

>> „Was ist dran, an Evolozumab?“

Die Zulassung des neuen Cholesterinsenkers Evolozumab¹ (Repatha®) macht Krankenkassen und Politik Sorgen; bei kolportierten 900 € Monatskosten und von der Wiener GKK prognostizierten 19.600 Patienten, die das neue Medikament bekommen sollen, sind die Grenzen der Finanzierbarkeit überschritten. Medien haben das Thema aufgegriffen, Politik und Kassen denken über Rabatt-Vereinbarungen nach, aber die Frage „Was ist dran, an Evolozumab?“ wurde nicht erörtert.

Mehrere Studien mit pompösen Akronymen wie LAPLACE-2, RUTHERFORD-2, GAUSS-2, FOURRIER, MENDEL-2, DESCARTES, TESLA, TAUSSIG, OSLER-1 und OSLER-2 usw. wurden veröffentlicht (und Erwin SCHRÖDINGER wurde schon wieder vergessen!). Die Studien prüfen primär den cholesterinsenkenden Effekt des monoklonalen Antikörpers Evolozumab in Kombination mit Statinen, Ezetimib und ohne Statine über 12–36 Wochen. Der Antikörper senkt Cholesterin, LDL und zahlreiche andere Surrogatparameter der koronaren Herzkrankheit um bis zu 60 %; dieser Effekt ist annähernd doppelt so stark wie unter Statintherapie. Die Arbeiten beweisen zwar eine Cholesterinsenkung, harte klinische Endpunkte, wie Infarkte, kardiovaskulärer Tod und Gesamtmortalität, gehen daraus nicht hervor, sie werden erst 2018 verfügbar sein.²

Wirkung von Evolozumab auf kardiovaskuläre Ereignisse

In einer Arbeit von Sabatine et al.³ finden wir Angaben zu klinischen Endpunkten: „*The rate of cardiovascular events at 1 year was reduced from 2.18% in the standard-therapy group to 0.95% in the Evolozumab group (hazard ratio in the Evolozumab group, 0.47; 95% confidence interval, 0.28 to 0.78; P=0.003).*“

Ausgewertet wurden 4.465 Teilnehmer der OSLER-1- und OSLER-2-Studie. In der Kontrollgruppe traten in einer medianen Beobachtungszeit von 11,1 Monaten 2,18 % kardiovaskuläre Ereignisse auf, in der Interventionsgruppe waren es 0,95 %. Die OSLER-Studien waren zwar randomisiert, sind in ihrer Aussagekraft aber eingeschränkt: Es erfolgte keine Plazebogabe, die Studien waren nicht verblindet, es handelt sich um Firmen-finanzierte Studien und die Auswertung der Rate an Herz-Kreislauf-Ereignissen erfolgte in einer Post-hoc-Analyse⁴. Die Autoren sprechen von „*a prespecified but exploratory analysis*“.

Die absolute Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt⁵ kardiovaskuläres Ereignis beträgt 1,23 % (2,18–0,95). Dieser kombinierte Endpunkt schließt Tod zwar ein, eine Angabe über die kardiovaskuläre Sterblichkeit und die Gesamtsterblichkeit in den beiden Gruppen fanden wir im NEJM-Artikel jedoch nicht.

Unerwünschte Wirkungen von Evolozumab

Laut Pharmainformation werden entweder 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg einmal monatlich subkutan verabreicht. Reaktionen an der Injektionsstelle werden mit „häufig“ angegeben, ebenso z. B. Nasopharyngitis, Übelkeit, Rückenschmerzen und Hautausschläge; dies gibt Anlass, die zu erwartende Compliance skeptisch zu beurteilen.

Die Gesamtzahl der Nebenwirkungen war in Interventions- und konventioneller Behandlungsgruppe mit 7,5 % gleich. Unter Evolozumab traten auffallend vermehrt neurokognitive Ereignisse 0,9 vs. 0,3 %, Gelenkschmerzen 4,6 vs. 3,2 %, Kopfschmerzen 3,6 vs. 2,1 %, Beinschmerzen 3,3 vs. 2,1 % und Müdigkeit 2,8 vs. 1 % im Vergleich zur alleinigen Statintherapie auf.

Neurokognitive Ereignisse, Parästhesien und verwandte Symptome⁶, Minderung der Gedächtnisleistung⁷, amnestische Episoden, Alpträume⁸, Doppelbilder⁹, Aggressivität, Impotenz¹⁰, Depression, Zunahme von Tötungsdelikten und sogar ein gesteigertes Risiko, unter Statintherapie Opfer eines Tötungsdelikt zu werden, sind bei Cholesterinsenkung mit CSE-Hemmern seit langem

1 Evolozumab = PCSK9-Hemmer, wird subkutan injiziert, um den Abbau von LDL-Rezeptoren in der Leber zu hemmen; der monoklonale Antikörper bewirkt über verstärkte Expression von LDL-Rezeptoren in den Leberzellen, dass LDL-Cholesterin vermehrt gebunden/aus dem Blut eliminiert wird. Für Alirocumab (Praluent®, ebenfalls ein PCSK9-Hemmer) hat die EMA im Juli die Zulassung empfohlen, diese wird in Kürze erwartet.

2 Efficacy and Safety of Evolozumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2015; 372:1500-1509. <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2323047>

3 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1500858>

4 <https://de.wikipedia.org/wiki/Evolocumab>

5 Included among the cardiovascular events were death, myocardial infarction, unstable angina requiring hospitalization, coronary revascularization, stroke, transient ischemic attack, and hospitalization for heart failure.

6 a-t 1993; Nr. 8 : 83

7 a-t 1998; Nr. 10: 94

8 a-t 2009; 40:30

9 a-t 2009; 40: 21-2

10 a-t 1997; Nr. 3: 34

bekannt. Im Alter steigt der Cholesterinspiegel des Menschen physiologisch; Ältere – die in Studien aus Sicherheitsgründen meist ausgeschlossen werden – haben möglicherweise durch eine starke Cholesterin-Absenkung unter Statin + Evolozumab noch höhere Risiken für neurokognitive UAW. Die Studiendauer zu Evolozumab beträgt derzeit im Mittel erst 6 Monate. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei längerdauernder drastischer Cholesterinsenkung unerwartete UAW vermehrt in Erscheinung treten werden. Aus den Studien mit Torcetrapib (welches LDL-C ähnlich stark senkt wie Evolozumab) wissen wir, dass nach längerer Anwendungsdauer Morbidität und Mortalität trotz Cholesterinsenkung gesteigert wurden¹¹. Es ist daher zu fordern, dass Evolozumab in kontrollierten Langzeitstudien auf ihren klinischen Nutzen hin geprüft wird, bevor es breit verordnet wird.

Kosteneffizienz von Evolozumab

Bei der erhofften Risikoreduktion um 1,23 % (AR) müssten 81 Patienten zusätzlich zu einem Statin ca. 1 Jahr lang mit Evolozumab behandelt werden, um ein Ereignis im Vergleich zur alleinigen Statingabe zu verhüten (NNT = 81). Bei einem kolportierten Preis von 900 € für die Monatspackung ergäben sich 10.800 € Jahrestherapiekosten pro Patient. Für die Therapie von 81 Patienten entstehen somit Kosten von 874.800 € zur Verhütung eines kardiovaskulären Ereignisses¹².

Wie ist die Wirkung im Vergleich zu Statinen?

Studie	EXCEL	4S	WOSCOPS	CARE	AFCAPS	LIPID
Wirkstoff	Lovastatin	Simvastatin	Pravastatin	Pravastatin	Lovastatin	Pravastatin
Teilnehmer	Gesunde	KHK	Gesunde	KHK	Gesunde	KHK
Cholesterin	258	263	272	209	221	155–271
Cholesterinsenkung %	?	25	20	20	19	18
Teilnehmer/ Kontrollgruppe	6.600/1.650	2.221/2.223	3.302/3.293	2.081/2.078	3.304/3.301	4.512/4.502
Anteil Männer %	59	82	100	86	85	83
Gesamtmortalität	+0,3 %	-3,3 %***	-0,9 %	-0,77 %	+0,09 %	-3 %***
KHK-Mortalität	?	-3,5 %***	-0,42 %	-1,1 %	-0,12 %	-1,9 %***
nicht tödliche Infarkte	?	-6,7 %***	-18 %***	-1,8 %*	-2 %***	-2,9 %***
Zahl KHK-Tote/Kontrolle	?	111/189***	38/52	96/119	11/15	287/373***
Gesamt-Todesfälle/Ko	?	182/256***	106/135	180/196	80/77	498/633***
Zahl nicht tödl. MCI/Ko	?	353/502***	143/204***	135/173*	116/183#	336/463***

unter Einbeziehung der schweren Angina pectoris signifikant CI 99,9 % , *signifikant CI 95 % , ***signifikant CI 99,9 % | Quelle: Ravnskov U. „Mythos Cholesterin“, S. 196. Hirzelverlag Stuttgart ,2004

In der 4S-Studie mit Simvastatin ereigneten sich in 5 Jahren in der Placebo-Gruppe bei 2.223 Teilnehmern 502 Herzinfarkte (22,6 %), in der Interventionsgruppe waren es 353 Ereignisse (15,8 %), die absolute Risikoreduktion betrug 6,8 % in 5 Jahren. Daraus errechnet sich für 5 Jahre Statintherapie eine NNT = 14, rechnerisch würde sich unter Annahme einer linearen Wirkung¹³ in 12 Monaten eine absolute Risikoreduktion von 1,36 % und eine NNT = 70 ergeben, also in der Größenordnung vergleichbar dem Effekt des neuen Antikörpers.

In den Studien wurde der zusätzliche Nutzen des Antikörpers zur Statintherapie geprüft; grob überschlagen kann man davon ausgehen, dass beide Therapien allein angewendet etwa ähnlich viele Infarkte verhüten würden; werden die beiden Mittel kombiniert, scheint sich der Nutzen zu verdoppeln.

Die Kosten steigen nicht linear, sondern astronomisch: 80 mg Simvastatin sind generisch um 5,95 € zu haben. 5,50 € davon bezahlt in Österreich der Versicherte selbst, somit kostet die Krankenkassen ein Monat (1/2 Tablette pro Tag) noch 0,23 € x 12 x 70 = 193,20 € für einen „generisch“ mit Simvastatin verhüteten Infarkt, die weitere Halbierung des Risikos mit Evolozumab schlägt mit weiteren 874.000 € zu Buche.

11 Tice JA et al. PCSK9 Inhibitors for Treatment of High Cholesterol: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks, Draft Report. ©Institute for Clinical and Economic Review, 09/2015, S. 12

12 Wer sich heute noch unter Euro nichts vorstellen kann: das sind etwa 12 Millionen Schilling oder knappe 2 Millionen DM!

13 Zweifellos kann man nicht genau von einem linearen Effekt über die Behandlungszeit ausgehen, wir tun dies, um eine Gefühl für die Größenordnung zu bekommen.

Sind die Resultate der Evolozumab-Studien verlässlich?

Surrogatparameter sind manchmal nützliche Hilfsmittel, aber nie Selbstzweck. Für die Behandlungsentscheidung sind Morbiditäts- und Mortalitätsdaten entscheidend. Um auch unbekannte UAW ins Kalkül zu ziehen, darf nicht nur die Erkrankungsrate und die krankheitsbezogene Sterblichkeit herangezogen werden, sondern muss auch die Gesamtmortalität bestimmt werden. Das Management des kardiovaskulären Risikos kann nicht einfach auf die Senkung des Cholesterinspiegels reduziert werden. Der amerikanische HTA-Bericht zu Evolozumab beschreibt die Situation: „Many investigators believe that the greater the reduction in LDL -C the greater the reduction in cardiovascular events, but the topic remains controversial. Several drugs that lower LDL-cholesterol – including hormone therapy, niacin, and torcetrapib – have not decreased cardiovascular disease events when evaluated in randomized trials despite lowering LDL.“¹⁴

Beispiele, die zeigen, dass Cholesterinsenkung und harte Endpunkte nicht dasselbe sind

Clofibrat

Weder die Senkung von Surrogat-Parametern, wie Cholesterin, LDL usw., noch der Rückgang der nicht tödlichen Herzinfarkte ist ein Garant für einen tatsächlichen Nutzen. Aus 30.000 Männern in Edinburgh, Prag und Budapest wurden in der WHO-Studie 10.000 mit den höchsten Cholesterinwerten ausgewählt. Clofibrat wurde 5 Jahre mit Placebo verglichen. Trotz deutlicher Cholesterinsenkung und trotz Rückgangs der Infarkte stieg die Gesamtmortalität!

WHO-Studie	Placebo	Clofibrat
Nicht tödliche Herzinfarkte	174	131
Gesamtmortalität	87	128

Machen Sie mit uns ein kurzes Rechenspiel:

Der Unterschied in der Gesamtmortalität spricht eindeutig zu Gunsten von Placebo. Definieren wir aber in einer Post hoc-Analyse einen kombinierten Endpunkt aus nicht tödlichen Infarkten plus Gesamtmortalität, ergeben sich in der Placebogruppe zahlenmäßig mehr Ereignisse als in der Clofibrat-Gruppe: 261 vs. 259. Würden wir bei einem kombinierten Endpunkt weitere Ereignisse, wie TIA, Ambulanzbesuch wegen Thoraxschmerzen etc., inkludieren, könnte sich das Resultat durchaus deutlicher zu Gunsten von Clofibrat wenden. Ein kombinierter Endpunkt ist wie ein zusammengeknottetes Rettungsseil: je mehr Knoten, desto größer das Risiko, dass irgendeiner davon nicht hält.

Ezetimib

Zunahme der Gefäßwandverdickung trotz stärkerer Cholesterinsenkung: Die Kombination aus Ezetimib und 20 mg Simvastatin (Inegy[®]) senkt den Cholesterinwert wesentlich stärker (141,3 mg/dl) als 40 mg Simvastatin (192,7 mg/dl). In den Daten der ENHANCE-Studie stieg die Intimadicke (primärer Endpunkt) unter Ezetimib + 20 mg Simvastatin um 0,011 mm doppelt so stark im Vergleich zu 40 mg Simvastatin (0,0058 mm). „In der IMPROVE-IT Studie wird die Rate der Myokardinfarkte als einziger klinischer Endpunkt gesenkt (NNT = 412/Jahr). Dass zu diesen Ereignissen aufgrund überholter Myokardinfarktdefinition auch fraglich relevante periprozedurale Enzymanstiege gerechnet werden, mindert die ohnehin zweifelhafte klinische Bedeutung des Zusatznutzens von Ezetimib weiter. Aufgrund beträchtlicher Verluste in der Nachbeobachtung ist das knapp signifikante Ergebnis zum primären Endpunkt zudem wenig robust. Auf die Sterblichkeit hat Ezetimib keinen Einfluss.“ Das arznei-telegramm sieht daher weiterhin keine Indikation für zusätzliches Ezetimib¹⁵. Die bescheidene NNT von 412/Jahr stützt die Theorie „Mehr Cholesterinsenkung hilft mehr“ nicht überzeugend.

Zur Abwechslung kommt jetzt eine Überraschung: Colchizin

Aus den DEGAM-Benefits 2013: „Das seit Jahrhunderten bekannte und aus Bestandteilen der Herbstzeitlosen extrahierte Colchizin hat eine stark entzündungshemmende Wirkung. Auf dieser Grundlage sind australische und kanadische Wissenschaftler auf die überraschende Idee gekommen, niedrigdosiertes Colchizin in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen einzusetzen. Im Vergleich zu der beim akuten Gichtanfall in einem Tag gegebenen Menge von 1,8 mg beträgt hier die Tagesdosis lediglich 0,5 mg. Die LoDoCo (low dose colchicine) getaufte Studie war randomisiert, aber nur für die Untersucher verblindet, verglich Colchizin versus nicht Colchizin (keine Placebokontrolle), schloss 532 Patienten mit klinisch stabiler, angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit ein, ließ die bestehende Medikation (ASS bzw. Clopidogrel 93 %, Statine 95 %) unverändert,

14 Tice JA et al. PCSK9 Inhibitors for Treatment of High Cholesterol: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks, Draft Report. ©Institute for Clinical and Economic Review, 09/2015,

15 ZU WENIG, ZU UNSICHER: IMPROVE-IT-STUDIE MIT EZETIMIB (EZETROL) a-t 2015; 46: 58

definierte als primären Endpunkt eine Mischung aus der Inzidenz eines akuten Koronarsyndroms (ACS) sowie der Häufigkeit eines Herzstillstandes außerhalb eines Krankenhauses und eines nichtembolischen Schlaganfalls, verfolgte die Teilnehmer mindestens 24 und maximal 44 Monate lang und analysierte die Ergebnisse nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Dabei werden ohne Ausnahme alle randomisierten Patienten erfasst [auch die 32 Personen (11 %), welche die Colchizin-Einnahme nach 30 Tagen wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit beendeten].

Den primären Endpunkt erreichten in der Colchizingruppe 15 der 282 Patienten (5,3 %), in der Kontrollgruppe 40 der 250 Patienten (16,0 %). Die erzielte Hazard Ratio von 0,33 (95 % Konfidenzintervall 0,18–0,59) bedeutet eine relative Risikoverminderung von 67 %. Da man aber dieses Maß heute möglichst nicht mehr verwenden sollte, nenne ich hier die m. E. eindrucksvolle NNT (number needed to treat): Sie beträgt elf (N = 11). Der Effekt ist damit ungefähr doppelt so groß wie bei einer intensiven Statintherapie. Der Hauptteil der erzielten Wirkung ging auf das Konto einer stark verminderten ACS-Häufigkeit. In der Colchizingruppe verstarben fünf, in der Kontrollgruppe 10 Patienten“.

Prof. Kochen, aus dessen DEGAM-Benefits wir diese überraschenden Studienresultate zitieren, stellt die Frage: „Ab morgen also alle KHK-Patienten auf Colchizin einstellen? Nein, da gibt es doch noch einige Bedenken ... Dies ist die erste Studie mit niedrig-dosiertem Colchizin und da alle neuen Besen bekanntlich gut kehren, müssen weitere Untersuchungen folgen. ... gegenüber einem subkutan zu applizierenden, monoklonalen Antikörper mit voraussichtlich schwindelnder Preishöhe ... dürften die Chancen für das zwar gastrointestinal eingeschränkt tolerierbare Colchizin nicht schlecht stehen.“¹⁶

Fazit

Welchen Stellenwert das neue Therapiekonzept von Evolozumab in Zukunft haben wird, kann mit Daten einer einzelnen Studie nicht abgeschätzt werden. „Dies ist die erste Studie ... es müssen weitere Untersuchungen folgen...“ Die klinischen Endpunktdaten sollten 2018 vorliegen, erst dann kann das Potential dieses neuen Konzeptes abgeschätzt werden.

80 % der Patienten wird wegen „Cholesterin-Grenzwertüberschreitung“ ohne Gefäß-Krankheit ein Statin verschrieben; diese können davon nicht profitieren, weil sie keines brauchen. Zahlreiche Patienten mit einer gesicherten Statin-Indikation, wie z. n. Myokardinfarkt, nehmen nach wie vor kein Statin ein. Wir sollten unser Gesundheitssystem nicht verfrüht mit unsicheren und unbezahlbaren Neuerungen gefährden, sondern primär die bestehenden Therapiemöglichkeiten optimal ausschöpfen. Dies erfordert evidenzbasierte Aus- und Weiterbildung, die frei von Interessenskonflikten ist.

© TGAM 2015

16 Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Stefan M. Nidorf, MD, MBBS,* John W. Eikelboom, MBBS, Charley A. Budgeon, BSC (HONS) Peter L. Thompson, MD Perth, Australia; and Hamilton, Ontario, Canada Journal of the American College of Cardiology Vol. 61, No. 4, 2013



Der Newsletter wurde erstellt mit freundlicher Unterstützung durch die Hypo Tirol Bank - Private Banking und Freie Berufe.

HYPO TIROL BANK
Unsere Landesbank.

