

# Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Wann ist ein PCSK9-Inhibitor sinnvoll?

## Peripheral Arterial Disease: When is a PCSK9 Inhibitor Useful?

### Autoren

Knut Kröger<sup>1</sup>, Christine Espinola-Klein<sup>2</sup>, Ulrich Hoffmann<sup>3</sup>, Christoph Kalka<sup>4</sup>, Holger Lawall<sup>5</sup>, Norbert Weiss<sup>6</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Gefäßmedizin, HELIOS Klinik Krefeld
- 2 Abteilung für Angiologie, Zentrum für Kardiologie/ Kardiologie I, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz
- 3 Sektion Angiologie, München Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Ludwig-Maximilians-Universität München
- 4 Klinik für Angiologie und Kardiologie, Marienhospital Brühl
- 5 Praxis für Herz-Kreislauf-erkrankungen und Akademie für Gefäßkrankheiten, Ettlingen
- 6 Universitäts GefäßCentrum & Medizinische Klinik III – Bereich Angiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden an der Technischen Universität Dresden

### Schlüsselwörter

periphere arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herz-erkrankung, LDL-Cholesterin, PCSK9-Inhibitor

### Key words

peripheral arterial disease, coronary heart disease, LDL cholesterol, PCSK9 inhibitors

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0639-8325>

Online-Publikation: 4.7.2018

Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 1391–1396

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 0012-0472

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Knut Kröger

Klinik für Gefäßmedizin

HELIOS Klinik Krefeld, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld

knut.kroeger@helios-gesundheit.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt bei Patienten mit manifester peripherer arterieller

Verschlusskrankheit (PAVK) ebenso wie bei KHK oder zerebrovaskulärer Erkrankung einen LDL-C-Zielwert <70 mg/dL oder eine Reduktion um 50 %, wenn der Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dL liegt. Die Applikation eines PCSK9-Inhibitors ermöglicht die Zielwerterreichung für viele Patienten, die dies unter einer maximalen Statintherapie in Kombination mit Ezetemib nicht erreichen. In der Fourier-Studie konnte für Patienten mit PAVK, die bei Studieneinschluss weder einen Myokardinfarkt noch einen Apoplex erlitten hatten, eine deutliche Risikoreduktion (RR) sowohl der kardiovaskulären (RR = 0,67; 0,47 – 0,96; p = 0,0283) als auch der die Extremität betreffenden Endpunkte (RR = 0,43; 0,19 – 0,99; p = 0,042) erreicht werden. Diese Patienten werden insbesondere bei Fachärzten für Angiologie erkannt und diese Facharztgruppe ist im GBA-Beschluss als Verordner speziell genannt.

### ABSTRACT

The guideline of the European Society of Cardiology recommends an LDL-C target <70 mg/dL or a 50% reduction in patients with manifest peripheral arterial disease (PAD) as well as in CHD or cerebrovascular disease when the baseline LDL-C is between 70 and 135 mg/dL. Application of a PCSK9 inhibitor allows target attainment for those patients who do not achieve this under maximal conventional therapy with a statin in combination with ezetimib. In the Fourier study, patients with PAOD who had neither a myocardial infarction nor a stroke at admission of the study had a significant risk reduction (RR) of both cardiovascular (RR = 0.67, 0.47 – 0.96, p = 0.0283) as well as extremity endpoints (RR = 0.43 (0.19 – 0.99; p = 0.042)). In Germany these patients are primarily seen by angiologists. This group of vascular specialists is specifically mentioned in the decision of the Federal Joint Committee as one of those who may indicate treatment with PCSK9 inhibitors.

## Einleitung

Laut der aktuellen „S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK)“ ist die PAVK als eine Einschränkung der Durchblutung der die Ex-

tremitäten versorgenden Arterien bzw. seltener der Aorta definiert [1]. Insbesondere wegen der demografischen Entwicklung zählt sie zu den häufigsten Erkrankungen unserer Zeit. In etwa 95 % der Fälle wird die PAVK durch eine Arteriosklerose und/oder Atherothrombose bedingt und stellt einen komplexen Krank-

heitsprozess dar, der alle arteriellen Gefäßregionen des Körpers betreffen kann. Herzinfarkt, Schlaganfall und PAVK sind lediglich unterschiedliche Manifestationsformen derselben Erkrankung [2]. Die schwerste Form der PAVK ist die kritische Extremitätenischämie mit Entwicklung ischämischer Läsionen mit drohender Amputation der betroffenen Extremität.

Die Koinzidenz einer PAVK mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK) ist häufig und wird durch eine kardio-pulmonal limitierte Gehstrecke infolge Angina pectoris oder Dyspnoe leicht übersehen. Sie verschlechtert die Prognose gegenüber dem singulären Auftreten beider Erkrankungen erheblich [3]. Eine französische Querschnittsstudie in hausärztlichem Patientengut (IPSI-LON-Studie) detektierte mittels ABI in 26,6% von 1340 Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne weitere bekannte Atherosklerose-Manifestation eine PAVK [4]. Eine Untersuchung mit simultaner peripherer und koronarer Angiografie bei Patienten mit intermittierender Claudicatio oder kritischer Extremitätenischämie fand eine prävalente koronare Herzkrankheit ( $\geq 50\%$ ige Koronarstenose in der Koronarangiografie) bei 67 von 107 Patienten (62%) [5]. Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer koinzidenten KHK und insbesondere einer koronaren Mehrgefäßerkrankung bei Patienten mit PAVK weiter [5, 6]. Tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse nach einem Jahr Verlaufsbeobachtung bei Patienten aus dem REACH-Register (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) stiegen von 13% bei alleiniger KHK auf 23,1% bei Patienten mit koinzidenter KHK und PAVK an [7]. Eine andere Arbeit konnte zudem zeigen, dass das mittelfristige Überleben von Patienten, welche wegen einer symptomatischen PAVK erstmals revascularisiert wurden, signifikant schlechter ist (Hazard Ratio 1,6–2,1) als das von Patienten, die wegen einer symptomatischen KHK interventionell behandelt wurden [8]. Das Therapieziel aller Facharztgruppen, die sich mit PAVK-Patienten beschäftigen, muss es daher sein, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu senken und die Funktion und den Erhalt der Extremität zu sichern.

#### Merke

**Der Nachweis einer PAVK geht mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einher.**

## Therapie der PAVK

Die Leitlinienempfehlung umfasst die konservative und medikamentöse Therapie, die interventionelle und chirurgische Behandlung der akuten und chronischen PAVK im asymptomatischen Stadium (PAVK I nach Fontaine, Rutherford I) und den Stadien der Claudicatio intermittens (Stadium II nach Fontaine, Rutherford II und III) sowie der kritischen Extremitätenischämie (Stadium III und IV nach Fontaine, Rutherford IV-VI, critical limb ischemia) [1]. Die Säulen der Behandlung der PAVK sind die Behandlung der vaskulären Risikofaktoren sowie der Begleiterkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der KHK und der zerebrovaskulären Gefäßerkrankungen und die Verbesserung des peripheren Blutflusses bei symptomatischen Patienten. Als Behandlungsziele definieren die aktuelle Leitlinie [1] und die neue Leitlinie der Euro-

päischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology = ESC) [9] daher:

- die Hemmung der Progression der PAVK
- die Risikoreduktion peripherer vaskulärer Ereignisse
- die Reduktion kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse
- die Reduktion von Schmerzen
- die Verbesserung von Belastbarkeit, Gehleistung und Lebensqualität
- die Vermeidung von Amputationen

Ein Behandlungsziel ist auch die Reduktion weiterer Gefäßeingriffe (arterielle Rekonstruktionen) im klinischen Verlauf der Erkrankung. Die Basisbehandlung umfasst das Gehtraining bei Claudicatio intermittens, die Gewichtsreduktion bei Übergewicht, die Nikotinkarenz bei Rauchern sowie die Behandlung der arteriellen Hypertonie, der Hypercholesterinämie und des Diabetes mellitus.

Betrachtet man die Stadien der PAVK, sind die Behandlungsziele im Stadium I–IV die Risikoreduktion aller vaskulären Komplikationen, im Stadium II Besserung der Gehleistung, der Mobilität und der Lebensqualität, und im Stadium III und IV Extremitäten-erhalt, Schmerzreduktion und Erhalt der Lebensqualität.

#### Merke

**Die Therapie der PAVK umfasst eine Behandlung der vaskulären Risikofaktoren.**

## PAVK und Dyslipidämie

Die aktuelle S3-Leitlinie zur PAVK hält fest, dass erhöhte Gesamtcholesterinkonzentrationen, erhöhte LDL-Cholesterinspiegel, Erhöhung der Triglyzeride und von Lipoprotein (a) sowie erniedrigte HDL-Spiegel unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten der PAVK sind [1]. Zwischen der Höhe des LDL-Cholesterinspiegels und dem Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-index, ABI) bei Patienten mit einer neu diagnostizierten PAVK wurde eine inverse Korrelation nachgewiesen [10]. In der Heart Protection Study konnte Simvastatin bei Patienten mit einer PAVK, unabhängig vom Vorliegen einer KHK bei Studienbeginn, die Gesamtmortalität und die vaskuläre und kardiale Ereignisrate signifikant senken [11]. Dies galt auch für Patienten mit normalen Cholesterinwerten. Es ließ sich kein Cholesterinschwellenwert nachweisen, unterhalb dessen kein Nutzen mehr nachweisbar war. Simvastatin reduzierte in der 4S-Studie die Inzidenz von Schlaganfällen und Claudicatio intermittens [12, 13]. Bei Patienten mit Claudicatio ergaben Studien mit unterschiedlichen Dosierungen von Atorvastatin bzw. Simvastatin eine signifikant verbesserte schmerzfreie oder absolute Gehstrecke im Vergleich zu Placebo nach 3, 6 oder 12 Monaten. Die Studien untersuchten zwar zum Teil nur kleine Patientenkollektive, zeigen aber einen homogenen, reproduzierbaren Effekt unabhängig von der Beobachtungsdauer für beide Substanzen [14–16]. Bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie nach Venenbypassoperation verbesserten Statine im Rahmen der PREVENT-III-Studie (Project of Ex-Vivo vein graft Engineering via Transfection III) das Überleben nach einem Jahr signifikant [17]. In einer niederländischen Studie wurde eine aggres-

sive Lipidsenkung mit einer niedrig dosierten Statintherapie (Atorvastatin 80 mg/Tag vs. Simvastatin 20 – 40 mg/Tag) bei 8888 post-myokardialen Infarktpatienten verglichen [18]. Während einer medianen Nachuntersuchung von 4,8 Jahren entwickelten 94 Patienten (2,2 %) in der Atorvastatin- und 135 Patienten (3,2 %) in der Simvastatingruppe eine PAVK (HR = 0,70, 95 %-KI 0,53 – 0,91,  $p = 0,007$ ). Bei Patienten mit bekannter peripherer arterieller Verschlusskrankheit reduziert eine Statintherapie die Notwendigkeit peripherer Revaskularisation (von 21,7 auf 18,2 %) und von Amputationen (von 5,6 auf 3,8 %) im 4-Jahresverlauf [19]. In der Subgruppe der Patienten mit kritischer Extremitätenischämie wird durch eine Statintherapie die Amputationsrate sogar um 32 % reduziert [20].

Die aktuelle ESC-Leitlinie zum Management der Dyslipidämie [21] unterscheidet Patienten mit einem geringen, erhöhten und stark erhöhten Risiko, innerhalb der nächsten 10 Jahre an einer kardiovaskulären Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder andere gefäßverschießende Erkrankungen und plötzlichem Herztod) zu versterben. Für die Gruppe mit stark erhöhtem Risiko liegt dieses bei über 10 %. Das Risiko kann bei Menschen ohne manifeste Gefäßerkrankung mit dem SCORE-Modell [22] abgeschätzt werden oder wird durch die klinische Manifestation einer Gefäßerkrankung definiert. Zur klinischen Manifestation einer Gefäßerkrankung gehört die PAVK ebenso wie die koronare Herzerkrankung oder zerebrovaskuläre Erkrankung. Vor diesem Hintergrund formulierten die Mitglieder der Leitlinienkommission der ESC folgende Empfehlung mit dem Empfehlungsgrad I und dem Evidenzniveau B:

- Bei Patienten mit einem stark erhöhten Risiko wird ein LDL-C-Zielwert  $< 70$  mg/dL oder eine Reduktion um mindestens 50 %, wenn der Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dL liegt, empfohlen.

Der Nutzen einer LDL-senkenden Therapie betrifft sowohl die kardialen als auch die peripheren Ereignisse. Eine systematische Überprüfung von 18 Studien mit mehr als 10 000 Patienten mit normalem bis erhöhtem Cholesterinspiegel berichtet, dass eine lipidsenkende Therapie bei Patienten, die von Atherosklerose der unteren Extremität betroffen sind, mit einer 20 %igen Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und einer nicht signifikanten 14 %igen Reduktion der Gesamtmortalität verbunden ist [23]. Im REACH-Register war eine Statintherapie mit einer um 18 % niedrigeren Ereignisrate, bezogen auf eine Verschlechterung der Extremität verbunden (Verschlechterung der Claudicatio, Verschlechterung hin zur kritischen Ischämie, perkutane oder offene Revaskularisation, Amputation) [19]. Selbst bei fortgeschrittener PAVK im Stadium der kritischen Extremitätenischämie verbesserte eine Statintherapie die 1-Jahres-Mortalität und die Chance des amputationsfreien Überlebens [20]. Diese Analysen führen dazu, dass die Leitlinienkommission speziell für die Patienten mit einer PAVK eine Empfehlung mit dem Empfehlungsgrad I und dem Evidenzniveau A ausspricht:

- Eine PAVK ist ein sehr-risikoreicher Zustand, und eine lipidsenkende Therapie (meist Statine) wird bei diesen Patienten empfohlen.

Trotz dieser eindeutigen Empfehlung erhalten längst nicht alle Patienten mit einer PAVK eine lipidsenkende Therapie. Eine Analyse der Optum-Research-Datenbank ( $n = 1055932$  Personen) in den USA ergab, dass zwar 62 % der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, 52 % aller Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, aber nur 36 % aller Patienten mit einer PAVK eine lipidsenkende Therapie erhielten [24]. In der PACE-PAD-Studie (Patient Care Evaluation – Peripheral Arterial Disease), einer multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie mit 5099 Patienten mit PAVK aus Deutschland lag der Anteil von Patienten, die eine Therapie ihrer Hypercholesterinämie erhielten, immerhin bei 83,3 % [25]. Über die Qualität der Einstellung wurde allerdings nichts berichtet. Eine andere amerikanische Analyse kommt zu dem Schluss, dass Patienten mit einer PAVK eine Leitlinien-gerechte lipidsenkende Therapie nur zu 75 % erhalten [26]. Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung erhielten diese zu 92,2 %. Die Autoren bemängeln, dass viele PAVK-Patienten zwar eine lipidsenkende Therapie erhielten, die LDL-Cholesterinwerte aber weiterhin oberhalb des 2013 geltenden Zielbereichs von  $< 100$  mg/dl lagen.

In der ESC-Leitlinie wird gefolgert, dass in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien eine Statintherapie mit einer Reduktion der 1-Jahres-Mortalitätsraten und schwere unerwünschte Ereignisse assoziiert ist. Trotz dieser vorliegenden Studiendaten und Empfehlungen muss man allerdings festhalten, dass es bis heute keine prospektive randomisierte Interventionsstudie zur Cholesterinsenkung bei PAVK-Patienten gibt, die eine hinreichende Evidenz für einen LDL-Ziel- oder Schwellenwert beschreibt. Deshalb kommt der FOURIER-Studie bei PAVK-Patienten eine besondere Bedeutung zu.

### Merke

**Ein erhöhtes LDL-Cholesterin ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten der PAVK.**

## PAVK und PCSK9-Hemmer

PCSK9 ist ein sezerniertes Protein, welches u. a. die intrazelluläre Degradation des LDL-Rezeptors und damit indirekt dessen Expression auf der Zelloberfläche und dessen Fähigkeit zur Bindung von im Blut zirkulierenden LDL-Partikeln und deren intrazellulären Abbau reguliert. PCSK9 bindet an der Zelloberfläche an den Komplex von LDL-Rezeptor und LDL-Partikel und lenkt diesen Komplex nach intrazellulärer Translokation zum gemeinsamen lysosomalen Abbau. Dadurch werden beide Bestandteile dieses Komplexes degradiert. Bei Fehlen von PCSK9 kann der LDL-Rezeptor weiterhin LDL-Partikel mit seinem Cholesterin-Anteil binden und in die Zelle internalisieren. Interzellulär dissoziiert jedoch der Komplex, das LDL-Partikel wird lysosomal abgebaut und somit Cholesterin aus der Zirkulation entfernt, der LDL-Rezeptor entgeht jedoch dem lysosomalen Abbau und wird an die Zelloberfläche recycelt. Dadurch steigt die Dichte an LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche an, wodurch mehr LDL-Partikel gebunden werden können und die Plasmakonzentration an LDL-Cholesterin sinkt. Pharmakologisch kann die zirkulierende Konzentration von PCSK9 durch monoklonale Antikörper gegen PCSK9 inaktiviert werden.

Derzeit sind die beiden PCSK9-Inhibitoren Evolocumab (Repatha®) und Alirocumab (Praluent®) zur Behandlung der Hypercholesterinämie/Dyslipidämie zugelassen. Es gibt bisher zwei große Endpunkt-Studien zur Wirkung von PCSK9-Hemmern bei Patienten mit kardiovaskulären, arteriosklerotischen Erkrankungen. Die ODYSSEY-outcome-Studie (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) mit 18 942 Patienten mit akutem Koronarsyndrom liegt bisher nur als Kongressbericht vor und hat eine signifikant niedrigere Rate an kardiovaskulären Endpunkten in der Gruppe mit Alirocumab gezeigt (9,5 vs. 11,1 %, HR 0,85, 95 %-KI 0,78 – 0,93,  $p = 0,0003$ ) (ACC Orlando, Florida, USA, March 10, 2018). Die FOURIER-Studie (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) mit Evolocumab ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 27 564 Patienten mit atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung und einem LDL-Cholesterinspiegel von 70 mg/dl oder höher [27, 28]. Die Patienten erhielten eine Statintherapie und wurden zusätzlich randomisiert einer Therapie mit Evolocumab (entweder 140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg monatlich) oder mit einem passenden Placebo als subkutane Injektionen zugewiesen. Dadurch konnten die LDL-Cholesterinwerte von einem Median von 92 mg/dl (Breite 80 – 109) auf einen Median von 30 mg/dl (Breite 19 – 46) gesenkt werden. Der primäre Wirksamkeitsnachweis erfolgte über den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt von Herz-Kreislauf-Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufenthalt für instabile Angina pectoris oder koronare Revaskularisation (MACE = major adverse cardiovascular events). Die mediane Dauer des Follow-up betrug 2,2 Jahre. In dieser Studie wiesen 13,5 % der Patienten in der Evolocumab-Gruppe und 12,9 % in der Placebo-Gruppe als qualifizierendes Ereignis eine PAVK auf. Diese Patienten mit einer PAVK (13,3 % vs. 16,8 %, RR = 0,79; 95 %-KI 0,66 – 0,94;  $p = 0,0098$ ) zeigten eine deutlich höhere relative Risikoreduktion (RR) als die Gesamtpopulation (9,8 vs. 11,3 %, RR = 0,85; 0,79 – 0,92;  $p < 0,001$ ) und auch als Patienten, die bei Studieneinschluss einen Myokardinfarkt aufwiesen (9,6 vs. 10,8 %, RR = 0,88; 0,80 – 0,96). Am besten schnitten die Patienten mit einer PAVK ab, die bei Studieneinschluss weder einen Myokardinfarkt noch einen Apoplex erlitten hatten (7,7 vs. 12,6 %, RR = 0,67; 0,47 – 0,96;  $p = 0,0283$ ). In der FOURIER-Studie wurden als sekundäre Endpunkte auch Ereignisse erfasst, die die periphere Strombahn betreffen. Diese wurde als sogenannte MALE (major adverse limb events) im Sinne eines kombinierten Endpunktes bestehend aus akuter Extremitätenischämie, Major-Amputation oder notfallmäßiger peripherer Revaskularisation bei Ischämie zusammengefasst und auch einzeln berichtet. Dieser beinbezogene kombinierte Endpunkt konnte sowohl in der Gesamtpopulation (0,27 vs. 0,45 %, RR = 0,58; 0,38 – 0,88;  $p = 0,0093$ ) als auch in der PAVK-Gruppe (1,5 vs. 2,4 %, RR = 0,63; 0,39 – 1,03;  $p = 0,063$ ) in der Evolocumab-Gruppe reduziert werden. Die besten Ergebnisse zeigten sich erneut für die Gruppe der PAVK-Patienten, die bisher anamnestisch weder einen Myokardinfarkt noch einen Apoplex hatten. In dieser Gruppe lag die RR des kombinierten peripheren Endpunkts bei 0,43 (1,3 vs. 2,6 %, RR = 0,19 – 0,99;  $p = 0,042$ ). Auch wenn im Vergleich zu den kardiovaskulären die peripher-vaskulären Ereignisse deutlich seltener auftraten, ist ihre Prävention gerade für

die Patienten mit einer PAVK ein wichtiges therapeutisches Ziel. Die Anzahl zu behandelnder Patienten, um ein MACE oder MALE zu verhindern (number needed to treat) lag in dieser Gruppe bei 16. Wichtig ist darauf hinzuweisen, dass in die FOURIER-Studie nur Patienten mit einer relativ stabilen PAVK im Stadium der Claudicatio und pathologischem Knöchel-Arm-Index eingeschlossen wurden, jedoch keine Patienten mit einer chronisch kritischen Extremitätenischämie.

### Merke

**Patienten mit einer PAVK haben in der Fourier-Studie mit einem PCSK9-Inhibitor bzgl. kardiovaskulärer und peripherer Endpunkte besonders gut abgeschnitten.**

## Diskussion

Die Inhibierung des PCSK9 stellt einen neuen pharmakologischen Ansatz zur LDL-C-Senkung dar. Die bisher zugelassenen PCSK9-Inhibitoren sind hochwirksam und nach derzeitiger Studienlage sehr sichere Medikamente, die die LDL-C-Werte auf dem Hintergrund einer Statintherapie im Mittel um weitere 60 % des Ausgangswertes senken können. Sie stellen damit einerseits eine höchst interessante und innovative Entwicklung in der Behandlung der Dyslipidämie dar, andererseits stehen einer breiten Anwendung hohe Therapiekosten entgegen.

Aufgrund der hohen Therapiekosten und der damaligen Datenlage hat der gemeinsame Bundesausschuss (GBA) mit Beschluss vom 04.08.2016 und Inkraftsetzung am 25.10.2016 eine Verordnungsbeschränkung für die PCSK9-Inhibitoren zur Behandlung der Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämie beschlossen. PCSK9-Inhibitoren sind demzufolge „nicht verordnungsfähig solange sie mit Mehrkosten im Vergleich mit anderen Lipidsenkern verbunden sind“. Der Beschluss definiert aber explizit Ausnahmen: Dies gilt nicht für Patienten

- mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebro-vaskuläre Manifestation, PAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Alirocumab muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Nephrologie, Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.



Damit sind die PCSK9-Inhibitoren Reservemedikamente, die genutzt werden können, wenn die Einstellung der LDL-Cholesterinwerte auf den Zielbereich bei manifester arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen von  $< 70$  mg/dl (1,8 mmol/l) über einen Zeitraum von 12 Monaten unter Ausnutzung maximaler diätetischer und medikamentöser Maßnahmen nicht gelingt. Dies gilt auch bei einer Statintoleranz. Diese sollte erst dann diagnostiziert werden, wenn mindestens 3 verschiedene Statine vom Patienten nicht vertragen wurden.

Fakt ist darüber hinaus aber auch, dass PCSK9-Hemmer auf diesem Hintergrund expressis verbis für die Behandlung einer Hypercholesterinämie bei Patienten mit einer PAVK zugelassen sind und zwar unabhängig vom PAVK-Stadium. Ihre Anwendung zielt sowohl auf eine Reduktion kardialer, zerebrovaskulärer als auch beinbezogener, ischämischer Ereignisse.

Die aktuelle Leitlinie der ESC zu peripheren Gefäßerkrankungen [21] betont, dass jeder Patient mit einer klinisch manifesten PAVK ein stark erhöhtes Risiko aufweist, innerhalb der nächsten 10 Jahre ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Daher sollten bei diesen Patienten durch Lebensstiländerung, Statin- und Ezetemib-Gabe ein LDL-Cholesterinzielbereich  $< 70$  mg/dL ( $< 1,8$  mmol/L) angestrebt werden.

Sollte dieses Ziel trotz maximal tolerierbarer Dosen eines Statins und Ezetimib nicht erreichbar sein, spricht sich die aktuelle Leitlinie der ESC und der Europäischen Atherosklerosegesellschaft zum Einsatz der PCSK9-Inhibitoren bei arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen dafür aus, PCSK9-Hemmer vor allem bei den Patienten in die therapeutischen Überlegungen miteinzubeziehen, bei denen trotz maximaler Statintherapie mit oder ohne Ezetemib die LDL-Cholesterinwerte deutlich über dem Zielbereich von  $> 70$  mg/dl liegen und daher durch die Addition eines PCSK9-Hemmers die größtmögliche absolute Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse zu erwarten ist. Dieser Rahmen bezieht explizit die hohen Therapiekosten in die Überlegungen mit ein [29].

Konkret definieren die Autoren Algorithmen für den Einsatz von PCSK9-Inhibitoren, die folgende Patientenkollektive beschreiben:

Patienten mit arteriosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung unter maximaler Statintherapie

- mit LDL-C  $> 100$  mg/dl und zusätzliche Risiken wie eine familiäre Hypercholesterinämie, Arteriosklerose in mehreren vaskulären Territorien (polyvaskuläre Erkrankung) oder ein rasches Fortschreiten der Arteriosklerose.
- mit einem LDL-C  $> 140$  mg/dl, bei denen daher nur durch eine  $> 50$ -%-Senkung des LDL-C der Grenzwert  $< 70$  mg/dl zu erreichen ist

Patienten mit einer PAVK gehören ohne Zweifel zu der Gruppe von arteriosklerotischen Erkrankungen mit dem höchsten Risiko für kardiovaskuläre und peripher-vaskuläre Ereignisse. Ein sinnvoller therapeutischer Einsatz von PCSK9-Hemmern bei PAVK-Patienten ergibt sich daher in Analogie zu den oben ausgeführten Überlegungen. Betrachtet man die Subgruppe der PAVK-Patienten in der FOURIER-Studie, so scheint insbesondere die Gruppe der Patienten mit einer PAVK von der Gabe eines PCSK9-Inhibitors zu profitieren, die bisher noch keinen Myokardinfarkt oder Apoplex erlitten haben. Da diese Patienten nicht wegen eines Myokard-

infarktes bereits in kardiologischer Betreuung und nicht wegen eines Apoplexes bereits in neurologischer Betreuung sind, werden sie primär beim Gefäßmediziner vorstellig. Hier sind es insbesondere die Fachärzte für Angiologie, die bei diesen Patienten die Indikation für einen PCSK9-Inhibitor erkennen sollten, da diese im GBA-Beschluss als Verordner speziell genannt sind.

### Merke

Angiologen dürfen die Indikation für die Verordnung eines PCSK9-Inhibitors stellen und sollten bei Patienten mit einer PAVK eine Senkung der LDL-Werte in den Zielbereich anstreben.

### KERNAUSSAGEN

- Die PAVK geht mit einem erhöhten Risiko der kardiovaskulären Mortalität einher.
- Die Therapie der PAVK umfasst die Behandlung der vaskulären Risikofaktoren sowie der kardialen und zerebrovaskulären Begleiterkrankungen.
- Ein erhöhtes LDL-Cholesterin ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten der PAVK.
- Patienten mit einer PAVK haben in der Fourier-Studie mit einem PCSK9-Inhibitor bzgl. kardiovaskulärer und peripherer Endpunkte besonders gut abgeschnitten.
- Der aktuelle GBA-Beschluss zur Verordnung von PCSK9-Inhibitoren benennt explizit die Angiologen als Facharztgruppe, die die Indikation für diese Therapie stellen dürfen.
- Die Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor kann bei Patienten mit einer klinisch manifesten und progredienten PAVK indiziert sein, wenn das LDL-Cholesterin nicht mit anderen Mitteln in den Zielbereich der aktuellen Leitlinienempfehlungen gesenkt werden kann.

### Interessenkonflikt

Die Autoren haben im unterschiedlichen Ausmaß an den Zulassungsstudien für PCSK9-Inhibitoren teilgenommen und honorierte Vorträge für die Firmen Amgen und Sanofi gehalten.

### Literatur

- [1] Lawall H et al. S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. 2015. AWMF-Register Nr. 065/003
- [2] Duvall WL, Vorchheimer DA. Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: scope of the problem. J Thromb Thrombolysis 2004; 17: 51–61
- [3] Tendera M, Aboyans V et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 2851–2906
- [4] Kownator S, Cambou JP, Cacoub P et al. Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: data in

- primary care from the IPSILON study. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102: 625–631
- [5] Cho SW, Kim BG, Kim DH et al. Prediction of Coronary Artery Disease in Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Int Heart Jour* 2015; 56: 209–212
- [6] Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317–1324
- [7] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197–1206
- [8] Pereg D, Neuman EA, Mosseri M et al. Comparison of mortality in patients with coronary or peripheral artery disease following the first vascular intervention. *Coron Artery Dis* 2014; 25: 79–82
- [9] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx095
- [10] Daskalopoulou SS, Pathmarajah M, Kakkos SK et al. Association between ankle-brachial index and risk factor profile in patients newly diagnosed with intermittent claudication. *Circulation Journal* 2008; 72: 441–448
- [11] Heart Protection Study Collaborative G. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007; 45: 645–654
- [12] Collins R, Armitage J, Parish S et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016
- [13] Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81: 333–335
- [14] Aronow WS, Nayak D, Woodworth S et al. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol* 2003; 92: 711–712
- [15] Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003; 108: 1481–1486
- [16] Momsen AH, Jensen MB, Norager CB et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endo Surg* 2009; 38: 463–474
- [17] Schanzer A, Hevelone N, Owens CD et al. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2008; 47: 774–781
- [18] Stoekenbroek RM, Boekholdt SM, Fayyad R et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study Group. High-dose atorvastatin is superior to moderate-dose simvastatin in preventing peripheral arterial disease. *Heart* 2015; 101: 356–362
- [19] Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014; 35: 2864–2872
- [20] Westin GG, Armstrong EJ, Bang H et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 682–690
- [21] Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016; 37: 2999–3058
- [22] Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003
- [23] Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000123
- [24] Steen DL, Khan I, Becker L et al. Patterns and predictors of lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and/or diabetes mellitus in 2014: Insights from a large US managed-care population. *Clin Cardiol* 2017; 40: 155–162
- [25] Jahn R, Diehm C, Lux G et al. Patient Care Evaluation – Peripheral Arterial Disease (PACE-PAD) Study Investigators. Effect of guideline orientation on the outcomes of peripheral arterial disease in primary care. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1183–1190
- [26] Gunasekaran P, Jeevanantham V, Sharma S et al. Implications of the 2013 ACC/AHA cholesterol guidelines on contemporary clinical practice for patients with atherosclerotic coronary and peripheral arterial disease. *Indian Heart J* 2017; 69: 464–468
- [27] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722
- [28] Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial. *Circulation* 2018; 137: 338–350
- [29] Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2017; 38: 2245–2255