

## Hype oder Hoffnung

### Was wissen wir über die neuen Lipidsenker?

Begleitet von viel Pressegetöse wurden auf einem US-amerikanischen Fachkongress die Ergebnisse der so genannten FOURIER-Studie vorgestellt. Der neue Wirkstoff Evolocumab verringert demnach lebensgefährliche Situationen wie Herzinfarkt oder Schlaganfälle bei Menschen mit zu viel LDL-Cholesterin im Blut. Das klingt gut, doch viele Fragen bleiben.

So war das Ausmaß des Effekts gering, und die Patienten lebten auch nicht länger. Europäische Patienten, die in dieser Studie Evolocumab gespritzt bekamen, profitierten überhaupt nicht. Ungeklärt ist auch, wie sich die extrem teure Behandlung auf lange Sicht auswirkt.

Nun wittern die Arzneimittelhersteller für ihre neuen PCSK9-Hemmstoffe (siehe Kasten) den breiten Markt, der ihnen bisher verwehrt ist. Denn gemäß G-BA dürfen diese Substanzen nämlich nur in seltenen Ausnahmefällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden.<sup>1</sup>

#### Großen Markt im Visier

Hohes Cholesterin, insbesondere dessen LDL-Form, soll für Herz und Kreislauf schädlich sein. Wer hat das nicht schon gehört? Daher versuchen viele Menschen, sich entsprechend zu ernähren und verzichten vor allem auf tierische Fette.

Millionen Menschen mit hohen LDL-Werten nehmen aus demselben Grund täglich Cholesterinsenker ein, vor allem Statine. Deren Nutzen ist durch große Studien belegt, allerdings kommt es bei manchen Patienten und Patientinnen zu Nebenwirkungen, die zwar lästig, aber nur selten gefährlich sind (GPSP 4/2017, S. 12). Diese Patienten sollen nun jedoch als Eintrittspforte in einen neuen großen Markt dienen.

#### PCSK9-Hemmer

Evolocumab (Repatha®) und Alirocumab (Praluent®) sind neue „biologische Arzneimittel“, auch Biologika genannt. Als Antikörper heften sie sich an das körpereigene Enzym PCSK9, das am Abbau von LDL-Cholesterin in der Leber beteiligt ist. Durch die Anheftung des Antikörpers an das Enzym stehen auf der Oberfläche der Leberzellen mehr Rezeptoren für LDL-Cholesterin zur Verfügung. Dadurch kann mehr LDL „eingefangen“ und in den Leberzellen abgebaut werden. Die Folge ist eine sehr starke LDL-Senkung im Blut.

Weil die beiden neuen Arzneistoffe Eiweißstoffe sind, können sie als Arzneimittel nicht eingenommen werden, sondern müssen unter die Haut gespritzt werden. Ansonsten würde die Magensäure sie zersetzen und sie könnten nicht mehr wirken.

#### Cholesterin: eine echte Gefahr?

GPSP hat sich mit dieser Frage schon früher intensiv auseinandergesetzt (GPSP 4/2007). LDL-Cholesterin ist wahrscheinlich ein Risikofaktor für Herzinfarkt und Schlaganfall, aber eben nur einer unter vielen.

Seit Langem spaltet sich die wissenschaftliche Welt in zwei Lager: Dem einen Lager können die LDL-Werte gar nicht niedrig genug sein. Für das andere ist das gemessene Laborergebnis zweitrangig, es konzentriert sich lieber

auf die Kontrolle der restlichen bekannten Risiken. Darunter sind Bluthochdruck, bereits bestehende Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Rauchen, Übergewicht, Zuckerkrankheit.

#### Stärkste LDL-Senkung aller Zeiten

Die Anhänger des ersten Lagers freuen sich. Ergänzend zu anderen Lipidsenkern – also vor allem Statinen – bewirkte Evolocumab in der FOURIER-Untersuchung die stärkste jemals in einer Studie beobachtete LDL-Senkung. An ihr hatten knapp 28.000 Patientinnen und Patienten über mehr als zwei Jahre teilgenommen. Von Ausgangswerten um 90 mg/dl sank der Wert auf durchschnittlich 30 mg/dl, während unter Placebo keine wesentliche Änderung zu beobachten war.<sup>2</sup>

Nicht nur die Werte sanken, auch das aus Patientensicht so wichtige Studienziel wurde erreicht: weniger Herzinfarkte, Schlaganfälle oder Tod an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Unter Evolocumab erlitten 5,9% der Patienten eine dieser drei Komplikationen im Vergleich zu 7,4% unter Placebo.

Diese Daten scheinen dafür zu sprechen, die Zielwerte für LDL weiter zu senken. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings gering: 67 Patienten müssen über mehr als 2 Jahre lang behandelt werden, damit bei einem eine der bedrohlichen Komplikationen

G-BA

GPSP 2/2015, S. 6



verhindert wird. Auf ein Behandlungsjahr bezogen sind es sogar 147 Patienten.

### Mehr Fragen als Antworten?

Bei genauerem Hinsehen wird die Freude der Anhänger der Cholesterin-Hypothese jedoch getrübt. Denn wie fast immer gibt es dort viel Schatten, wo viel Licht ist. So starben trotz der regelmäßigen Injektionen mit Evolocumab nicht weniger Patienten an einem Herzinfarkt oder Schlaganfall (kardiovaskuläre Sterblichkeit) und es starben auch insgesamt nicht weniger Patienten oder Patientinnen.

Bemerkenswert: Die europäischen Studienteilnehmer, darunter eben auch deutsche Patienten, profitierten gar nicht von der Evolocumab-Behandlung.<sup>2</sup>

Während die kurzfristige Verträglichkeit von Evolocumab un-

problematisch zu sein scheint, bleiben Bedenken zur Langzeitsicherheit.

Weil Fette auch eine Rolle beim Stoffwechsel des Nervensystems spielen, wird seit Jahren diskutiert, ob ein sehr niedriger LDL-Wert die Entstehung von Demenz oder anderen neurologischen Defekten begünstigen könnte. Zwar wurden in der Studie zu Evolocumab keine derartigen Risikosignale festgestellt. Doch es ist zweifelhaft, ob eine zweijährige Beobachtungszeit hierfür ausreicht.

### Fazit

Derzeit ist Evolocumab für solche Patienten und Patientinnen vorgesehen, die aufgrund einer genetischen Veranlagung besonders hohe Lipidwerte haben und deshalb Kandidaten für eine Lipid-Apherese sind. Nur für diese mit rund 3.000 Personen in Deutschland kleine Ziel-

gruppe zahlen die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für PCSK9-Hemmer. Es gibt gute Gründe dafür, dass die gehypte FOURIER-Studie daran nichts ändern wird. Die monatlichen Therapiekosten von Evolocumab belaufen sich in Deutschland auf ca. 670 bis 1.000 €.

### Lipid-Apherese

Wie bei einer Blutwäsche wegen Nierenversagens (Dialyse) wird Blut aus dem Körper heraus- und wieder hineingeleitet. Dabei wird das LDL-Cholesterin mit unterschiedlichen Methoden entfernt.

- 1 G-BA (2016) Arzneimittel-Richtlinie/Anlage III: Nummer 35a – Evolocumab. [www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2600/](http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2600/)
- 2 Sabatine MS u.a. (2017) N Engl J Med; 376, S. 1713