

PCSK-9-Hemmer in der Therapie der Dyslipidämie... on the fly

Praktisches Vorgehen am Beispiel von Evolocumab (Repatha®)

Indikationen¹

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre (CV-) Erkrankung	Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (FH)
--	--	--

Erläuterungen zu den Indikationen siehe angehängter Basistext Repatha®, Stand November 2019.

Hohe Wirksamkeit der PCSK-9-Hemmung

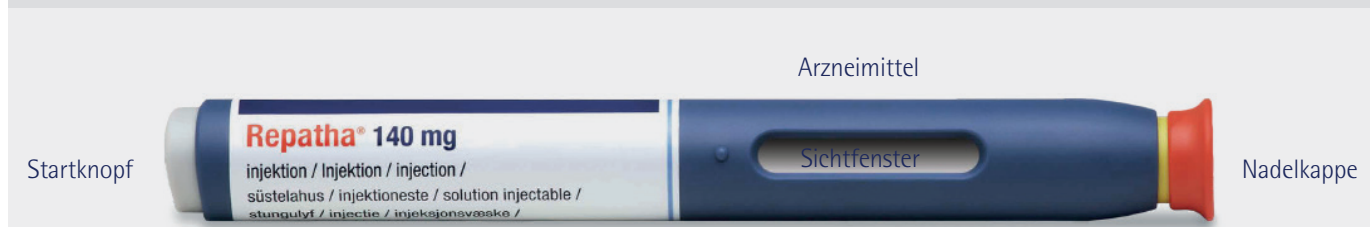
LDL-C-Senkung¹	-57 % bis -72 % des Ausgangswerts im Vergleich mit der Kontrollgruppe
Reduktion der atherosklerotischen Krankheitslast in der GLAGOV-Studie²	Signifikante Reduktion des Gesamtplaquevolumens TAV um 4,9 mm ³ [95 % KI 2,5; 7,3], p < 0,001
Senkung des CV-Risikos in der FOURIER-Studie³	Primärer Endpunkt (CV-Tod, MI od. Schlaganfall, koronare Revaskularisierung od. Hospitalisierung aufgrund instabiler A. pectoris): 15 % relative Risikoreduktion (95 % KI 0,79; 0,92), p < 0,001 Sekundärer Endpunkt (CV-Tod, MI od. Schlaganfall): 20 % relative Risikoreduktion (95 % KI 0,73; 0,88), p < 0,001

Hohe Sicherheit und gute Verträglichkeit¹

- » Vergleichbares Risiko für unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gegenüber Placebo
 - » **Häufige Nebenwirkungen:** Influenza, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Hautausschlag, Übelkeit, Rückenschmerzen, Arthralgie, Reaktionen an der Injektionsstelle
 - » Trotz Erreichen sehr niedriger LDL-C-Level (< 10 mg/dl) keine Beobachtung neuer Sicherheitsaspekte
 - » Vergleichbare Häufigkeiten eines neu aufgetretenen Diabetes und kognitiver Ereignisse zwischen Pat., die LDL-C-Werte < 0,65 mmol/l erreichten, und denen mit höherem LDL-C
 - » Immunogenität: 0,3 % Anti-Drug-Antikörper, keine neutralisierenden Antikörper
- Weitere Angaben: siehe Fachinformation**

Einfache subkutane Anwendung und einfache Dosierung für gute Therapieadhärenz

Dosierung von Repatha® in der klinischen Praxis: 140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg 1 x/Monat¹



Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertipen

Bei Gabe der 420-mg-Dosis drei Fertipens nacheinander innerhalb von 30 Minuten anwenden.

Empfehlungen zur Lipidanalyse⁴

Lipidparameter	Besondere Empfehlungen	Vor Lipidsenkung	Während Lipidsenkung	Wenn der Zielwert erreicht wird
LDL-C (Routine)	Primärparameter (Screening, Diagnose, Management)	2 x im Intervall von 1-12 Wochen (außer es bestehen Gründe für sofortigen Therapiestart: z.B. ACS oder sehr hohes Risiko)	Nach Start 8 (+/- 4) Wochen	Jährlich (außer es gibt Probleme mit der Adhärenz oder sonstige Schwierigkeiten)
TG (Routine)	Routineprofil sowie speziell für SCORE		Nach Therapieanpassung 8 (+/- 4) Wochen	
HDL-C (Routine)	Für genaueres Risikoassessment durch SCORE		Bei ACS-Patienten 4-6 Wochen	
Non-HDL-C (Routine, Sekundärziel)	Für das Risikoassessment, v.a. bei Pat. mit hohen Triglyzeriden (TG), Diabetes, Adipositas und sehr niedrigem LDL-C			
ApoB (Routine, Sekundärziel)	» Siehe Non-HDL-C u. bei metabol. Syndrom » Alternative für LDL-C als Primärparameter			
Lp(a) (optional)	» Einmal im Leben zur Identifikation angeborener Lp(a)-Spiegel >180 mg/dl (> 430 nmol/L) -> Lebenszeitrisiko wie heterozygote FH » Bei Pat. mit vorzeit. fam. CV-Erkrankung od. zur Reklassifizierung von Pat. mit grenzwertig moderatem bis hohem Risiko.			

QUELLEN

1. Aktuelle Fachinformation Repatha®, Stand November 2019;
2. Nicholls SJ et al.: JAMA. 2016 Dec 13; 316(22):2373-2384;
3. Sabatine MS et al.: N Engl J Med 2017; 376(18):1713-1722;
4. Mach F et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019; 00:1-78;
5. Rose O et al.: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2015; 1: 74-84;
6. Ose L et al.: Curr Med Res Opin 2009; 25:2755-2764;
7. Stone NJ et al.: Circulation 2014; 129:1-45;
8. Pandor A et al.: J Intern Med 2009; 265(5):568-80;
9. Cannon CP et al.: N Engl J Med 2015; 372:2387-2397.

The lower, the better!⁴

- » Die ESC-/EAS-Dyslipidämie-Leitlinien 2019 betonen die kausale Verknüpfung von LDL-C, Atherosklerose und CV-Risiko.
- » Eine LDL-C-Senkung reduziert die Atheroskleroseprogression und das ASCVD-Risiko proportional zur absoluten Senkung.
- » Je stärker die LDL-C-Senkung, desto größer die CV-Risikoreduktion.
- » Der Risikobewertung wird eine größere Bedeutung beigemessen.
- » Empfehlung einer frühen, konsequenten und dauerhaften LDL-C-Senkung.
- » Präzisierung der Kriterien, Einordnung der Risikokategorien und Anpassung der entsprechenden Zielwerte.

CV-Risikokategorien und entsprechende Zielwerte⁴

Risiko	Definition	LDL-C-Ziel
Sehr hoch	<ul style="list-style-type: none"> » ASCVD: klinisch* oder Bildgebung** » DM mit EOS***, ≥ 3 Haupt-RF od. frühzeitigem Beginn od. > 20 J Dauer eines T1-DM » Schwere CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) » SCORE ≥ 10 % » FH-Pat. mit ASCVD od. mit anderem Haupt-RF 	Senkung um mind. 50 % des Ausgangswerts[#] und < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl)
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> » Deutlich erhöhte einzelne RF, insbes. TC > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), LDL-C > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) od. Blutdruck ≥ 180/110 mmHg » Pat. mit FH ohne weitere Haupt-RF » DM-Pat. ohne EOS***, DM-Dauer ≥ 10 J od. anderen zusätzlichen RF » Mäßige CKD (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) » SCORE ≥ 5 u. < 10 % 	Senkung um mind. 50 % des Ausgangswerts[#] und < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)
Moderat	<ul style="list-style-type: none"> » Jüngere Pat. (T1-DM < 35 J, T2-DM < 50 J) mit DM-Dauer < 10 J ohne weitere RF » SCORE ≥ 1 % u. < 5 % 	< 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl)
Niedrig	<ul style="list-style-type: none"> » Berechneter SCORE < 1 % 	< 3,0 mmol/l (< 116 mg/dl)

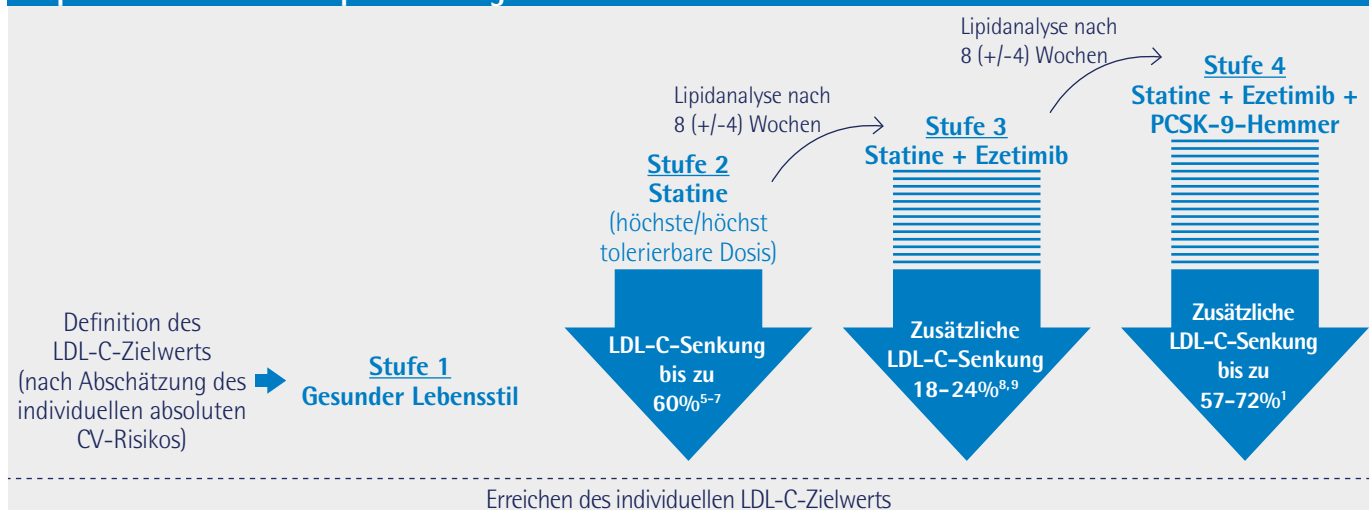
*Einschl. ACS (MI od. instabile Angina), stabile Angina, koronare Revaskularisierung (PCI, CABG, u. andere arterielle Revaskularisierungsverfahren), Schlaganfall, TIA u. PAVK; **Als zweifelsfrei in bildgebenden Verfahren dokumentierte ASCVD gilt, was sich als stark prädisponierend für klin. Ereignisse gezeigt hat, z.B. bedeutende Plaques in Koronarangiografie od. CT-Scan (mehrfäßige Koronarerkrankung mit zwei großen epikardialen Arterien mit > 50 % Stenose) oder im Carotis-Ultraschall; ACS = akutes Koronarsyndrom, ASCVD = atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung, CKD = chronische Nierenerkrankung, DM = Diabetes mellitus, ***EOS = Endorganschäden (definiert als Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie), RF = Risikofaktoren; TC = Gesamtcholesterin; [#]Der Begriff „Ausgangswert“ bezieht sich auf den LDL-C-Spiegel einer Person, die keine lipidsenkenden Medikamente einnimmt oder auf den extrapolierten Ausgangswert für diejenigen, die sich aktuell in einer Behandlung befinden.
Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), European Heart Journal 2019, 1-78, doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
Adaptiert und übersetzt mit der Erlaubnis von Oxford University Press im Auftrag der European Society of Cardiology. © European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Association 2019. Alle Rechte vorbehalten. Für Anfragen senden Sie bitte eine E-Mail an: journals.permissions@oup.com. OUP und die ESC sind nicht verantwortlich oder haftbar für die Richtigkeit der Übersetzung. Die Börm Bruckmeier GmbH ist allein verantwortlich für die Übersetzung dieser Tabelle.

Die aktuellen ESC-/EAS-Dyslipidämie-Leitlinien 2019 empfehlen den Einsatz von PCSK-9-Hemmern⁴

Empfehlungen bei nicht erreichtem LDL-C-Ziel unter der Kombination aus Statin in der maximal tolerierten Dosis und Ezetimib

IA-Empfehlung	für die Kombination mit einem PCSK-9-Hemmer zur Sekundärprävention bei Pat. mit sehr hohem Risiko
IC-Empfehlung	für die Kombination mit einem PCSK-9-Hemmer bei Pat. mit FH und sehr hohem Risiko (das bedeutet mit ACSVD oder einem weiteren Hauptrisikofaktor)
IIbC-Empfehlung	für die Erwägung der Kombination mit einem PCSK-9-Hemmer für die Primärprävention bei Pat. mit sehr hohem Risiko (aber ohne FH)

Empfohlene Stufentherapie und mögliche LDL-C-Reduktion⁴



Kurzinformation:

Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. **Wirkstoff:** Evolocumab. ▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung sollte gemeldet werden. **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 mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) 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 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 Jugendlichen im Alter von 12 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, Übelkeit, Rückenschmerzen, Arthralgie, Reaktionen an der Injektionsstelle. *Gelegentlich:* Urtikaria, grippeähnliche Erkrankung. *Selten:* Angioödem. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: November 2019. AMGEN Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München).**