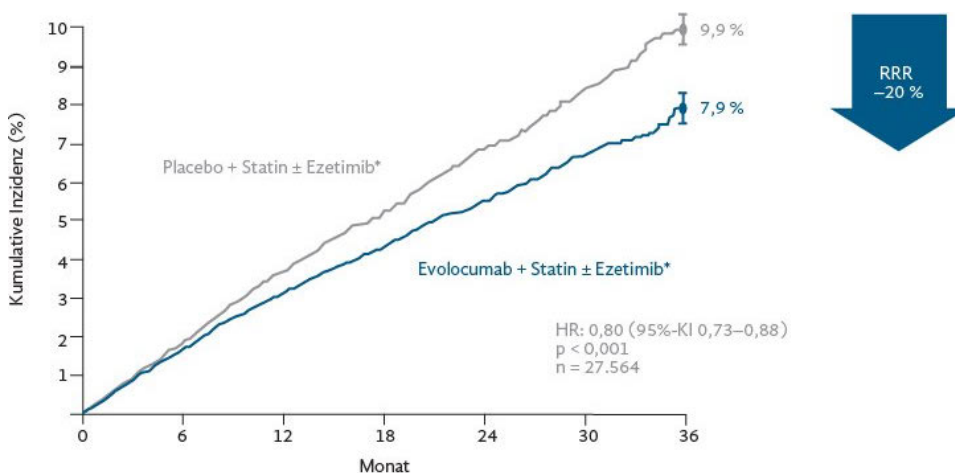
Die langfristige LDL-C-Senkung mit Evolocumab war mit anhaltend niedrigen Raten an unerwünschten Ereignissen über den gesamten Follow-up-Zeitraum von mehr als 8 Jahren verbunden. Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, muskelbezogenen Ereignissen, neu auftretendem Diabetes mellitus, hämorrhagischem Schlaganfall und neurokognitiven Ereignissen überstieg bei der Langzeitbehandlung mit Evolocumab nicht die in der ursprünglichen Placebogruppe der Hauptstudie beobachteten Raten. Auch zeigte sich keine Zunahme im Laufe der Zeit und es traten keine neuen, bislang nicht bekannten Sicherheitssignale auf [30]. Es wurden keine neutralisierenden Antikörper nach 5 Jahren nachgewiesen [33].

## Klinischer Einsatz

In den ESC/EAS-Dyslipidämie-Leitlinien wird betont, dass die Senkung von LDL-C den wichtigsten Baustein im Lipidmanagement darstellt [4]. PCSK9-mAB senken den LDL-C-Spiegel unabhängig von den LDL-C-Ausgangswerten und unabhängig von einer Komedikation mit anderen Lipidsenkern um rund 60%. Sie haben in den aktuellen ESC/EAS-Dyslipidämie-Leitlinien die

### MERKE

PCSK9-mAB haben in den aktuellen ESC/EAS-Dyslipidämie-Leitlinien eine IA-Empfehlung für Patient:innen in der Sekundärprävention mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko erhalten, die trotz einer optimierten Statintherapie und Kombination mit Ezetimib das Therapieziel nicht erreichen [4]. Mit Alirocumab und Evolocumab stehen in Deutschland 2 PCSK9-mAB zur Verfügung.

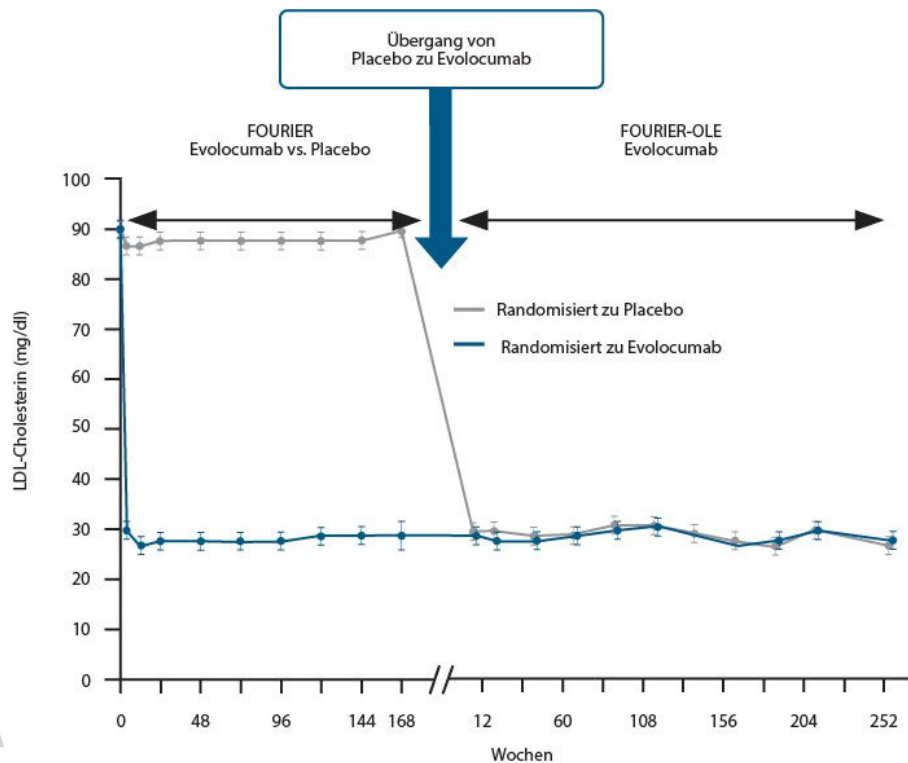


Relative Risikoreduktion von 15 % im Hinblick auf den primären Endpunkt\*\*

\* Standardtherapie, mind. 20 mg Atorvastatin oder eine äquivalente Dosis eines Statins ± 10 mg Ezetimib;

\*\* Bestehend aus kardiovaskulärem Tod, MI, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris oder koronarer Revaskularisierung ( $p < 0,001$ ; HR: 0,85 [95%-KI: 0,79–0,92]). CV = cardiovascular (kardiovaskulär); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MI = Myokardinfarkt; RRR = relative Risikoreduktion

Abbildung 6 Outcome-Studie FOURIER. Sekundärer Hauptendpunkt: kombinierter CV-Tod, MI oder Schlaganfall (mod. n. [23])



**Abbildung 7** Mediane (95%-KI) LDL-C-Konzentration nach randomisiertem Behandlungsarm während der FOURIER- und FOURIER-OLE-Studien (mod. n. [30])

#### MERKE

PCSK9-mAb sind zugelassen in Kombination mit einem Statin, oder mit einem Statin plus andere Lipidsenker, wenn der LDL-C-Zielwert trotz maximal tolerierbarer Statindosis nicht erreicht wird, außerdem als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Lipidsenkern bei Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind [21, 22]. Für die Erstattungsfähigkeit sind die Vorgaben der AM-RL Anlage III Nr. 35a und 35b des GBA ausschlaggebend.

höchste Empfehlungsklasse in der Behandlung von kardiovaskulären Hochrisiko-Patient:innen erhalten [4]. Die IA-Empfehlung gilt für Patient:innen in der Sekundärprävention mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, die trotz einer optimierten Statintherapie und Kombination mit Ezetimib das Therapieziel nicht erreichen [4]. Die ESC-NSTEMI-Leitlinie hat eine 1B-Empfehlung für PCSK9-mAB ausgesprochen für Patient:innen mit ACS, die nach 4–6 Wochen trotz optimierter Statintherapie und Kombination mit Ezetimib das Therapieziel nicht erreichen [37].

Mit Alirocumab und Evolocumab stehen in Deutschland 2 PCSK9-mAB zur Verfügung. Sie

sind zugelassen in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin plus andere lipidsenkende Therapien, wenn der individuelle LDL-C-Zielwert trotz maximal tolerierbarer Statindosis nicht erreicht wird [21, 22]. Außerdem sind sie zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind [21, 22].

Für die Verordnung und Erstattung von PCSK9-mAB sind die Vorgaben der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ausschlaggebend. Wichtig ist die ausführliche, grundsätzlich 12-mona-

#### Familiäre Hypercholesterinämie

Durch ihre starke LDL-C-Senkung eröffnen PCSK9-mAB auch Patient:innen mit sehr hohen LDL-C-Ausgangswerten wie sie für die FH typisch sind, realistische Chancen, ihren individuellen LDL-C-Zielwert zu erreichen [4]. Die klinische Relevanz ist hoch, denn mit einer geschätzten Prävalenz von 1:200 ist die heterozygote FH (heFH) eine häufige Erkrankung [34]. In den Dyslipidämien-Leitlinien von ESC und EAS wird die FH verstärkt berücksichtigt, denn die von Geburt an bestehenden hohen LDL-C-Spiegel beschleunigen die Entwicklung von atherosklerotischen Erkrankungen. Bereits in jungen Jahren haben Betroffene ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie z.B. Myokardinfarkt [35]. Die Phase-3b-Studie HAUSER-RCT belegte die Wirksamkeit von Evolocumab und Sicherheit von Evolocumab bei pädiatrischen Patient:innen (Alter 10–17) und führte zur Zulassung in dieser Patientengruppe [36].

tige Dokumentation zum Verlauf der LDL-C-Werte und zu unbefriedigenden Ergebnissen üblicher lipidsenkender Therapien, bevor ein PCSK9-mAB eingesetzt wird. Die frühzeitigere Behandlung mit einem PCSK9-mAB ist grundsätzlich möglich, muss aber für den Einzelfall nachvollziehbar begründet werden.

Die AM-RL reguliert auch, welche Facharztgruppen die Einleitung der Therapie vornehmen dürfen [38, 39]. Hausärzt:innen können Folgeverordnungen in enger Absprache und Kommunikation mit den Fachärzt:innen vornehmen, sollten dies jedoch gut dokumentieren.

Die definierten Kriterien zu Vortherapien und dem Risikoprofil der Patient:innen bieten Sicherheit bei der Verordnung von PCSK9-Inhibitoren. Die AM-RL Anlage III Nr. 35a und 35b ist auf der Website des G-BA verfügbar. Die Liste der hier aufgeführten Vortherapien bedeutet nicht, dass es verpflichtend ist, dass diese konsekutiv mit jeweils mangelndem Erfolg eingesetzt werden müssen. Ärzt:innen sind lediglich verpflichtet, diese in ihre Therapieentscheidung bzw. -begründung mit einzu beziehen und sollten ihre Entscheidung gut dokumentieren.

## Take-Home-Messages

### Bedeutung von LDL-C- Cholesterin und aktuelle Versorgungssituation

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in Deutschland bei Männern und bei Frauen die häufigste Todesursache [3].
- Mit dem SCORE-System kann das kardiovaskuläre Risiko von asymptomatischen Patient:innen eingeschätzt werden [4, 5].
- Patient:innen mit nachgewiesener atherosklerotischer Erkrankung sind immer Hoch-Risikopatient:innen [4].
- LDL-C ist der wichtigste, kausale Treiber der Atherosklerose [8].
- Hochrisiko-Patient:innen benötigen eine besonders starke LDL-C-Senkung zum Schutz vor atherosklerotischen Ereignissen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall [4].

### Zielwert-orientiertes Lipidmanagement

- Lebensstil-Modifikationen sind immer der erste Schritt zur Senkung des kardiovaskulären Risikos [4, 15].
- Statine sind die Basis der medikamentösen LDL-C-senkenden Therapie [4, 15].
- Wird das Therapieziel mit einer Statinmonotherapie nicht erreicht, sollen zusätzlich Ezetimib und bei Bedarf Bempedoinsäure gegeben werden, bevorzugt als Fixkombination [4, 15, 20].
- Ist eine weitere LDL-C-Senkung erforderlich, um den individuellen LDL-C-Zielwert zu erreichen, sind PCSK9-mAB in den aktuellen Leitlinien der ESC/EAS der nächste Schritt im Therapiealgorithmus [4, 15].

### PCSK9-Antikörper: von „Bench to Bedside“ in Rekordzeit

- Das Protein PCSK9 spielt eine Schlüsselrolle im Lipidstoffwechsel.
- Mutationen, die zum Verlust der PCSK9-Funktion führen, gehen mit einem reduzierten kardiovaskulären Risiko einher [25].
- Bei Blockade von PCSK9 durch PCSK9-mAB stehen mehr LDL-Rezeptoren auf den Leberzellen

zur Verfügung, sodass mehr LDL-C aus dem Blut entfernt werden kann.

- Evolocumab war der erste zugelassene PCSK9-mAB weltweit.

### Robuste Evidenz

- Das PROFICIO-Studienprogramm zu Evolocumab deckt eine Vielzahl unterschiedlicher Patient:innenpopulationen ab.
- In der Outcome-Studie FOURIER mit mehr als 27.000 Teilnehmenden mit klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung reduzierte die Gabe von Evolocumab zusätzlich zu einer optimierten Lipidtherapie signifikant den primären Endpunkt (zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisierung) um 15 % [23].
- Der sekundäre Hauptendpunkt (zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) wurde signifikant um 20 % reduziert [23].
- FOURIER-OLE bestätigte die anhaltende Wirksamkeit und konstant gute Verträglichkeit von Evolocumab über einen Zeitraum von mehr als 8 Jahren [30].
- Sehr niedrige LDL-C-Spiegel < 20 mg/dl waren auch langfristig gut verträglich und mit einer weiteren Reduktion des kardiovaskulären Risikos assoziiert [31].

### Klinischer Einsatz

- Die ESC/EAS-Dyslipidämie-Leitlinien haben für PCSK9-mAB eine IA-Empfehlung für Hochrisiko-Patient:innen in der Sekundärprävention ausgesprochen, die trotz einer optimierten Statintherapie und Kombination mit Ezetimib das Therapieziel nicht erreichen [4].
- Für die Verordnung und Erstattung von PCSK9-mAB sind die Vorgaben der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ausschlaggebend.

## Literatur

1. Abifadel M: *Nat Genet* 2003; 34: 154–6
2. Laufs U, Ference BA: *Eur Heart J* 2017; 38: 2508–10
3. Statistisches Bundesamt (Destatis). Pressemitteilung Nr. 544 vom 16.12.2022. [www.destatis.de/DE/Presse/Pressemittelungen/2022/12/PD22\\_544\\_23211.html](http://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemittelungen/2022/12/PD22_544_23211.html) (letzter Zugriff: 09.01.2023)
4. Mach F et al.: *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88
5. Piepoli MF et al.: *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81
6. Dzau V, Braunwald E et al.: *Am Heart J* 1991; 121: 1244–62
7. Dzau VJ et al.: *Circulation* 2006; 114: 2850–70
8. Ference BA et al.: *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72
9. Braunwald E: *Eur Heart J* 2021; 42: 4612–3
10. Ference BA et al.: *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1141–56
11. Domanski MJ et al.: *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1507–16
12. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration: *Lancet* 2010; 376: 1670–81
13. Sabatine MS et al.: *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22
14. Schwartz GG et al.: *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107
15. Weingärtner O et al.: *Kardiologe* 2020; 14: 256–66
16. Gouni-Berthold I et al.: *Atherosclerosis Plus* 2022; 50: 10–6
17. Cannon CP et al.: *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97
18. Fachinformation Nilemto®; Stand: Oktober 2021
19. Fachinformation Nustendi®; Stand: Oktober 2021
20. Nissen SE et al.: *N Engl J Med* 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2215024
21. Fachinformation Praluent®; Stand: Dezember 2021
22. Fachinformation Repatha®; Stand: März 2023
23. Sabatine MS et al.: *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22
24. Schwartz GG et al.: *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107
25. Fachinformation Leqvio®; Stand: März 2022
26. Kathiresan S: *Myocardial Infarction Genetics Consortium. N Engl J Med* 2008; 358: 2299–300
27. Giugliano RP et al.: *N Engl J Med* 2017; 377: 633–43
28. Nicholls SJ et al.: *JAMA* 2016; 316: 2373–84
29. Nicholls SJ et al.: *Am Coll Cardiol Img* 2022; 15: 1308–21
30. O'Donoghue ML et al.: *Circulation* 2022; 146: 1109–19
31. Gaba P et al.: *Circulation* 2023; 147: 1192–203
32. Marston NA et al.: *Circulation* 2021; 144: 1732–4
33. Koren MJ et al.: *JACC* 2019; 74: 2132–46
34. Nordestgaard BG et al.: *Eur Heart J* 2013; EAS Consensus-Statement
35. The FH Foundation: *Heterozygous vs Homozygous FH*. <https://thefhfoundation.org/heterozygous-vs-homozygous-fh> (letzter Zugriff: Septembert 2022)
36. Santos RD et al.: *N Engl J Med* 2020; 383: 1317–27
37. Collet JP et al.: *Eur Heart J* 2021; 42: 1289–367
38. G-BA-Beschluss Evolocumab AM-RL Anlage XII, 06.09.2018. [www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06\\_Geltende-Fassung\\_Evolocumab\\_D-345.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-345.pdf) (letzter Zugriff: Februar 2023)
39. G-BA-Beschluss Alirocumab AM-RL Anlage XII, 02.05.2019. [www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02\\_Geltende-Fassung\\_Alirocumab\\_D-194\\_D-409.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194_D-409.pdf) (letzter Zugriff: Februar 2023)

## Abkürzungsverzeichnis

ACL	ATP-Citrat-Lyase	LOF	Loss of function
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie	LSM	Lebensstilmodifikationen
ApoB	Apolipoprotein	MI	Myokardinfarkt
CLEAR	Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-inhibiting Regimen	NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
CV	Kardiovaskulär	OCT	Optische Kohärenztomographie
EAS	European Atherosclerotic Society	OLE	Open-Label-Extension
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate	PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
ESC	European Society of Cardiology	PCSK9	Proteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9
FCT	Fibrous Cap Thickness	PCSK9-mAB	Monoklonale PCSK9-Antikörper
FH	Familiäre Hypercholesterinämie	PROFICIO	Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibitions of PCSK9 In Different Populations
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk	RF	Risikofaktor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss	RNA	Ribonukleinsäure
GOF	Gain of function	RRR	Relative Risikoreduktion
HR	Hazard Ratio	SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
IMPROVE-IT	IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial	siRNA	small interfering RNA
KI	Konfidenzintervall	Z.n.	Zustand nach
LDL	Low-Density-Lipoprotein		
LDL-C	LDL-Cholesterin		

ENTWURF

**Pflichtangaben gem. § 4 HWG**

Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. **Wirkstoff:** Evolocumab. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Jede Patrone enthält 420 mg Evolocumab in 3,5 ml Lösung (120 mg/ml). Repatha® ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. Sonstige Bestandteile: Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie: Repatha® wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie: Repatha® wird bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung: Repatha® wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet: in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Influenza, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Überempfindlichkeit, Hautausschlag, Kopfschmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Reaktionen an der Injektionsstelle. *Gelegentlich:* Urtikaria, grippeähnliche Erkrankung. *Selten:* Angioödem. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: März 2023. Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: Amgen GmbH, 80992 München).**

