

ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängiges
Informationsblatt



Gegründet von
H. Herxheimer, M. Schwab,
H.-W. Spier
Herausgeber
Dietrich von Herrath,
Wolf-Dieter Ludwig,
Jochen Schuler

Schriftleitung
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,
Jochen Schuler
Mitarbeiterinnen
Josefa Lehmknecht, Gisela Schott

Jahrgang 51
Nr. 5
Berlin
Mai 2017



www.der-arzneimittelbrief.de

PCSK9-Hemmer Evolocumab: Effekte geringer als erwartet – hohe Kosten [CME]

Zusammenfassung: In der FOURIER-Studie reduzierte der monoklonale Antikörper Evolocumab, ein Hemmer der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9), während einer im Median 26-monatigen Behandlung kardiovaskulärer Hochrisikopatienten in der Sekundärprophylaxe den kombinierten Endpunkt (Herzinfarkt, Schlaganfall, Koronarinterventionen) absolut um 1,5%, relativ um 15% (in der europäischen Studienpopulation nur um 9%). Die Letalität wurde nicht beeinflusst. Die vorausgesagte Halbierung des kardiovaskulären Risikos durch extreme Senkung des LDL-Cholesterins tritt also zumindest innerhalb der ersten zwei Jahre nicht ein. Wegen unzureichender Sicherheitsdaten kann das Verhältnis von Nutzen zu Risiken in der Langzeitbehandlung noch nicht bewertet werden. Daher sind die PCSK9-Hemmer nach unserer Einschätzung zwar eine interessante neue Therapieform, aber verglichen mit ihrem Nutzen ungerechtfertigt teuer. Eine Indikation sehen wir zur Zeit nur bei extrem hohem Risiko, z.B. bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.

Zeitgleich mit der Präsentation auf dem diesjährigen Kongress des American College of Cardiology in Washington wurden im N. Engl. J. Med. die Ergebnisse der FOURIER-Studie veröffentlicht (1). Diese Studie liefert erstmals die lang geforderten klinischen Ergebnisse einer Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer (Evolocumab, Repatha®, Amgen). Wir haben 2015 über die Erstzulassung dieser neuartigen Cholesterinsenker berichtet und wegen einer unklaren Nutzen-Risiko-Relation sowie fraglicher Kosteneffizienz (Jahrestherapiekosten ca. 8.000 €) zur Zurückhaltung bei der Verordnung geraten (2). Ungeachtet dessen läuft das Marketing für diese Wirkstoffe seit über zwei Jahren auf vollen Touren. Hersteller und Key Opinion Leaders sagen sogar eine „Halbierung des Herz-Kreislauf-Risikos“ voraus und orakeln vom Ende der Statine (3).

Dieser Optimismus erhält nun durch die Daten aus FOURIER einen deutlichen Dämpfer. Die von Amgen initiierte und finanzierte Großstudie hat an 1.242 Zentren in 49 Ländern insgesamt 27.564 Patienten eingeschlossen. Die Patienten (75% Männer) waren im Mittel 62,5 Jahre alt. Alle hatten eine manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (81% Myokardinfarkt, 19% ischämischer Schlaganfall, 13% symptomatische pAVK) sowie mindestens einen Major-Risikofaktor (Diabetes, Rauchen u.a.) oder mindestens zwei Minor-Risikofaktoren (Koronarintervention, erhöhtes CRP, metabolisches Syndrom u.a.). Es handelt sich also um Hochrisikopatienten in der Sekundärprophylaxe.

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, musste das LDL-Cholesterin dieser Patienten trotz „optimierter lipidsen-

Inhalt

PCSK9-Hemmer Evolocumab: Effekte geringer als erwartet – hohe Kosten	33
Änderungen der Letalität und der kardiovaskulären Ereignisse bei Diabetikern von 1998 bis 2014 in Schweden	35
Nochmals zur Nutzen-Risiko-Relation von Statinen	36
Nebenwirkungen und Komplikationen von Impfungen in Deutschland im Jahr 2015	38
Sicherheitswarnung vor resorbierbarem Koronar-Stent	39
Leserbrief: Impfung gegen das Humane Papillom-Virus auch für Männer?	39

Dosisangaben ohne Gewähr.

kender Therapie“ ≥ 70 mg/dl und/oder das Nicht-HDL-Cholesterin ≥ 100 mg/dl betragen. Vor Studienbeginn erhielten daher 69% der Patienten eine hochdosierte Behandlung mit einem Statin (definiert als ≥ 40 mg/d Atorvastatin oder ein Äquivalent, z.B. ≥ 20 mg/d Rosuvastatin oder ≥ 80 mg/d Simvastatin mit oder ohne Ezetimib). Eine moderate Dosis eines Statins hatten 30%, und 5,3% nahmen Ezetimib. Das mittlere LDL-Cholesterin betrug zu Studienbeginn 92 mg/dl (SD: 80-109 mg/dl).

Insgesamt gab es in der FOURIER-Studie 25 Ausschlusskriterien (u.a. fortgeschrittene Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz, schlecht kontrollierte Hypertonie, Funktionsstörungen der Schilddrüse u.a.). Leider wird, entgegen den CONSORT-Richtlinien (vgl. 4), nicht angegeben, wie das Verhältnis zwischen gescreenten und randomisierten Patienten war. Das ist wichtig, um einen möglichen Selektionsbias zu erkennen.

Methodik: Intervention: Die Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer Standard-Behandlung, also auch zu ihren gewohnten Lipidsenkern entweder Evolocumab oder Placebo. Sie konnten wählen, ob sie die Prüfsubstanzen einmal monatlich (420 mg) oder einmal alle 2 Wochen (140 mg) subkutan erhielten. Die Behandlung erfolgte formal doppelblind. Es ist jedoch unklar, wie die Verblindung aufrechterhalten wurde, denn die Anwendung des Verums ist an einer deutlichen Senkung des LDL-Cholesterins zu erkennen.

Studienendpunkt: Als primärer Endpunkt wurde eine Fünffach-Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausbehandlung wegen instabiler Angina pectoris oder Koronarintervention gewählt und als Sicherheitsendpunkte unerwünschte klinische und laborchemische Ereignisse mit besonderem Augenmerk auf einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus. Wegen des Verdachts, dass PCSK9-Hemmer bzw. eine zu starke Senkung des LDL-Cholesterins zu bedeutsamen neuro-