

PCSK9-Inhibition: Einsatz in Klinik und Praxis

Wolfgang Koenig und Veronika Sanin

TUM

Technische Universität München



Deutsches Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
Klinik a. d. Technischen Universität München

- *Honorar für Vorträge:* AstraZeneca, Novartis, MSD, Amgen, Sanofi, Actavis, Berlin Chemie
- *Mitglied in Advisory Boards:* Novartis, Pfizer, The Medicines Company, Amgen, AstraZeneca, MSD, Kowa
- *Teilnahme an klinischen Studien:* LEADER (Novo Nordisk), CANTOS (Novartis), FOURIER, GLAGOV (Amgen), OPTIONS I und II (Sanofi/Regeneron), SPIRE (Pfizer), CAIN III (MHICC), PROMINENT (Kowa), DalGene (DalCor), COLCOT (MHICC)
- *Forschungsunterstützung:* Abbott, Roche Diagnostics, Beckmann, Singulex
- *Aktienbesitz pharmazeutischer Unternehmen:* keine

- **Hintergrund**
- **Patientengruppen**
 1. Hochrisikopatienten, die den LDL Zielwert nicht erreichen
 2. Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie
 3. Patienten mit Statintoleranz
- **Zusammenfassung**

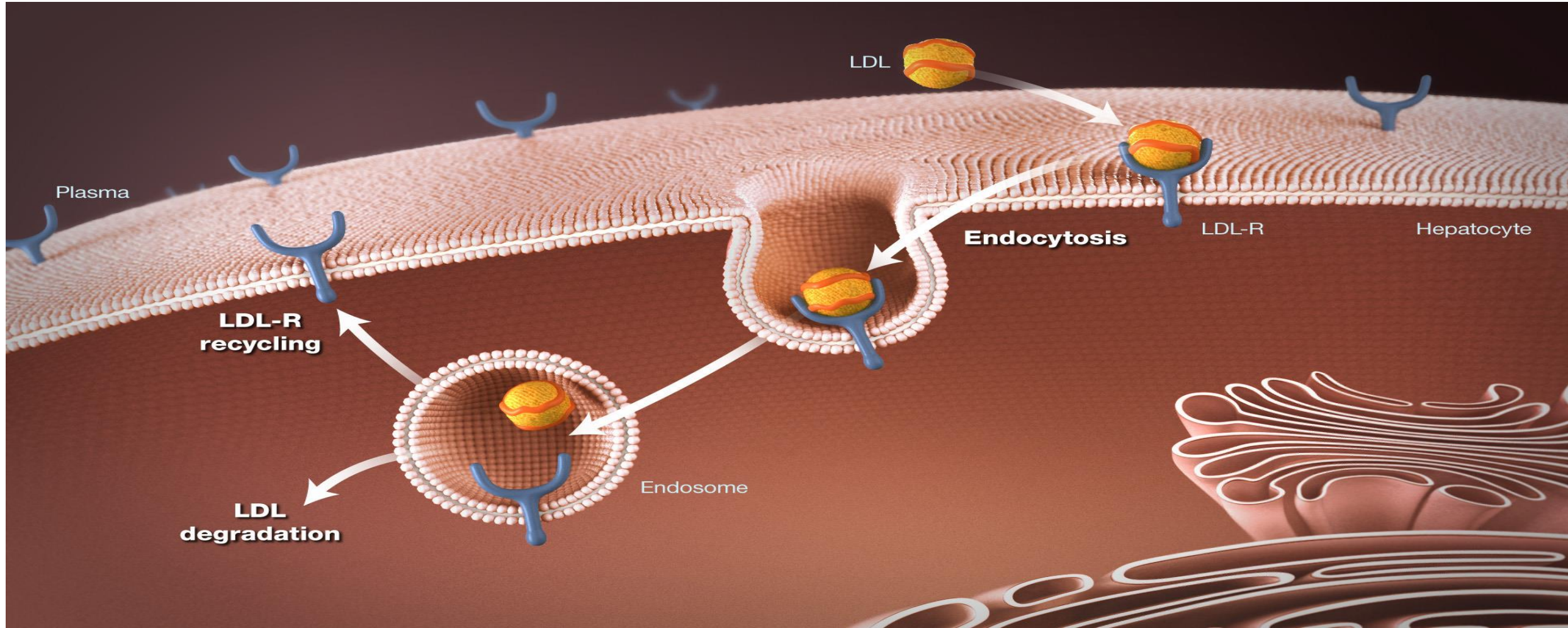
- PCSK9 wurde 2003 als Regulator des hepatischen LDL-R entdeckt
- Plasmatisches PCSK9 bindet an den LDL-R, reduziert das Recycling, führt zu einer effektiven Downregulation der LDL-R Aktivität und erhöht das Plasma LDL-C.
- Personen mit Gain-of-Function Mutationen haben höhere Plasma LDL-C und ein erhöhtes KHK Risiko, während Personen mit Loss-of-Function Mutations niedrigere Plasma LDL-C und ein geringeres KHK Risiko besitzen.
- PCSK9 Spiegel nehmen unter Statin Therapie zu
- PCSK9 erscheint als ein attraktives neues Target zur Therapie der Hypercholesterinämie.

¹Abifadel M et al. Nat Genet 2003;34:154-156

²Cohen et al. N Engl J Med 2006. 354;1264-72

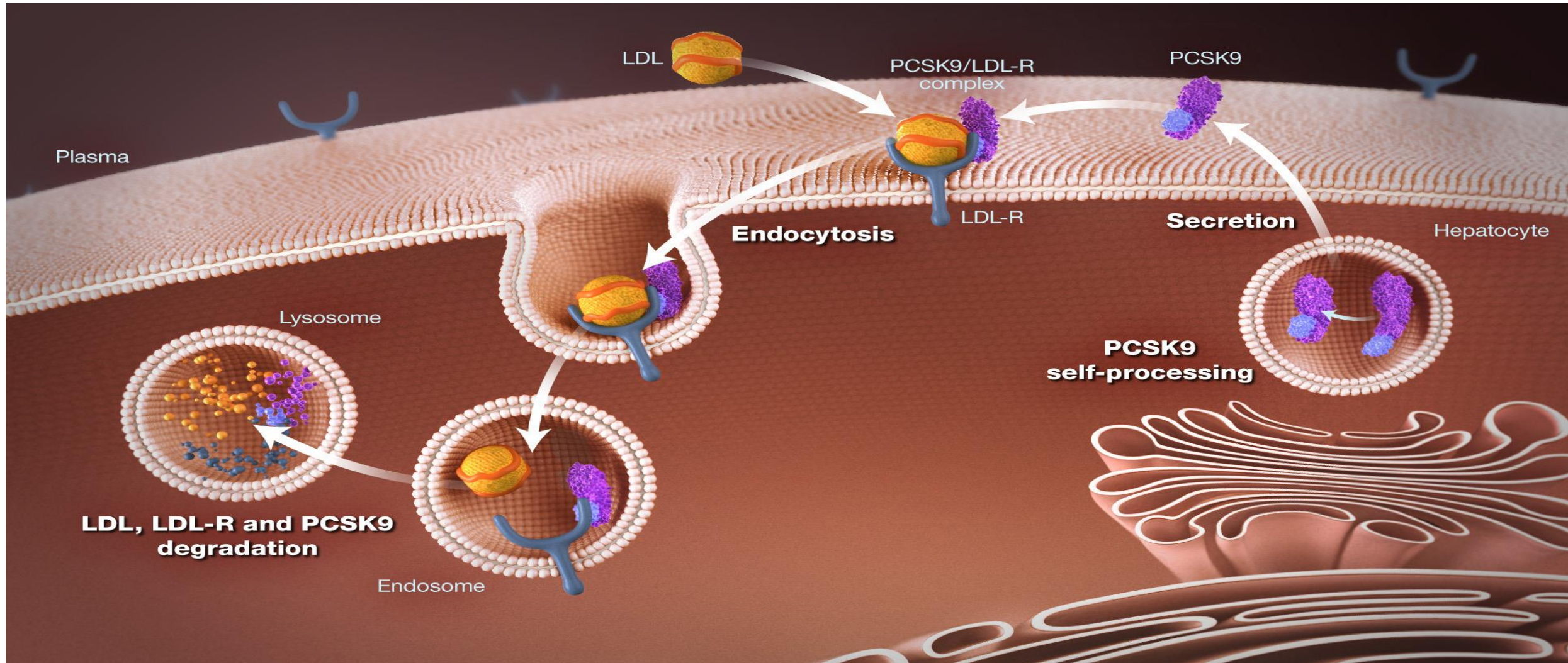
³Careskey HE et al. J Lipid Res 2008;49:394-98

LDL-R spielen eine Schlüsselrolle in der Regulation der Plasma LDL-C Konzentration



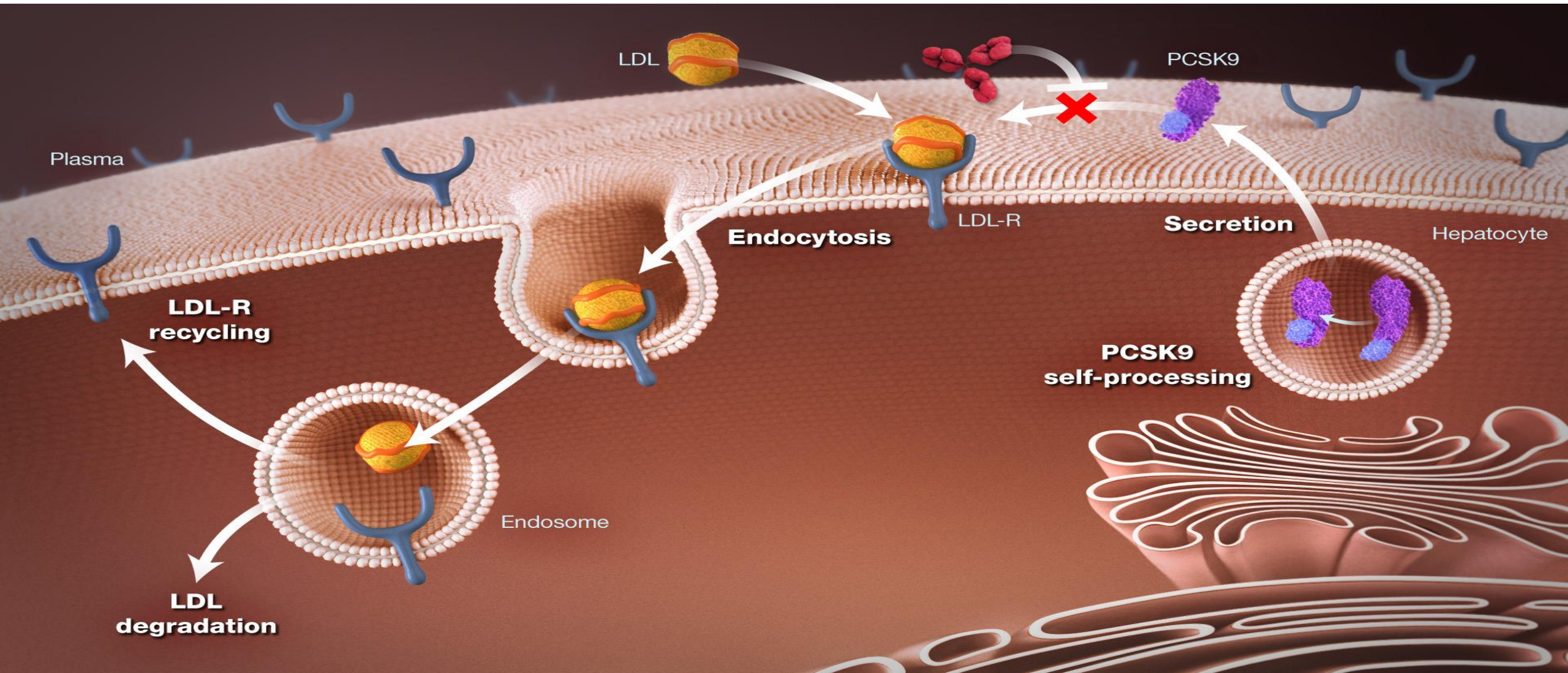
1. Brown MS, Goldstein JL. Proc Natl Acad Sci U S A. 1979;76:3330-3337.
2. Steinberg D, Witztum JL. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106:9546-9547.
3. Goldstein JL, Brown MS. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:431-438.

PCSK9 reguliert die Expression von hepatischen LDL-Rs an der Zelloberfläche

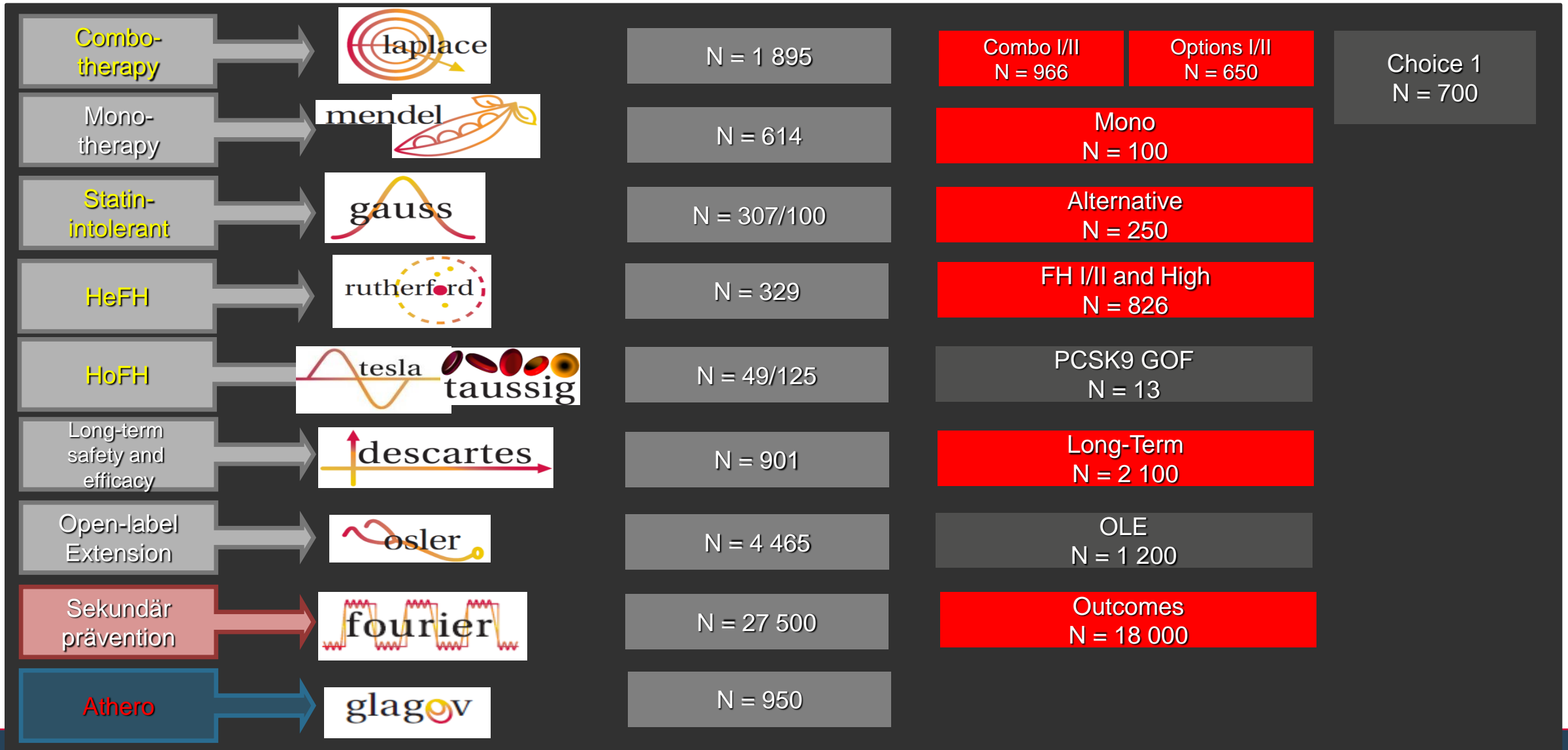


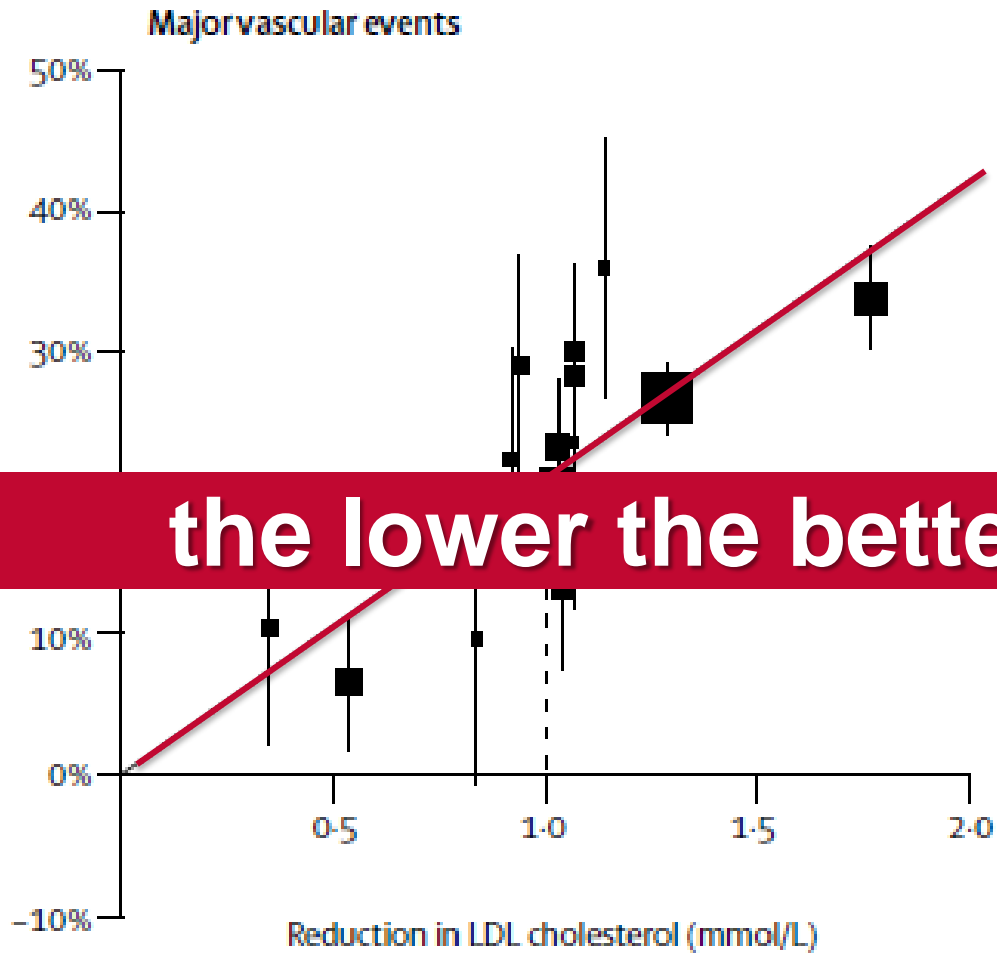
1. Qian YW, Schmidt RJ, Zhang Y, et al. J Lipid Res. 2007;48:1488-1498.
2. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. J Lipid Res. 2009;50(suppl):S172-S177

Anti-PCSK9 mABs blockieren die PCSK9/LDL-R Interaktion und senken LDL-C

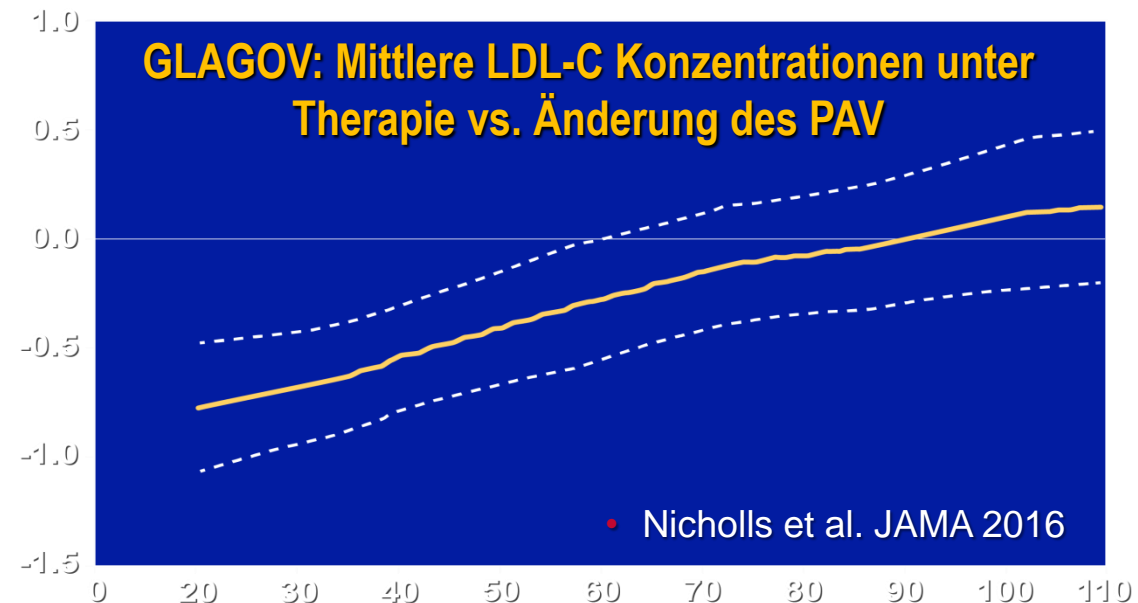


PROFICIO (Amgen) Phase 3 vs ODYSSEY (Sanofi/REGN)





- LDL-Cholesterin stellt einen zentralen kardiovaskulären Risikofaktor dar.
- Eine Senkung des LDL-C um 40mg/dl führt zu einer relativen Risikoreduktion vaskulärer Ereignisse **um 21%**



- Leitliniengerechte LDL-C- Zielwerte meist nicht erreicht
- Familiäre Hypercholesterinämie
- Statinunverträglichkeit



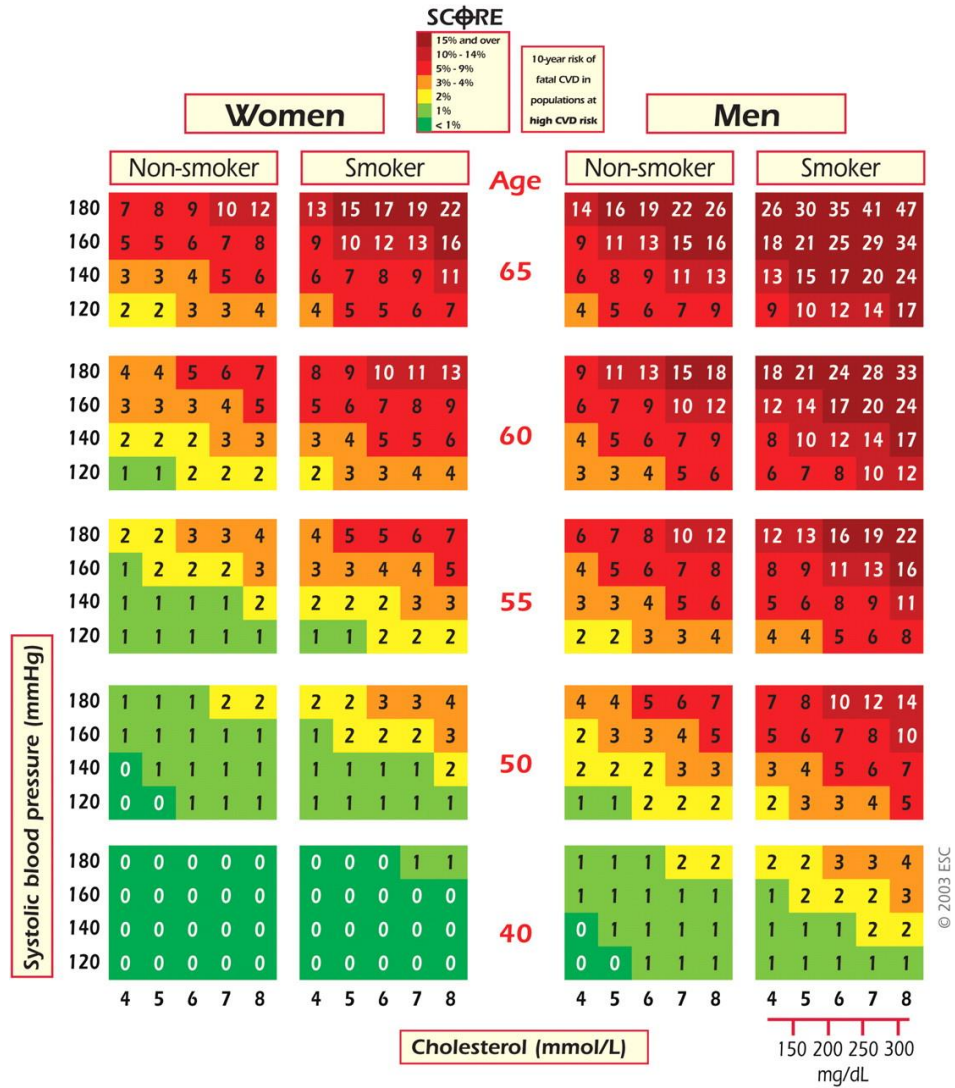
- Hintergrund

- **Patientengruppen**

1. Hochrisikopatienten, die den LDL Zielwert nicht erreichen
2. Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie
3. Patienten mit Statintoleranz

- Zusammenfassung

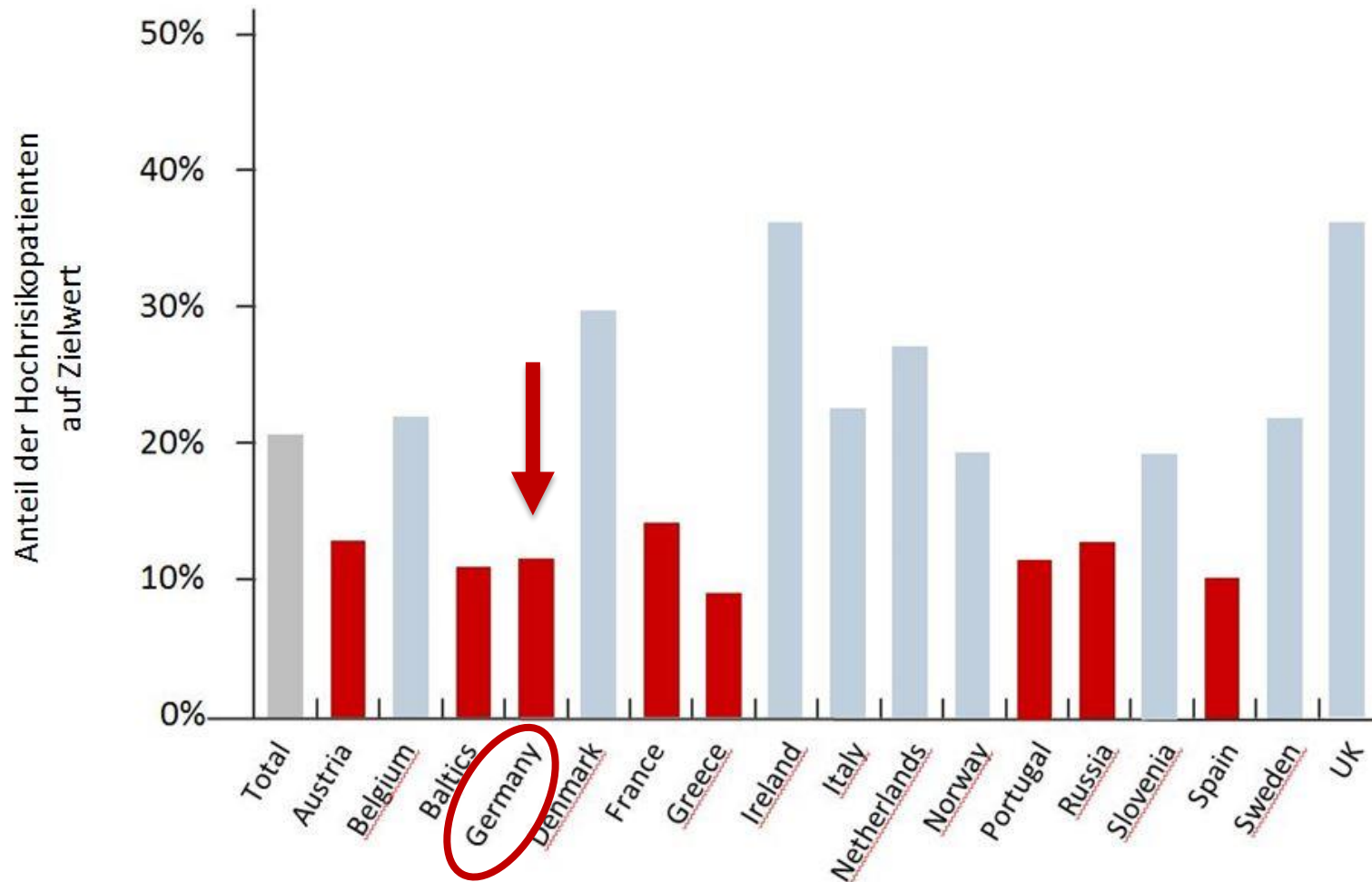
1. Identifikation von LDL-Hochrisiko-Patienten



- LDL-Zielwert hängt vom individuellen kardiovaskulären Gesamtrisiko ab!

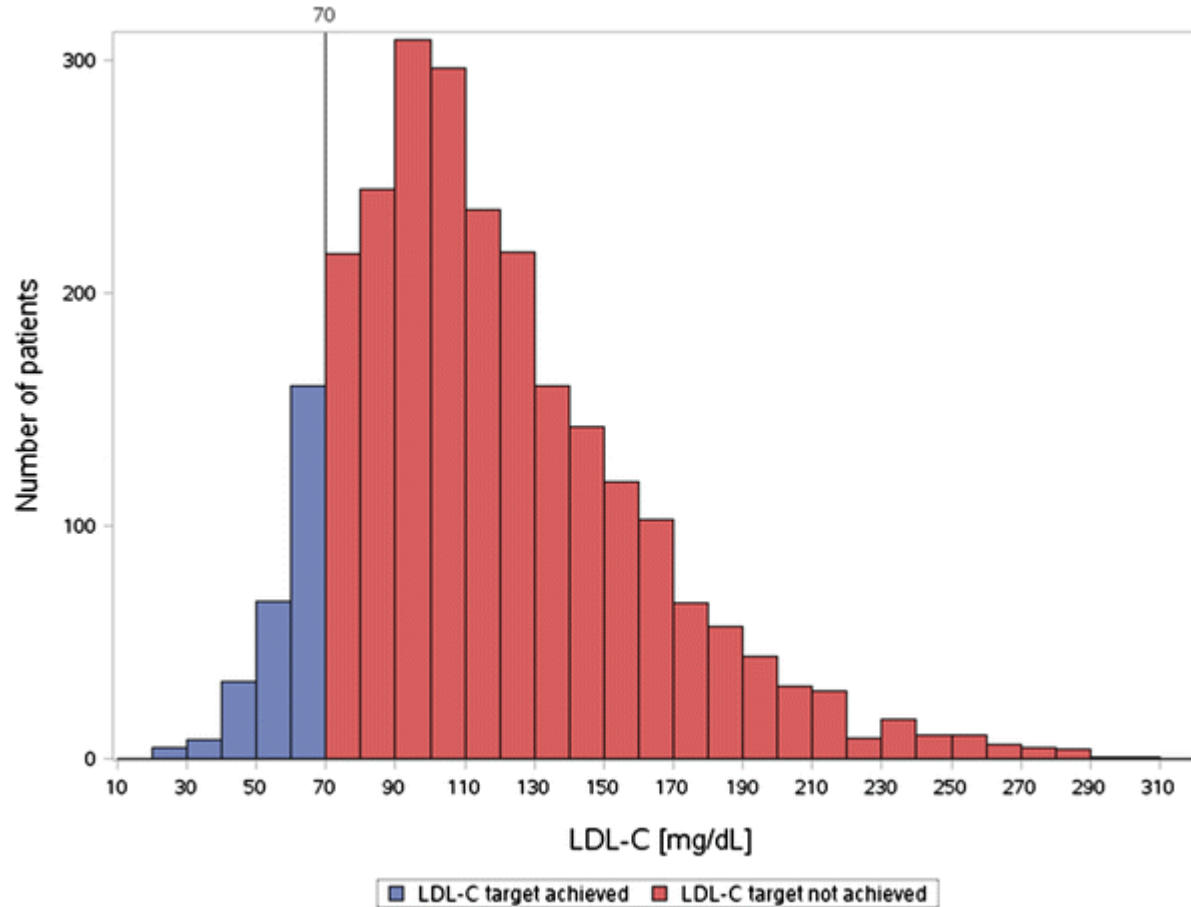
Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
Bei Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko (bestehende kardiovaskuläre Erkrankung, Typ-2 Diabetes, Typ-1-Diabetes mit Organschaden, moderate/schwere chronische Nierenerkrankung oder ein SCORE Level > 10%) : < 70 mg/dl (<1,8 mmol/l) oder eine 50% Reduktion wenn der Ausgangs-LDL Wert zwischen 70 und 135 mg/dl liegt	I	B
Bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko (Akkumulation mehrerer Risikofaktoren und /oder eine SCORE Level >5% <10%): <100 mg/dl (<2,5 mmol/l) oder eine 50% LDL-Reduktion wenn der Ausgangswert zwischen 100 und 200 mg/dl liegt	I	B
Bei Patienten mit einem niedrigen oder moderaten kardiovaskulären Risiko (SCORE Level >1 bis <5%): <115 mg/dl (<3,0 mmol/l)	IIa	C

LDL- Zielwert im Ländervergleich

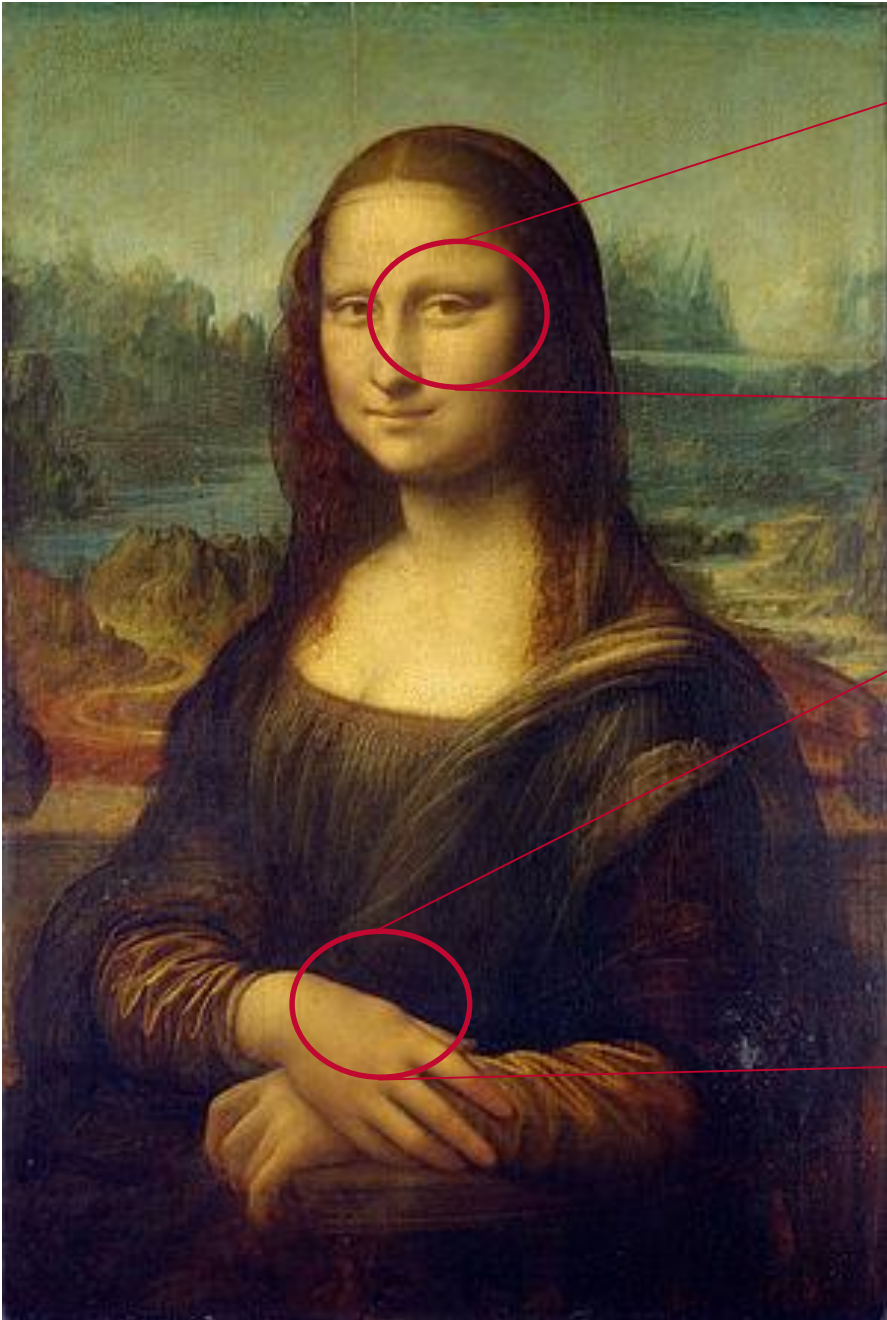


- Rote Balken kennzeichnen Länder mit einer Zielwernerreichung < 15%

LDL-C-Zielwerte werden mit Atorvastatin in der Praxis selten erreicht



90% der Hochrisikopatienten in Deutschland erreichen ihren Zielwert von 70 mg/dl nicht!



- **Familiäre Hypercholesterinämie**

2. Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie

- Häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung (autosomal dominant)
- Ätiologie: Mutationen in LDL-Rezeptor, Apo-B-100, PCSK-9
- UNTERDIAGNOSTIZIERT!
- **Bei HeFH > Kardiovaskuläre Risiko 10fach erhöht!**
- **Prävalenz:**
 - Homozygote FH: 1: 1 Mio. LDL-Werte: 1000 mg/dl
 - Heterozygote FH: 1:200/300 LDL-Werte: 190-500 mg/dl
- **Klinik:**
 - LDL-C > 190 mg/dl
 - Xanthome, Arcus corneae
- **Therapie:**
 - Hochdosierte Statintherapie
 - PCSK9- Inhibitoren
 - Lipid- Apherese



Diagnose: Familiäre Hypercholesterinämie

Dutch-Score

Criteria	Points
1) Family history	
First-degree relative with known premature (men: <55 years; women: <60 years) coronary or vascular disease, or	
First-degree relative with known LDL-C above the 95th percentile	1
First-degree relative with tendinous xanthomata and/or arcus cornealis, or	
children <18 years of age with LDL-C above the 95th percentile (see 9.1.2.3)	2
2) Clinical history	
Patient with premature (men: <55 years; women: <60 years) coronary artery disease	2
Patient with premature (men: <55 years; women: <60 years) cerebral or peripheral vascular disease	1
3) Physical examination	
Tendinous xanthomata	6
Arcus cornealis before age 45 years	4
4) LDL-C levels	
LDL-C \geq 8.5 mmol/L (325 mg/dL)	8
LDL-C 6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL)	5
LDL-C 5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL)	3
LDL-C 4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL)	1
5) DNA analysis	
Functional mutation in the LDLR, apoB or PCSK9 gene	8

fh score
Calculate your patient's Familial Hypercholesterolaemia score

Welcome to FH Score

FH Score is intended for use by healthcare professionals to support the diagnosis of adult patients at risk of heterozygous familial hypercholesterolaemia. It is based on the guidelines in the Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society¹ and calculates a score for your patient based on your answers to a set of 10 questions, known as the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria. The score determines the likelihood of an FH Diagnosis as **unlikely, possible, probable** or **definite** FH.

I certify that I am a healthcare professional practicing in...

Germany DE/DE > The UK >

I am not a Healthcare Professional >

This tool is endorsed by:

¹ Nordestgaard BG, Chapman JM, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. European Heart Journal 2013; 34:3478-3490

Privacy & Cookie Policy

Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, The Netherlands 2015 Version 1.1.0

We use cookies to give you the best experience on our website. If you continue without changing your settings, this will indicate your consent to receive all cookies on the FH Score website. However, if you would like to, you can change your cookie settings at any time. To find out more visit our cookie policy. Cookie Information for Users

<https://www.fhscore.eu>

LDL-Cholesterin > 190 mg/dl (4,9 mmol/L)

- **Positive Familienanamnese**

- Familienangehörige I° mit LDL-C >190 mg/dL oder
- Vorzeitiger KHK (Frauen <60 J, Männer <55 J oder
- mit Xanthomen

oder

- **Nachweis von tendinösen Xanthomen oder**
- **Arcus cornea < 45 Jahre**

Klinische Diagnose FH

LDL-C- Senkung:

- < 100 mg/dl für alle Patienten mit FH
- < 70 mg/dl bei FH mit klinischen Atherosklerosemanifestationen

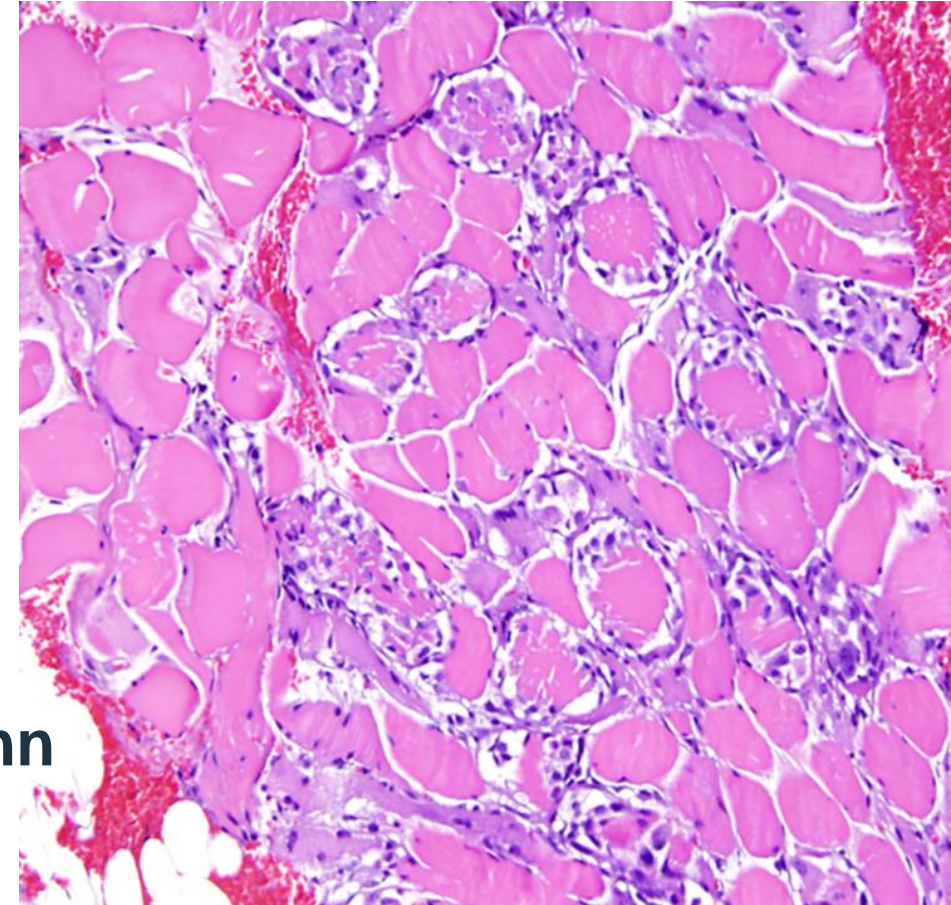
Genetische Diagnostik

- LDL-R, ApoB-100, PCSK9

- **Hintergrund**
- **Patientengruppen**
 1. Hochrisikopatienten, die den LDL Zielwert nicht erreichen
 2. Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie
 3. Patienten mit Statintoleranz
- **Zusammenfassung**

3. Patienten mit Statinintoleranz

- Prävalenz: mind. 5-10%
- heterogene Ätiologie
- Rhabdomyolyse (1: 100 000)
- proximale, symmetrische Muskelschmerzen, meist ohne CK-Erhöhung
- typischerweise 4-6 Wochen nach Therapiebeginn



Nach Änderung des Statinpräparats / Dosierung / Einnahmefrequenz können 90% der SAMS-Patienten mit Statin behandelt werden!

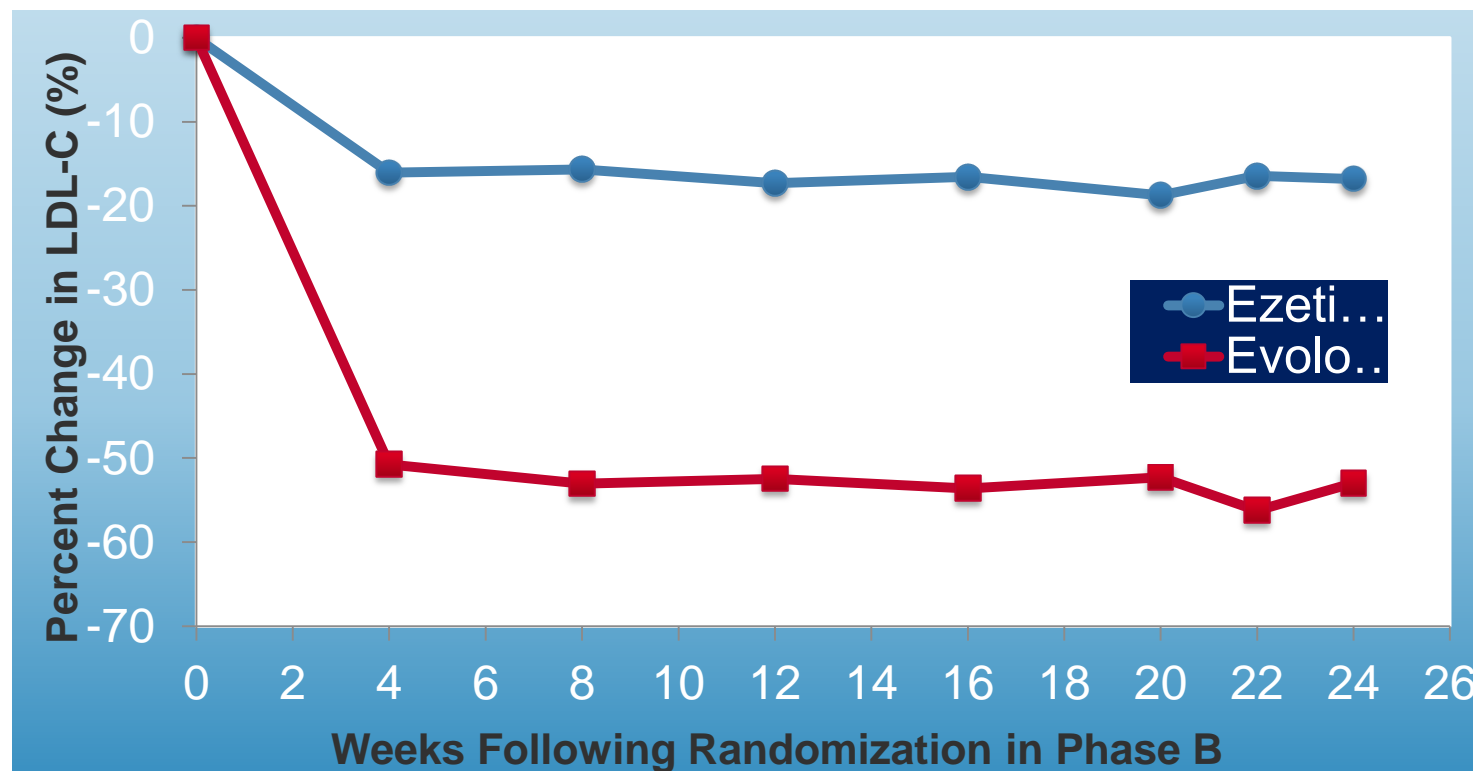
Punkteschema für die Diagnostik von SAMS

klinische Symptomatik	Punkte
Lokalisation/Verteilung	
symmetrisch Hüftbeuger/Oberschenkel	3
symmetrisch Wade	2
symmetrisch Schultergürtel	2
unspezifisch asymmetrisch, intermittierend	1
zeitlicher Zusammenhang mit Beginn der Statin-Einnahme	
Symptome nach < 4 Wochen	3
Symptome nach 4–12 Wochen	2
Symptome nach > 12 Wochen	1
nach Absetzen	
Besserung innerhalb < 2 Wochen	2
Besserung innerhalb 2–4 Wochen	1
keine Besserung > 4 Wochen	0
Reexposition	
Symptome treten innerhalb von < 4 Wochen wieder auf	3
Symptome treten innerhalb von 4–12 Wochen wieder auf	1

Diagnose Statin-assoziiertes Muskelbeschwerden

- 9-11 P. wahrscheinlich
- 7-8 P. möglich
- <7 P. unwahrscheinlich

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Evolocumab bei Patienten mit Statintoleranz



- Evolocumab reduziert im Vergleich zu Ezetimib LDL-C um weitere 37-38%!



andere Ursachen für Muskelbeschwerden oder Interaktionen ausschließen

Zeit nehmen für Patient/-in

CK < 4 x ULN

CK > 4 x ULN

Therapie für 2 Wochen absetzen

Therapie für 2 Wochen absetzen

Symptome verbessert:

Statin fortführen

Symptome verbessert:

Statin wechseln

Symptome treten nicht mehr auf:

Statin weiter

Symptome treten wieder auf

höchste verträgliche Statin-Dosis ermitteln

Statin wechseln, mit niedriger Dosis beginnen, evt. alternierende Dosierung

LDL-C Therapieziel erreichen:

Kombinationstherapie mit Ezetimib oder Gallensäureresorptionsinhibitor in Betracht ziehen

**alternative Option
PCSK9-Inhibitoren**

Definition LDL-Zielwert, Risikoabschätzung



- Für welche Patienten ist Evolocumab verordnungs- erstattungsfähig?

Patienten mit **HoFH** oder **HeFH**, bei denen medikamentöse und diätische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind



Patienten mit **nicht ausreichend gesenktem LDL-C Wert***, unter max. diätetischer und medikamentöser lipidsenkende Therapie (grundsätzlich dokumentiert über einen Zeitraum von 12 Monaten)



- Therapie muss durch Fachärzte der Inneren Medizin (Kardiologie, Angiologie, Nephrologie, Endokrinologie, Diabetologie) eingeleitet werden

HoFH – familiäre homozygote Hypercholesterinämie; HeFH familiäre heterozygote Hypercholesterinämie;

*Therapierefraktärer Verlauf; Indikation zur Durchführung einer Lipid-Apherese



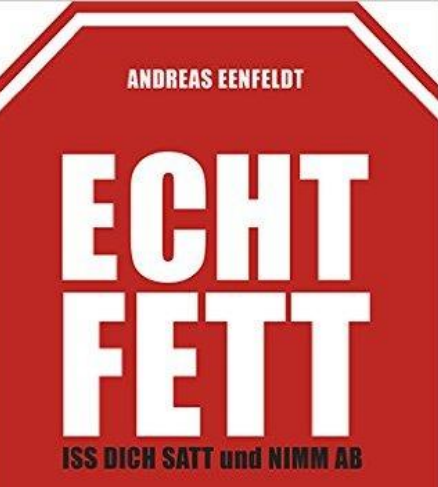
Gemeinsamer
Bundesausschuss

- Der individuelle LDL-C - Wert hängt vom kardiovaskulären Riskioprofil ab
- Es gilt : „**the lower the better; the earlier the better**“
- LDL-C Zielwert (<70 mg/dL) wird trotz Statintherapie bei ~90% der Patienten nicht erreicht
- Familiäre Hypercholesterinämie ist häufig!
- Nach Änderung des Präparats -Dosierung- oder Einnahmefrequenz - können 90% der Patienten mit SAMS mit einem Statin behandelt werden!

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Prof. Dr. Wolfgang Koenig
koenig@dhm.mhn.de



PCSK9 Inhibition: A Revolution in Cholesterol Therapy

This activity is supported by an educational grant from Sanofi US and Regeneron Pharmaceuticals.

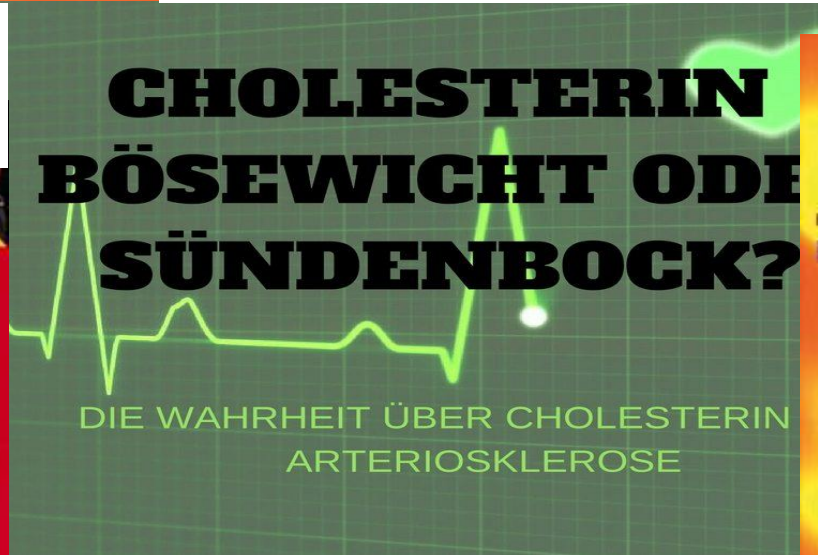
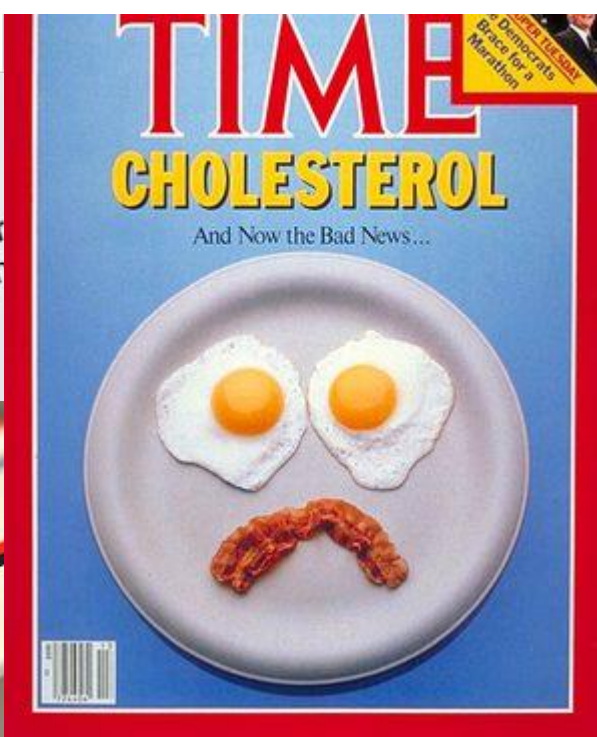


THIS NEW CHOLESTEROL DRUG MAY BE WORSE THAN STATINS



Lipidsenker PCSK9-Hemmer: Statine waren gestern

APOTHEKE ADHOC, 07.04.2016 12:22 Uhr



Warum?

