

DISSERTATION

**EFFEKTIVITÄT UND VERTRÄGLICHKEIT EINER
PCSK9-ANTIKÖRPERTHERAPIE BEI PATIENT*INNEN MIT
SEHR HOHEM KARDIOVASKULÄREM RISIKO.
EINE REAL-WORLD-STUDIE.**

**EFFICACY AND SAFETY OF A PCSK9 ANTIBODY THERAPY IN
PATIENTS AT VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK.
A REAL-WORLD STUDY.**

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité

Universitätsmedizin Berlin

von

Alina Muhr

Erstbetreuer: Univ.-Prof. Dr. med. Ulf Landmesser

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abstract Deutsch	X
Abstract English	XII
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Lipide, Lipoproteine und Apolipoproteine	2
1.3 Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9).....	5
1.4 LDL und die Pathogenese der Atherosklerose	6
1.5 Kausalität zwischen LDL-C und ASCVD	7
1.6 Fettstoffwechselstörungen	9
1.6.1 Einteilung der Fettstoffwechselstörungen.....	10
1.6.2 Diagnostisches Vorgehen.....	10
1.6.3 Risikostratifizierung und Ermittlung des individuellen kardiovaskulären Risikos gemäß den Empfehlungen der ESC/EAS-Leitlinien von 2016 [10] und 2019 [12].....	12
1.6.4 Therapieziel.....	12
1.6.5 Lipidmodifizierende Therapien zur LDL-C-Reduktion.....	14
1.7 Fragestellung.....	19
2 Methoden	20
2.1 Studiendesign.....	20

2.2	Population	20
2.3	Präparat	21
2.4	Visiten und Untersuchungen.....	22
2.5	Datenerhebung	22
2.6	Datenschutz.....	24
2.7	Ein-und Ausschlusskriterien	25
2.8	Endpunkte	25
2.8.1	Primäre Endpunkte.....	25
2.8.2	Sekundäre Endpunkte	25
2.9	Statistische Auswertung.....	26
2.10	Missing Data.....	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Charakteristika der Patient*innen.....	29
3.2	Primäre Endpunkte	32
3.2.1	LDL-C-Veränderungen nach 3 und 12 Monaten in der Studienpopulation (n = 33).....	32
3.3	Sekundäre Endpunkte	35
3.3.1	LDL-C-Veränderungen in der Subgruppe (n = 18)	35
3.3.2	Die LDL-C-Zielwerterreichung	35
3.3.3	Sicherheit und Verträglichkeit	37
3.4	Therapieabbrüche	39
4	Diskussion	41
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Beantwortung der Fragestellung	41

4.2	Diskussion der Ergebnisse	42
4.2.1	Prozentuale Veränderungen des LDL-C gegenüber den Ausgangswerten.....	42
4.2.2	LDL-C-Zielwerterreichung.....	46
4.2.3	Sicherheit und Verträglichkeit	48
4.3	Diskussion der Methoden	50
4.3.1	Limitationen.....	50
4.3.2	Stärken	52
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick	52
	Literaturverzeichnis.....	53
	Eidstattliche Versicherung	75
	Lebenslauf.....	76
	Danksagung.....	78
	Bescheinigung des akkreditierten Statistikers.....	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Praxisbezogene Einteilung der Fettstoffwechselstörungen.	10
Tabelle 1-2: Empfohlene Labordiagnostik zur Abklärung einer Fettstoffwechselstörung gemäß der ESC/EAS-Leitlinien von 2016 [10] und 2019[12].....	11
Tabelle 1-3: Kardiovaskuläre Risikokategorien und die sich daraus ableitenden Therapieziele in der Primär-und Sekundärprävention aus den ESC/EAS-Leitlinien von 2016 [10] und 2019 [12].	13
Tabelle 1-4: Sekundäre Fettstoffwechselstörungen und mögliche Ursachen.	14
Tabelle 2-1: Erhobene Patient*innendaten; extrahiert aus der SAP-Software.....	23
Tabelle 3-1: Demographische Daten – Charakteristika der Patient*innen.	29
Tabelle 3-2: Demographische Daten – Verwendete PCSK9-Antikörper.....	31
Tabelle 3-3: Nebenwirkungen – Laborchemische Veränderungen nach 3 Monaten in der Studienpopulation (n = 33).....	37
Tabelle 3-4: Nebenwirkungen – Laborchemische Veränderungen nach 12 Monaten in der Studienpopulation (n = 33).....	38
Tabelle 3-5: Nebenwirkungen – Laborchemische Veränderungen nach 24 Monaten in der Subgruppe (n = 18).....	38
Tabelle 3-6: Nebenwirkungen – Klinische Symptome in der Gesamtpopulation (n = 36).	39
Tabelle 3-7: Therapieabbrüche.....	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: LDL-C-Reduktion unter PCSK9-Antikörpertherapie in der Studienpopulation (n = 33).	33
Abbildung 3-2: LDL-C-Reduktion unter PCSK9-Antikörpertherapie in der Subgruppe (n = 18).	34
Abbildung 3-3: Waterfall Plot.	35
Abbildung 3-4: LDL-C-Zielwerverreichung.	36

Abkürzungsverzeichnis

A	Alirocumab
ACL	ATP-Citrat-Lyase
AHA	American Heart Association
ALAT	Alanin-Aminotransferase
Apo	Apolipoprotein
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASCVD	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (engl. atherosclerotic cardiovascular disease)
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
CBF	Campus Benjamin Franklin
CEPT	Cholesterinester Transferprotein
CK	Kreatinkinase
CLEAR	Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen
dHDL	Diskoide HDL-Vorstufen
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
DRESS-Syndrom	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
E	Evolocumab
EAS	European Atherosclerosis Society

ESC	European Society of Cardiology
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
IDL	Intermediate-Density Lipoprotein
IQR	Interquartilsabstand (engl. interquartile range)
ITT	Intention-to-treat
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterin
Lp(a)	Lipoprotein(a)
mRNA	Messenger ribonucleic acid
NPC1L1	Niemann-Pick C1-like 1
NW	Nebenwirkungen
ODYSSEY	Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab
OLE	Open-Label Extension

OSLER 1	Open-Label Study of Long-term Evaluation Against LDL-C
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
Q2W	Alle 2 Wochen
QM	Monatlich
RCTs	Randomisierte kontrollierte Studien (engl. randomized controlled trials)
s.c.	Subkutan
SAMS	Statinassoziierte muskuläre Symptome
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
siRNA	Small interfering ribonucleic acid
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VLDL	Very Low-Density Lipoprotein

Abstract Deutsch

Titel: Effektivität und Verträglichkeit einer PCSK9-Antikörpertherapie bei Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko. Eine Real-World-Studie.

Hintergrund: Fettstoffwechselstörungen mit pathologisch erhöhtem Low-Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) sind ursächlich für die Entstehung und das Fortschreiten atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zur kardiovaskulären Risikoreduktion empfehlen die Behandlungsleitlinien risikoadaptierte Zielwerte für eine LDL-C-Reduktion. Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Antikörper werden als Therapieeskalation bei Patient*innen empfohlen, die trotz maximal verträglicher oraler lipidsenkender Behandlung ihre jeweiligen Zielwerte nicht erreichen. Die PCSK9-Antikörpertherapie kann zudem eine alternative Therapiestrategie bei Patient*innen mit Statin-Intoleranz darstellen.

Ziel: Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Real-World-Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer PCSK9-Antikörpertherapie wissenschaftlich zu bewerten und sie mit den Ergebnissen bereits publizierter kardiovaskulärer Phase-3-Studien zu vergleichen.

Methodik: Ausgewertet wurden die Daten von insgesamt 36 Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, die trotz maximal tolerierter Statintherapie mit oder ohne Ezetimib oder aufgrund einer Statin-Intoleranz ihre Therapieziele nicht erreichten und zwischen August 2016 und April 2020 alle 2 Wochen eine PCSK9-Antikörpertherapie mit Evolocumab 140 mg oder Alirocumab 150 mg (oder 75 mg) erhielten. Die Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate (n = 33) bzw. 24 Monate für eine Subgruppe (n = 18). Primärer Endpunkt war die LDL-C-Reduktion nach 3 und 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren die LDL-C-Veränderungen nach bis zu 24 Monaten in der Subgruppe sowie das Erreichen der LDL-C-Zielwerte und die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie.

Ergebnisse: Es zeigte sich eine signifikante LDL-C-Reduktion um 67,7 % bzw. 64,6 % gegenüber dem Ausgangswert ($p_{adj} < 0,01$) nach 3 bzw. 12 Monaten. In der Subgruppe der über 24 Monate nachbeobachteten Patient*innen (n = 18) lagen die LDL-C-Reduktionen nach 3, 12 und 24 Monaten bei 69,4 %, 68,4 % bzw. 59 %. Nach 12 Monaten erreichten 78,8 % der Patient*innen einen LDL-C-Wert von < 70 mg/dl, 48,5 % einen LDL-C-Wert von < 55 mg/dl. Die PCSK9-Antikörpertherapie wurde allgemein gut vertragen; schwere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass bei Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko die LDL-C-reduzierende PCSK9-Antikörpertherapie auch außerhalb von randomisierten kontrollierten Phase-3-Studien wirksam und sicher ist.

Abstract English

Title: Efficacy and Safety of a PCSK9 Antibody Therapy in Patients at Very High Cardiovascular Risk. A real-world study.

Background: Disorders of lipid metabolism with pathologically elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) are causal for the development and progression of atherosclerotic cardiovascular diseases. For cardiovascular risk reduction, clinical guidelines recommend risk-adjusted target values for LDL-C reduction. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) antibody therapies are recommended for patients who do not reach their individual target values despite maximally tolerated oral lipid-lowering therapy. Moreover, PCSK9 antibodies can be considered an alternative treatment strategy in patients with statin intolerance.

Aim: The aim of this study is to scientifically evaluate real-world data on the efficacy and the safety of PCSK9 antibodies and to compare them with the results of previously published cardiovascular phase-3-trials.

Methods: Data were analyzed from a total of 36 patients with very high cardiovascular risk who did not reach their treatment goals despite maximally tolerated statin therapy with or without ezetimibe or due to statin intolerance and who therefore received a PCSK9 antibody therapy with evolocumab 140 mg or alirocumab 150 mg (or 75 mg) every fortnight between August 2016 and April 2020. The follow-up was 12 months ($n = 33$) and 24 months for a subgroup ($n = 18$). The primary endpoint was reduction in LDL-C after 3 and 12 months. Secondary endpoints were changes in LDL-C after up to 24 months in the subgroup, the achievement of the LDL-C target values as well as the safety and tolerability of the therapy.

Results: There was a significant LDL-C reduction of 67,7% and 64,6% from baseline ($p_{adj} < 0,01$) at 3 and 12 months, respectively. In the 24-months follow-up subgroup ($n = 18$), LDL-C decreased by 69,4%, 68,4% and 59% at month 3, 12 and 24, respectively. After 12 months, 78,8% of the patients achieved an LDL-C value of < 70 mg/dl, 48,5% an LDL-C value of < 55 mg/dl. The PCSK9 antibody therapy was generally well tolerated; serious side effects did not occur.

Conclusion: The present study results show that in patients at very high cardiovascular risk, LDL-C-lowering PCSK9 antibody therapy is effective and safe even outside of randomized controlled phase-3-trials.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die koronare Herzkrankheit (KHK) und Schlaganfälle, stellen mit 18,6 Millionen Todesfällen pro Jahr weltweit die führende Todesursache unter den nichtübertragbaren Krankheiten dar [1]. Verbesserte Behandlungsmethoden sowie Fortschritte in der Diagnostik und Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren haben in den vergangenen 20 bis 30 Jahren weltweit zu einer Abnahme der alterskorrigierten Mortalität durch die KHK geführt [2-4].

Fettstoffwechselstörungen, insbesondere solche, die mit einer pathologischen Erhöhung des Low-Density Lipoprotein Cholesterins (LDL-C) einhergehen [5, 6], sind ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen (engl. atherosclerotic cardiovascular disease [ASCVD]) [7] und mitverantwortlich für deren globale Zunahme [1]. Eine Senkung des LDL-C wiederum reduziert das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (koronar, zerebrovaskulär, peripher arteriell) [8].

Dennoch erreicht gemäß der 2019 publizierten Querschnittstudie EUROSPIRE V [9] der Großteil der KHK-Patient*innen ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte [10] nicht. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine im Folgejahr durchgeführte europaweite Studie [11]: Unter den Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko und etablierter ASCVD erreichten nur 39 % die LDL-C-Zielwerte gemäß der 2016 geltenden Leitlinie [10]. Basierend auf den aktualisierten Empfehlungen der 2019 veröffentlichten Leitlinie [12] waren es sogar nur 18 % [11]. In der deutschen Kohorte dieser Studie fiel die Anzahl der Patient*innen, die ihre Zielwerte erreichten, noch geringer aus [13].

Zahlreiche randomisierte, placebokontrollierte Studien konnten den prognostischen Nutzen einer LDL-C-senkenden Therapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nachweisen [14-17]. Um davon auch in der alltäglichen Praxis außerhalb klinischer Studien zu profitieren, sollte insbesondere bei Patient*innen mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko eine konsequente Behandlung der Fettstoffwechselstörung durchgeführt werden, um die empfohlenen LDL-C-Werte [10, 12] und die in Studien nachgewiesene kardiovaskuläre Risikoreduktion [14-17] zu erreichen [18].

1.2 Lipide, Lipoproteine und Apolipoproteine

Lipide umfassen verschiedene Moleküle, wie freie Fettsäuren, Triglyzeride und Cholesterin [19]. Lipide sind hydrophob und benötigen Proteine für den Transport im wässrigen Plasma [19, 20]. Die freien Fettsäuren werden hauptsächlich an Albumin gebunden im Blut transportiert [21]. Alle übrigen Lipide werden in Form von sogenannten Lipoproteinen transportiert [21]. Dies sind wasserlösliche Transportkomplexe, die in der Leber und im Darm synthetisiert werden [21]. Ihre Aufgabe ist es, Lipide vom Darm durch das wässrige Milieu zur Leber und zu den peripheren Geweben zu transportieren [21].

Lipoproteine besitzen einen hydrophoben Kern aus Cholesterinestern und Triglyzeriden [21]. Dieser Kern ist von einer Hülle aus Phospholipiden, freiem Cholesterin sowie einem oder mehreren spezifischen Proteinen, den Apolipoproteinen (Apo), umschlossen [21]. Apolipoproteine sorgen für die Stabilisierung der Partikel, dienen als Cofaktoren für Enzyme und fungieren als Liganden für Membranrezeptoren [21]. Sie bestimmen über die metabolischen Funktionen der einzelnen Lipoproteine, indem sie die Verteilung und den Transport der Lipide zu den verschiedenen Geweben beeinflussen [21].

Über die rezeptorvermittelte Endozytose werden die Lipoproteine schließlich in der Leber und anderen Organen und Geweben aufgenommen und abgebaut [19, 20]. Alternative rezeptorunabhängige Wege der Lipoproteinaufnahme werden in Kapitel 1.4 erläutert.

Die geläufigste Klassifikation der Lipoproteine ist die nach ihrer Dichte bzw. Mobilität in der Gelelektrophorese. Demnach lassen sich die Lipoproteine in sechs unterschiedliche Klassen einteilen [19, 20]:

- Chylomikronen
- Chylomikron remnants
- Very Low-Density Lipoproteins (VLDL)
- Intermediate-Density Lipoproteins (IDL)
- Low-Density Lipoproteins (LDL)
- High-Density Lipoproteins (HDL)

Die Dichte der jeweiligen Lipoproteine hängt vom Proteinanteil der Partikel ab [19]. Je mehr Apolipoprotein enthalten ist, desto höher ist die Dichte des jeweiligen Lipoproteins [19]. So beträgt der Proteinanteil von Chylomikronen etwa 1 % bis 2 %, während HDL zu etwa 50 % aus Protein besteht [19]. Zwischen der Dichte und der Größe besteht eine umgekehrte Korrelation,

d. h. mit zunehmender Dichte nimmt der Durchmesser ab [19]. Somit sind Chylomikronen die größten Lipoproteine im Durchmesser mit der geringsten Dichte und die HDL die kleinsten Lipoproteine mit der höchsten Dichte [19].

Chylomikronen und Chylomikron remnants

Chylomikronen sind > 100 nm groß [20] und besitzen eine Dichte von $< 0,94$ g/ml [19]. Sie werden in den Mukosazellen der Dünndarmschleimhaut gebildet und transportieren das aus der Nahrung aufgenommene Cholesterin sowie Triglyzeride und Phospholipide aus dem Darm über die Lymphe in den Blutkreislauf zu den unterschiedlichen Körperzellen [19]. Die Lipoproteinlipase auf den Endothelzellen extrahepatischer Gewebe, insbesondere Herz-, Skelett- und Fettzellen, wird durch Apolipoprotein ApoC-2 aktiviert und hydrolysiert Triglyzeride [20]. Dabei werden freie Fettsäuren abgespalten [20]. Diese freien Fettsäuren werden als Energiequelle verwendet oder in den Adipozyten wieder als Triglyzeride gespeichert [20]. Die so enzymatisch veränderten Chylomikronen werden als Chylomikron remnants bezeichnet, enthalten nur noch etwa 10 % bis 30 % der ursprünglichen Triglyzeride, sind also sehr cholesterinreich und werden von der Leber über ApoE aufgenommen und abgebaut [20].

VLDL

Diese Partikel haben eine Größe von 30 bis 90 nm, eine Dichte von unter 1,006 g/ml [20] und sind mit ApoB-100, ApoE und ApoC-2 ausgestattet [21]. Sie werden in der Leber synthetisiert, sind ebenfalls triglyzeridreich und transportieren endogene, in der Leber gebildete Triglyzeride zusammen mit Cholesterin von der Leber zum extrahepatischen Gewebe [20]. Auch sie werden durch Lipoproteinlipase abgebaut [20]. Nach dem Abbau verbleiben cholesterinangereicherte VLDL remnants, auch IDL genannt. [20]

IDL

Das IDL hat eine Dichte zwischen 1,006 bis 1,019 g/ml [20], enthält ApoB-100, ApoE und ApoC-2 [21]. Es wird teilweise von der Leber aufgenommen. Ansonsten wird es durch weiteren Abbau der Triglyzeride durch die hepatische Lipase und durch die Abgabe von ApoE und ApoC-2 an HDL zu LDL verarbeitet. Das ApoB-100 bleibt vollständig bis zur Umwandlung in das LDL erhalten [20-22].

LDL

LDL wird im Kapitel 1.4 gemeinsam mit der Pathogenese der Atherosklerose besprochen.

HDL

Das HDL ist das kleinste Partikel unter den Lipoproteinen (8 bis 12 nm) und hat die größte Dichte (1,063 bis 1,210 g/ml) [20]. Die diskusförmigen HDL-Vorstufen werden von den in der Leber und im Dünndarm gebildeten Apoproteinen ApoA-I synthetisiert [21]. Die wichtigste Aufgabe der HDL-Partikel ist der reverse Cholesterintransport, also der Cholesterintransport vom peripheren Gewebe zur Leber [21, 23]. HDL nimmt Cholesterin aus den Zellmembranen peripherer Zellen sowie aus dem Blutplasma auf [21]. ApoA-I aktiviert die Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase [21]. Diese verestert das ins HDL aufgenommene Cholesterin [21]. Durch die Veresterung wird Cholesterin lipophil und wandert ins Innere des HDL [21]. Das mit Cholesterinester beladene HDL ist nun nicht mehr diskoid, sondern sphärisch und wird jetzt als HDL2 oder HDL3 bezeichnet [21]. Durch die Wanderung des Cholesterins ins Partikelinnere wird die Oberfläche frei für die Bindung neuen Cholesterins [21]. Nun müssen die Lipide vom HDL entfernt werden. Das erfolgt zum einen, indem HDL an Scavenger-Rezeptoren Typ B1 auf den Hepatozyten bindet [24]. HDL gibt so das Cholesterinester an die Leber ab und zirkuliert dann weiter als ein kleineres Partikel [24]. Zum anderen kann HDL die Cholesterinester per Cholesterinester Transferprotein (CEPT) auf ApoB enthaltene Lipoproteine wie VLDL, IDL, und LDL übertragen [24]. Im weiteren Schritt werden die Cholesterinester mit Hilfe der LDL-Rezeptoren der Leber aufgenommen [20, 24]. Intrahepatisch wird das Cholesterin zu Gallensäuren abgebaut und über die Galle ausgeschieden [20, 24].

Lipoprotein(a) [Lp(a)]

Das Lp(a) ist ein Makromolekülkomplex [25]. Es besteht aus einem LDL-ähnlichen Partikel, das ApoB-100 und Apolipoprotein(a) enthält [25, 26]. Beide sind über Disulfidbrücken kovalent miteinander verbunden [25, 26]. Apolipoprotein(a) wird in der Leber synthetisiert [25, 26]. Nicht gänzlich geklärt sind hingegen der intrazelluläre Ort der Synthese sowie der Abbau des Lp(a) [25, 26].

Das Apolipoprotein(a) hat eine große Homologie zum fibrinolytischen Proenzym Plasminogen [27]. Es setzt sich, ähnlich wie Plasminogen, aus sogenannten Kringle-Strukturen und einer inaktiven Proteaseregion zusammen [28]. Apolipoprotein(a) kommt in mindestens 30 polymorphen Isoformen vor, die sich im Wesentlichen in der Anzahl ihrer Kringles unterscheiden [29].

Die Lp(a)-Spiegel werden genetisch determiniert und variieren stark unter den Individuen unterschiedlicher ethnischer Gruppen [29-31]. So weisen Afroamerikaner höhere Spiegel im Vergleich zu Kaukasiern auf [29-31].

Es konnte wiederholt ein Zusammenhang zwischen erhöhten Lp(a)-Spiegeln und dem Auftreten von ASCVD [32-37], von Aortenklappenstenosen [38, 39] und Herzinsuffizienz [40] nachgewiesen werden.

Seine proinflammatorische und proatherogene Wirkung übt das Lp(a) über die Bindung an oxidierte Phospholipide [41], durch Schaumzellformationen sowie die Proliferation glatter Muskelzellen aus [42, 43]. Es trägt so zur Plaquentzündung- und instabilität bei [42, 43]. Zudem wirkt es antifibrinolytisch und prothrombotisch, indem es mit Plasminogen um die Bindung an Fibrin konkurriert und so zu einer lokalen Hypofibrinolyse führt [42-44].

Aktuell gibt es keine zugelassene spezifische Therapie der Lp(a)-Hyperlipoproteinämie [45, 46]. Bei Patient*innen mit hohen Lp(a)-Spiegeln und fortschreitender kardiovaskulärer Erkrankung trotz maximaler lipidsenkender Therapie wird eine Lipoproteinapherese erwogen [47]. Bei diesem Verfahren wird das Blut extrakorporal in seine zellulären und plasmatischen Bestandteile aufgetrennt und die atherogenen Komponenten (LDL-C, Lp(a), Triglyzeride) werden entfernt [48].

Bis spezifische pharmakologische Therapien wie etwa eine Therapie mittels Antisense-Oligonukleotiden oder siRNA verfügbar werden, sollten bei Patient*innen mit Lp(a)-Erhöhungen zumindest alle modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren konsequent und leitlinienkonform behandelt werden [49].

1.3 Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)

Im Jahr 2003 entdeckten Abidafe et al. [50], dass Gain-of-Function-Punktmutationen im PCSK9-Gen mit autosomal dominant vererbter homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) assoziiert waren. Bis dahin war lediglich bekannt, dass Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen und im APOB-Gen die HoFH verursachten [50-52]. Kurze Zeit später wurden zwei Loss-of-Function-Punktmutationen im PCSK9-Gen entdeckt, die mit deutlich niedrigeren LDL-C-Spiegeln und einem geringeren kardiovaskulären Risiko assoziiert waren [53, 54]. Die Erkenntnis, dass genetische Variationen im PCSK9 die Cholesterinhomöostase regulieren, machte aus PCSK9 eine neue Zielstruktur für medikamentöse Ansätze [53].

Der primäre Wirkort von PCSK9 ist die Leber [55]. Dort bindet es an LDL-Rezeptoren und initiiert deren intrazellulären Abbau [56-58]. Eine verminderte hepatische Expression von LDL-Rezeptoren führt dann zur Erhöhung des LDL-C im Plasma [56-58]. Es wurde nachgewiesen, dass Patient*innen mit einem akuten Koronarsyndrom und erhöhten PCSK9-Spiegeln seltener die empfohlenen LDL-Zielwerte erreichten [59]. Außerdem wurde gezeigt, dass Statine eine PCSK9-Erhöhung hervorrufen und so ihre LDL-C-senkende Wirkung attenuiert wird [60].

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse entstanden verschiedene Ansätze der PCSK9-Inhibierung, wie der Einsatz monoklonaler Antikörper gegen PCSK9 [61] sowie die Anwendung von Gen-silencing [62]. Auf PCSK9-Antikörper wird im Kapitel 1.6.5.6 eingegangen.

1.4 LDL und die Pathogenese der Atherosklerose

LDL hat eine Dichte von 1,019 bis 1,063 g/ml, ist etwa 20 nm groß und ist das Endprodukt des VLDL-Katabolismus [20]. Es besteht fast zur Hälfte aus Cholesterin und ist das Lipoprotein, das hauptsächlich für den Cholesterintransport verantwortlich ist [20]. Es transportiert Cholesterin und Cholesterinester zu den peripheren Geweben, wo sie unter anderem als Membranbausteine und Ausgangsstoffe für die Hormonsynthese dienen [20]. Das LDL ist mit ApoB-100 beladen [20].

Die LDL-Partikel können auf zwei verschiedenen Wegen metabolisiert werden. Einerseits über den rezeptorabhängigen und andererseits über den rezeptorunabhängigen Weg [63]. Ersterer findet an den Hepatozyten statt [63]. ApoB-100 vermittelt die Bindung zwischen LDL und LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten, ermöglicht die Endozytose und sorgt so für die Entfernung des LDL aus dem Blutplasma [63].

Anschließend werden ApoB-100 und das veresterte Cholesterin lysosomal abgebaut und als Gallensäure über die Galle ausgeschieden [64].

Steigt das intrazelluläre Cholesterin zu stark an, werden die LDL-Rezeptoren herunterreguliert [65]. Die Folge ist ein Anstieg des LDL-C-Spiegels im Plasma [65]. LDL penetriert dysfunktionales Endothelium und verbleibt im Subendothelium der Arterienwände. Dort wird es durch Oxidation, Acetylierung, Glykosylierung oder Aggregation modifiziert [66-68]. Im Gegensatz zu nativem LDL wird modifiziertes LDL über einen alternativen LDL-rezeptorunabhängigen Weg aufgenommen, der nicht der Regulierung durch intrazelluläres Cholesterin unterliegt. Die LDL-Aufnahme erfolgt dabei über sogenannte

Scavenger-Typ-A-Rezeptoren in die Makrophagen [64, 65]. Hierdurch konvertieren die Makrophagen zu cholesterinbeladenen Schaumzellen, ein früher Schritt in der Bildung atherosklerotischer Plaques [69]. Die Schaumzellen führen durch die Sekretion von Zytokinen zur Inflammation der Arterienwände [70]. Dieser zytomolekulare Reiz führt zu einer gesteigerten Proliferation von glatten Muskelzellen und zu einer überschießenden Kollagenproduktion [71]. Die dadurch größer werdenden Plaques können instabil werden und rupturieren [71]. In der Folge kommt es zu Thrombosierungen mit konsekutiven Gefäßverschlüssen [71].

1.5 Kausalität zwischen LDL-C und ASCVD

Genetische Erkrankungen

Familiäre Hypercholesterinämien sind autosomal dominant vererbte Erkrankungen, die durch deutlich erhöhte LDL-C-Spiegel gekennzeichnet sind [50-53]. Wie in Kapitel 1.3 beschrieben, entstehen sie durch verschiedene Loss-of-Function-Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen oder im ApoB-Gen. Darüber hinaus können sie durch Gain-of-Function-Mutationen im PCSK9-Gen verursacht werden [50-53]. Unabhängig vom zugrundeliegenden genetischen Defekt führen die LDL-C-Erhöhungen zu vorzeitiger Atherosklerose und ASCVD, insbesondere der KHK [72, 73]. Die seltenere, homozygote FH weist drastisch erhöhte LDL-C-Werte auf [74]. Unbehandelt entwickeln nahezu alle Betroffenen eine Atherosklerose und erkranken bereits in ihrer Kindheit oder Jugend an einer ASCVD [74]. Bei der häufigeren heterozygoten Form sind die LDL-C-Werte in geringerem Maße erhöht und ASCVD manifestieren sich später als bei der homozygoten FH [51]. Das Ausmaß der Atherosklerose und das Risiko für ASCVD verhalten sich bei der HoFH und der HeFH proportional zur Höhe der LDL-C-Spiegel und der Dauer der Exposition [54]. Betroffene haben im Vergleich zu ihren gesunden Geschwistern deutlich erhöhte LDL-C-Werte und ein daraus folgendes stark erhöhtes dosis-abhängiges lebenslanges Risiko an einer ASCVD zu erkranken [75]. Es ist auch zu erwähnen, dass Loss-of-Function-Mutationen im PCSK9-Gen zu stark erniedrigten LDL-C-Werten und einem sehr geringen ASCVD-Risiko führen [53, 54].

Epidemiologische Studien

Metaanalysen von prospektiven epidemiologischen Kohortenstudien zeigen eine Korrelation zwischen der Höhe des LDL-C und dem dosis-abhängigen Auftreten und der Progression der ASCVD [6, 76, 77]. Diese Korrelation ist unabhängig von Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI) und verschiedenen Fettstoffwechselstörungen [77]. Die Beziehung zwischen dem LDL-C und dem Auftreten von ASCVD ist log-linear. Das bedeutet, dass die Assoziation bei höheren

Serumkonzentrationen steiler ist und bei niedrigeren Serumkonzentrationen abflacht [77]. Da die log-lineare Assoziation mit der Länge der Follow-Up-Periode steiler wird, geht man zudem von einem kumulativen Effekt des LDL-C auf das Risiko einer ASCVD aus [78].

Mendelsche Randomisierungen

Mit diesem Studiendesign soll differenziert werden, ob zwischen einer bestimmten Exposition (z.B. erhöhtes LDL-C) und einer Erkrankung (ASCVD), ein kausaler Zusammenhang oder nur eine Assoziation besteht [79]. Eine einfache Randomisierung nach der Exposition („Führt erhöhtes LDL-C zu mehr ACSVD?“) könnte Störfaktoren nicht sicher ausschließen [79]. Bei der mendelschen Randomisierung bedient man sich genetischer Marker, die nachweislich für bestimmte Merkmale prädisponieren und daher mit einer lebenslangen Exposition assoziiert sind (z.B. Loss-of-Function-Mutationen, die mit erhöhtem LDL-C assoziiert sind) [79]. Es werden Kohorten gebildet, in denen sich die Teilnehmer*innen nur durch das Vorhandensein dieses genetischen Markers unterscheiden [79]. Im nächsten Schritt wird untersucht, ob dieser genetische Marker darüber hinaus mit der Erkrankung assoziiert ist („Führen diese Loss-of-Function-Mutationen häufiger zu ASCVD?“) [79]. Ist dies der Fall, kann von einem kausalen Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankung ausgegangen werden [79]. Metaanalysen der mendelschen Randomisierungsstudien mit mehr als 300.000 Teilnehmenden liefern Evidenz für die Kausalität zwischen LDL-C und dem Risiko einer ASCVD und dafür, dass es unerheblich ist, wie die medikamentöse LDL-C-Senkung durchgeführt wird [78]. Mehr als 50 Genvarianten wurden identifiziert, die mit niedrigeren LDL-C-Werten assoziiert sind, aber nicht mit anderen Faktoren, die die kardiovaskuläre Gesundheit beeinflussen könnten [78]. Alle diese Genvarianten waren mit einem verminderten Risiko für ASCVD assoziiert [78]. Weitere Studien mit mendelscher Randomisierung zeigen, dass eine Senkung des LDL-C in jungen Jahren das Risiko für eine KHK wesentlich stärker reduziert als eine Senkung des LDL-C im späteren Leben [80, 81].

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

Statine, die das LDL-C über eine Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) senken, wurden in zahlreichen Interventionsstudien untersucht und gehören heute zum Goldstandard in der Prävention und Therapie einer KHK [15, 73, 82]. Eine Metaanalyse, die 26 RCTs zu Statinen analysierte und die Daten von 170.000 Teilnehmenden auswertete, konnte zeigen, dass eine Statintherapie zu einer relativen Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 22 % pro 1 mmol/L (ca. 40 mg/dl) LDL-C-Senkung über eine

Behandlungsdauer von 5 Jahren im Median führt [15]. Dieser Effekt war unabhängig vom Ausgangs-LDL-C und vom Vorhandensein kardiovaskulärer Vorerkrankungen [15]. Die relative und absolute Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse war dosisabhängig und proportional zur absoluten Höhe der LDL-C-Reduktion [15].

Weitere Metaanalysen, die Studien umfassten, in denen neben Statinen auch Ezetimib und PCSK9-Antikörper verwendet wurden, kamen zu dem Ergebnis, dass eine LDL-C-Senkung um 1 mmol/L das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ebenfalls um ca. 20 % senkt, unabhängig von der Art der Behandlung [83, 84], dem Ausgangs-LDL-C, von Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz [84]. Außerdem sieht man bei jüngeren Patient*innen mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko eine ähnliche relative Risikoreduktion [84].

Darüber hinaus wurden Studien durchgeführt, in denen das Plaquevolumen von Koronararterien bei Patient*innen mit akutem Koronarsyndrom mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) untersucht wurde. Die ASTEROID Studie [82] führte bei Patient*innen, die eine hochdosierte Statintherapie erhielten, IVUS-Untersuchungen zu Studienbeginn sowie nach 24 Monaten durch. Dabei zeigte sich eine Regression der Koronarplaques, sofern das LDL-C unter einen Wert von 70 mg/dl gesenkt werden konnte. In einer weiteren Studie [85] erhielten die Patient*innen zusätzlich zur hochdosierten Statintherapie Alirocumab oder ein Placebo. IVUS wurde zu Studienbeginn sowie nach 52 Wochen durchgeführt [85]. Eine ähnliche Studie wurde mit Evolocumab durchgeführt [86]. Beide Untersuchungen ergaben, dass weitere LDL-C-Senkungen durch die Hinzunahme von PCSK9-Antikörpern zu einem noch stärkeren Rückgang der Plaques führten [85, 86].

Zusammenfassend liefern die obigen Studienergebnisse nicht nur eindeutige Beweise dafür, dass LDL-C ursächlich für die Entstehung und Progression von ASCVD ist, sondern auch, dass eine medikamentöse LDL-C-Reduktion das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse senkt [78].

1.6 Fettstoffwechselstörungen

Fettstoffwechselstörungen sind hochprävalent und stellen einen bedeutenden und behandelbaren Risikofaktor für ASCVD dar [87]. In Deutschland beträgt die Gesamtprävalenz von Fettstoffwechselstörungen 65 % für Männer und 66 % für Frauen [87]. Allerdings ist die Diagnose nur 2 von 5 der betroffenen Personen bekannt [87].

1.6.1 Einteilung der Fettstoffwechselstörungen

Abhängig von der jeweils erhöhten Lipidfraktion können 5 Fettstoffwechselstörungen unterschieden werden (Tabelle 1-1) [88]. Aufgrund der Pathophysiologie der ASCVD sowie aus klinisch-prognostischer Sicht hat die LDL-Hypercholesterinämie innerhalb der Fettstoffwechselstörungen einen besonderen Stellenwert [88].

Tabelle 1-1: Praxisbezogene Einteilung der Fettstoffwechselstörungen.

	LDL-Hypercholesterinämie	Hypertriglyceridämie	Gemischte Hyperlipoproteinämie	HDL-C-Erniedrigung	Lp(a)-Erhöhung
Gesamtcholesterin	↑	↑	↑	–	Isoliert oder kombiniert
TG	–	↑	↑	–	mit anderen
LDL-C	↑	–	↑	–	Fettstoffwechselstörungen.
HDL-C	–	↓	↓	↓	

TG Triglyceride; *LDL-C* Low-Density Lipoprotein Cholesterin; *HDL-C* High-Density Lipoprotein Cholesterin; *Lp(a)* Lipoprotein(a); ↑erhöht; ↓erniedrigt; – normwertig. Adaptiert und modifiziert nach [88].

1.6.2 Diagnostisches Vorgehen

Es wird empfohlen, alle Frauen ab dem 50. Lebensjahr bzw. alle Frauen in der Postmenopause und alle Männer ab dem 40. Lebensjahr hinsichtlich einer Fettstoffwechselstörung zu untersuchen [10]. Liegen bereits andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus oder Adipositas vor, sollte eine Fettstoffwechselstörung schon früher abgeklärt werden [10]. Gleiches gilt für Angehörige von Patient*innen mit einer schweren Fettstoffwechselstörung [10].

Zur Untersuchung gehört neben der Eigenanamnese besonders auch die Familienanamnese hinsichtlich bestehender Fettstoffwechselstörungen oder vorzeitiger ASCVD [10]. Klinische Merkmale wie Xanthelasmen, Xanthome, Arcus corneae können erste Hinweise liefern [10]. Schließlich erfolgt eine laborchemische Untersuchung (Tabelle 1-2) [10].

Die Empfehlungen für die Labordiagnostik sowie für die Risikostratifizierung (Kapitel 1.6.3) basieren auf den European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)-Leitlinien. Da in der vorliegenden Arbeit Daten von Patient*innen zwischen 2016 und 2020

ausgewertet wurden, galten entsprechend die ESC/EAS-Leitlinien von 2016 [10] und 2019 [12]. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass im September 2021 eine neue ESC-Leitlinie [89] publiziert wurde, die in dieser Arbeit nicht berücksichtigt wird, da die Datenauswertung bis 2020 erfolgte. Eine wesentliche Neuerung sind neue Scores zur Risikostratifizierung (SCORE2 und SCORE-OP), die stärker das Patient*innenalter und damit das Lebenszeitrisko einbeziehen [89].

Tabelle 1-2: Empfohlene Labordiagnostik zur Abklärung einer Fettstoffwechselstörung gemäß der ESC/EAS-Leitlinien von 2016 [10] und 2019[12].

Da in dieser Arbeit Daten von Patient*innen zwischen 2016 und 2020 ausgewertet wurden, wurden beide Leitlinien berücksichtigt.

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Gesamtcholesterin zur Risikostratifizierung mittels SCORE (Kapitel 1.6.3) [10, 12]	I	C
LDL-C als primärer Marker für Screening, Diagnosestellung, Risikostratifizierung mittels SCORE und Therapiekontrolle [10, 12]	I	C
HDL-C und TG zur Risikostratifizierung [10, 12]	I	C
Non-HDL-C zur Risikoeinschätzung bei bestimmten Personengruppen (hohe TG-Werte, Diabetes mellitus, Adipositas, sehr niedriges LDL-C) [10, 12]	I	C
ApoB kann, sofern verfügbar, alternativ zum LDL-C genutzt werden und sollte vorrangig vor Non-HDL-C bei Personen mit hohen TG-Werten, Diabetes mellitus, Adipositas und sehr niedrigen LDL-C genutzt werden [10, 12].	IIa [10] I [12]	C
Lp(a) sollte bei Patient*innen mit einer Familienanamnese mit vorzeitiger ASCVD bestimmt werden und bei denjenigen, die sich bei der Risikostratifizierung zwischen den Kategorien für moderates und hohes Risiko befinden (Kapitel 1.6.3) [10, 12]. Des Weiteren wird empfohlen, dass Lp(a) einmalig bei allen Patient*innen bestimmt wird, um diejenigen mit sehr hohen Werten (> 180 mg/dl) und einem daraus folgendem Lebenszeitrisko ähnlich wie bei solchen mit einer HeFH zu identifizieren [12].	IIa IIa	C C

Empf.-grad Empfehlungsgrad **ESC** European Society of Cardiology; **EAS** European Atherosclerosis Society; **SCORE** Systematic Coronary Risk Evaluation; **LDL-C** Low-Density Lipoprotein Cholesterin; **HDL-C** High-Density Lipoprotein Cholesterin; **TG** Triglyzeride; **ApoB** Apolipoprotein B; **Lp(a)** Lipoprotein(a); **HeFH** Heterozygote familiäre Hyperlipidämie. Adaptiert und modifiziert nach [10, 12].

1.6.3 Risikostratifizierung und Ermittlung des individuellen kardiovaskulären Risikos gemäß den Empfehlungen der ESC/EAS-Leitlinien von 2016 [10] und 2019 [12]

Ist die Diagnose einer Fettstoffwechselstörung gestellt, sollte das individuelle kardiovaskuläre Gesamtrisiko bestimmt werden. Hierzu wird die Anwendung des Scoring-Systems Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) zur Risikoabschätzung empfohlen. SCORE ermittelt das 10-Jahres-Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben. Darüber hinaus haben die Leitlinien 4 Risikokategorien definiert (Tabelle 1-3) und sich von der einstigen Einteilung in Primär- und Sekundärprävention entfernt. Bei Patient*innen, die aufgrund ihrer Vorerkrankungen per Definition ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko haben (Tabelle 1-3), erübrigt sich die Ermittlung des SCORE. Sie benötigen eine Behandlung entsprechend ihrer Risikokategorie. Aus der Risikokategorie und dem berechneten SCORE ergibt sich das individuelle kardiovaskuläre Gesamtrisiko. Dieses determiniert, ob eine medikamentöse Behandlung notwendig ist. Außerdem ist es entscheidend für die Festlegung des jeweiligen Therapieziels.

1.6.4 Therapieziel

Das Ziel der Behandlung einer Fettstoffwechselstörung ist, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu senken [88]. Aufgrund des kausalen Zusammenhangs zwischen LDL-C und ASCVD und der Tatsache, dass eine LDL-C-Reduktion das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse senkt, wird LDL-C als primärer Zielparameter bewertet [10, 12]. Deswegen ist es das Ziel, den in Abhängigkeit vom individuellen kardiovaskulären Gesamtrisiko festgelegten LDL-C-Zielwert zu unterschreiten [88]. Ein LDL-C-Wert, dessen Unterschreitung keinen zusätzlichen kardiovaskulären Benefit bringt oder gar schädlich ist, ist bisher nicht bekannt [90], selbst bei ausgeprägten LDL-C-Senkungen bis < 20 mg/dl [91]. Bei Patient*innen mit sehr hohem Risiko, aber nur moderat erhöhten LDL-C-Werten, sollte nach der ESC/EAS-Leitlinie von 2016 [10] statt der Zielwertunterschreitung eine LDL-C-Senkung um mehr als 50 % angestrebt werden. Die 2019 publizierte Leitlinie [12] empfiehlt neben der Zielwertunterschreitung eine generelle LDL-C-Reduktion um 50 % (Tabelle 1-3). Hintergrund ist, dass der kardiovaskuläre präventive Effekt einer LDL-C-Senkung von der absoluten LDL-C-Senkung bestimmt wird [8, 92].

Tabelle 1-3: Kardiovaskuläre Risikokategorien und die sich daraus ableitenden Therapieziele in der Primär- und Sekundärprävention aus den ESC/EAS-Leitlinien von 2016 [10] und 2019 [12].

Risikokategorie	LDL-C-Ziel nach ESC/EAS Leitlinie 2016 [10]	LDL-C-Ziel nach ESC/EAS Leitlinie 2019 [12]
Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko ^a	< 70 mg/dl oder LDL-C-Reduktion um mindestens 50 % wenn der LDL-C-Ausgangswert ^e zwischen 70 und 135 mg/dl liegt	< 55 mg/dl und LDL-C-Reduktion um mindestens 50 % ausgehend vom LDL-C-Ausgangswert ^e
Hohes kardiovaskuläres Risiko ^b	< 100 mg/dl oder LDL-C-Reduktion um mindestens 50 % wenn der LDL-C-Ausgangswert ^e zwischen 100 und 200 mg/dl	< 70 mg/dl und LDL-C-Reduktion um mindestens 50 % ausgehend vom LDL-C-Ausgangswert ^e
Moderates kardiovaskuläres Risiko ^c	< 115 mg/dl	< 100 mg/dl
Niedriges kardiovaskuläres Risiko ^d	< 115 mg/dl	< 116 mg/dl

ESC European Society of Cardiology; **EAS** European Atherosclerosis Society; **LDL-C** Low-Density Lipoprotein Cholesterin

^aKlinisch dokumentierte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (atherosclerotic cardiovascular disease [ASCVD]): akutes Koronarsyndrom, stabile Angina pectoris, koronare Revaskularisierung, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, periphere arterielle Verschlusskrankheit [10, 12]; in der Bildgebung dokumentierte ASCVD (Plaques in der Koronarangiographie im Carotisultraschall [10, 12] oder der Computertomographie [12]; Diabetes mellitus (DM) mit Endorganschäden (Mikroalbuminurie, Retinopathie, Neuropathie) oder 1 [10] bzw. ≥ 3 [12] Hauptrisikofaktoren (Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörung); Diabetes mellitus Typ 1 (Dauer > 20 J.); schwere chronische Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) [10, 12]; Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) $\geq 10\%$ [10, 12]; Familiäre Hypercholesterinämie (FH) mit ASCVD oder anderem Risikofaktor [12].

^bErhöhte einzelne Risikofaktoren, wie Gesamtcholesterin > 310 mg/dl, LDL-C > 190 mg/dl, Blutdruck $\geq 180/110$ mmHg, DM ohne Endorganschäden, DM-Dauer ≥ 10 J. oder andere Risikofaktoren [10, 12]; FH ohne weitere Risikofaktoren [12], mittelschwere eGFR < 30 bis 59 ml/min/1,73 m², SCORE $\geq 5\%$ und < 10 % [10, 12].

^cDM (Typ 1 DM < 35 J. und Typ 2 DM < 50 J.) mit DM-Dauer < 10 J. und ohne weitere Risikofaktoren [12]; SCORE $\geq 1\%$ und < 5 % [10, 12].

^dSCORE < 1 % [10, 12].

^eDer LDL-C-Wert bei einer Person vor dem Beginn einer lipidsenkenden Behandlung bzw. ein kalkulierter Ausgangswert bei einer Person, die bereits lipidsenkende Medikamente einnimmt Adaptiert und modifiziert nach [10, 12].

1.6.5 Lipidmodifizierende Therapien zur LDL-C-Reduktion

Da einer Fettstoffwechselstörung andere Erkrankungen zugrunde liegen können (Tabelle 1-4), müssen diese vor Beginn einer lipidsenkenden Therapie ausgeschlossen bzw. behandelt werden [89]. Bei Patient*innen mit Diabetes mellitus und/oder Nierenerkrankungen ist das vorrangige Ziel, eine bestmögliche Therapieeinstellung zu erreichen, da eine Heilung der Grunderkrankung häufig nicht möglich ist [89]. Außerdem ist die Differenzierung zwischen primären und sekundären Fettstoffwechselstörungen bei ihnen schwierig [89].

Tabelle 1-4: Sekundäre Fettstoffwechselstörungen und mögliche Ursachen.

LDL-Hypercholesterinämie	Hypertriglyzeridämie	Gemischte Hyperlipoproteinämie	Lp(a)-Erhöhung
Hypothyreose	Alkoholabusus	Niereninsuffizienz	Niereninsuffizienz
Niereninsuffizienz	Niereninsuffizienz	Nephrotisches Syndrom	Nephrotisches Syndrom
Nephrotisches Syndrom	Nephrotisches Syndrom	Diabetes mellitus	
Cholestase	Diabetes mellitus		
Porphyrie	Lymphome		
Lymphome	Sepsis		
Cushing-Syndrom	Cushing-Syndrom		
Medikamenteninduziert	Medikamenteninduziert		

LDL Low-Density Lipoprotein; **Lp(a)** Lipoprotein(a). Adaptiert nach [88].

1.6.5.1 Lebensstilmodifizierende Maßnahmen

Lebensstilmodifizierende Maßnahmen bilden das Fundament der Behandlung und beeinflussen einerseits direkt die Entstehung und Progression der ASCVD und andererseits die Risikofaktoren der ASCVD [88, 89]. Sie sind die Basistherapie zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient*innen mit Fettstoffwechselstörungen [88, 89]. Die bedarfsgerechte Anpassung der Ernährung, die Förderung regelmäßiger körperlicher Aktivität, die Gewichtsreduktion bzw. die Vermeidung von Übergewicht sowie eine strikte Nikotinkarenz sind die Eckpfeiler der nichtmedikamentösen Maßnahmen [12, 88, 89]. In der überwiegenden Zahl der Fälle kann das jeweilige Therapieziel damit allein jedoch nicht erreicht werden [88]. Eine medikamentöse Behandlung der Fettstoffwechselstörung ist dann unumgänglich [88].

1.6.5.2 Statine

Statine reduzieren durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase die Cholesterinbiosynthese in der Leber [12]. Dadurch sinkt intrazellulär das Cholesterin [12]. Das hat zur Folge, dass mehr LDL-Rezeptoren an der Leberoberfläche exprimiert werden, mehr LDL-C aus der Zirkulation über die LDL-Rezeptoren aufgenommen wird und der LDL-C-Spiegel im Blutplasma abnimmt [12]. Aufgrund prognoseverbessernder Ergebnisse in Interventionsstudien und hoher Sicherheit bilden Statine den evidenzbasierten Standard zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. Ereignisse [10, 12, 88, 89]. In zahlreichen RCTs konnte nachgewiesen werden, dass Statine über die LDL-C-Reduktion die kardiovaskuläre Mortalität senken [8, 15, 92-96].

Das Ausmaß der LDL-C-Senkung ist dosisabhängig, wobei es nicht linear ist. Eine Verdopplung der Statindosis führt zu einer weiteren LDL-C-Absenkung um ca. 6%. Die mögliche LDL-C-Absenkung hängt vom Präparat [97] sowie vom individuellen Ansprechen ab, das eine gewisse Variabilität aufweist [98]. Die größte Senkung wird durch Atorvastatin und Rosuvastatin erreicht [97, 99]. Hier werden, in hohen Dosierungen, Spiegelsenkungen von bis zu 55% erzielt [97, 99]. Es wurde nachgewiesen, dass hochdosierte und hochpotente Statine in der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse effektiver sind, als die niedrigdosierte und niedrigpotente Statine [15, 100]. Wie in Kapitel 1.5 beschrieben, sinkt mit jedem mmol/l (ca. 40 mg/dl) LDL-C-Reduktion die jährliche Rate kardiovaskulärer Ereignisse um etwa ein Fünftel [15]. Daher wird bei Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko eine hochintensive Statintherapie mit Atorvastatin oder Rosuvastatin in maximal tolerierter Dosis empfohlen [10, 12, 101].

Statinassoziierte muskuläre Symptome (SAMS) sind eine häufige Nebenwirkung [88] und führen regelhaft zu Therapieabbrüchen [102]. Dabei ist die schwerste Form, die Rhabdomyolyse, sehr selten [103]. Viel öfter, mit einer Inzidenz von etwa 10%, treten Myalgien ohne laborchemische Veränderungen der Muskelenzyme auf [104]. Eine Metaanalyse kontrollierter Studien kam jedoch zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz muskulärer Symptome unter Statintherapie im Vergleich zu Placebogruppen nicht signifikant erhöht ist [105].

1.6.5.3 Cholesterinresorptionshemmer

Wird das jeweilige LDL-C-Ziel trotz einer Statintherapie in maximal tolerierter Dosierung oder aufgrund einer Statin-Intoleranz nicht erreicht, empfehlen die ESC/EAS-Leitlinien die Hinzunahme von Ezetimib [10, 12]. Es hemmt die Cholesterinresorption aus dem Darm über eine Inhibierung des Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)-Proteins [106]. So wird eine LDL-C-Senkung

von ca. 20 % erreicht [106]. Der Improved Reduction Of Outcomes Vytarin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) wies nach, dass die Einnahme von Ezetimib zusätzlich zu einem Statin zu signifikant weniger kardiovaskulären Ereignissen führt [14].

1.6.5.4 Gallensäurebinder

Zu dieser Wirkstoffgruppe zählt Cholestyramin. Es bindet Gallensäuren im Darm und scheidet sie mit dem Stuhl aus [12]. Der enterohepatische Kreislauf wird unterbrochen, da die Gallensäuren nicht zurück zur Leber transportiert werden [12]. Die fehlenden Gallensäuren synthetisiert die Leber daher neu [12]. Dabei wird Cholesterin verbraucht und der LDL-C-Spiegel im Blutplasma sinkt [12].

Gallensäurebinder senken das LDL-C um 18 % bis 25 % [107]. Die zahlreichen Nebenwirkungen und die Medikamentenwechselwirkungen machen diesen Wirkstoff allerdings weniger praktikabel [12]. Aufgrund der schwächeren Evidenzlage sind Gallensäurebinder nicht Teil der aktuellen Leitlinienempfehlungen und sollten somit nur als Reservemittel zum Einsatz kommen [88].

1.6.5.5 Bempedoinsäure

Bempedoinsäure greift in die Cholesterinbiosynthese ein, indem es das Enzym Adenosintriphosphat (ATP)-Citrat-Lyase (ACL) inhibiert [108-111]. Schließlich führt es über eine Hochregulierung der LDL-Rezeptoren zur Senkung des LDL-C um 15 % bis 24 % und zur Verminderung der Entwicklung von atherosklerotischen Plaques [108-111]. In fester Kombination mit Ezetimib zusätzlich zur Statintherapie, erzielte es LDL-C-Senkungen von bis zu 36 % [112]. Anfang 2020 wurde es sowohl in Europa als auch in den USA als Monotherapie und als Kombinationspräparat mit Ezetimib zugelassen [113, 114]. Es ist indiziert für Patient*innen mit HeFH oder einer ASCVD, die trotz maximal tolerierter Statintherapie (oder mit einer Statin-Intoleranz) und Ezetimib ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte nicht erreichen [113, 114].

Darüber hinaus wiesen Nissen et al. [115] bei 13.970 statin-intoleranten Teilnehmer*innen nach, dass eine LDL-C-reduzierende Therapie mittels Bempedoinsäure das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (kardial bedingter Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall oder koronare Revaskularisation) signifikant reduziert.

1.6.5.6 PCSK9-Inhibitoren

Zu dieser Gruppe gehören sowohl Antikörper gegen PCSK9 als auch Inhibitoren der PCSK9-Synthese [116-118].

PCSK9-Antikörper

Wie in Kapitel 1.3 erläutert, fördert PCSK9 den lysosomalen Abbau von LDL-Rezeptoren und führt zu einem Anstieg der LDL-C-Spiegel. PCSK9-Antikörper inaktivieren zirkulierendes PCSK9 und verhindern dessen Bindung an LDL-Rezeptoren [56-58]. Dies reduziert den lysosomalen Abbau und führt dazu, dass mehr LDL-Rezeptoren durch Recyclingprozesse wieder an der Leberzelloberfläche exprimiert werden [56-58]. Eine Erhöhung der LDL-Rezeptordichte auf den Hepatozyten erhöht die Kapazität der Zellen, LDL-C aufzunehmen [56-58]. In der Folge wird mehr LDL-C aus dem Plasma aufgenommen und die LDL-C-Spiegel sinken [56-58].

Im Jahr 2015 wurden zwei humane monoklonale Antikörper gegen PCSK9 zugelassen, die als subkutane Injektionen 1 bis 2 mal monatlich verabreicht werden: Evolocumab [117, 119] und Alirocumab [118, 120]. Zahlreiche RCTs sowie unverblindete Langzeitstudien belegten den LDL-C reduzierenden Effekt von Evolocumab [121-126] und Alirocumab [127-131] um durchschnittlich etwa 50% bis 60%. Die Ergebnisse zweier bedeutender RCTs lieferten Nachweise dafür, dass beide Präparate das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse signifikant senken (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk [FOURIER] [17] und Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab [ODYSSEY Outcomes]) [16]. Die Nebenwirkungen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Interventionsgruppen der beiden Medikamente und den Placebogruppen, mit Ausnahme von Reaktionen an den Injektionsstellen [16, 17]. Ein weiterer, nicht vollständig humaner, aber humanisierter monoklonaler Antikörper gegen PCSK9 war Bococizumab. Zwei große kardiovaskuläre Endpunktstudien, SPIRE-1 und SPIRE-2 [132] mussten im November 2016 vorzeitig beendet werden, da Patient*innen Antikörper gegen den Wirkstoff entwickelten, was die LDL-C-reduzierende Wirkung im weiteren Verlauf minderte [133]. Des Weiteren bestanden erhebliche interindividuelle Unterschiede im Ansprechen auf das Medikament, auch bei Antikörper-negativen Patient*innen [134].

Die aktuell gültigen Leitlinien [10, 12] empfehlen, dass bei folgenden Patient*innen eine PCSK9-Antikörpertherapie erwogen werden sollte: Patient*innen mit einer ASCVD, die trotz

maximal tolerierter Statintherapie mit oder ohne Ezetimib ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte nicht erreichen [135] oder bei einer Intoleranz gegenüber Statinen [135] sowie bei Patient*innen mit einer HeFH ohne ASCVD mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, die trotz maximal tolerierter Statintherapie mit Ezetimib ihre jeweiligen LDL-C-Zielwerte nicht erreichen können [135].

Im November 2021 wurden die Ergebnisse zweier randomisierter placebokontrollierter Phase-1-Studien zu einem ersten oral applizierbarem PCSK9-Antikörper vorgestellt. Lee et al. [136] fassten zusammen, dass der als MK-0616 bezeichnete Wirkstoff nach einer 14-tägigen Behandlung den LDL-C-Spiegel um bis zu 65 % in Relation zum Ausgangswert senkte, wenn er additiv zu einem Statin verabreicht wurde. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. Eine Phase-2b-Studie von Ballantyne et al. [137] zeigte statistisch signifikante dosisabhängige LDL-C-Absenkungen von bis zu 60,9 % nach 8 Wochen.

PCSK9-Synthesehemmer

Im Dezember 2020 wurde ein weiterer, PCSK9-adressierender Cholesterinsenker zugelassen. Dieser verhindert die Synthese von PCSK9 [116]. Inclisiran ist eine in vitro hergestellte, kleine interferierende Ribonukleinsäure (small interfering ribonucleic acid [siRNA]), die durch eine entsprechende Konjugierung in die Hepatozyten gelangt [116]. Dort nutzt Inclisiran den natürlichen RNA-Interferenz-Mechanismus [138, 139]. Es bindet den RNA-induced silencing complex (RISC), degradiert so die PCSK9-mRNA, was folglich die Translation zum PCSK9-Protein inhibiert [138, 139]. Die Verminderung des PCSK9-vermittelten LDL-Rezeptorabbaus führt zur Absenkung der LDL-C-Spiegel im Blutplasma [139]. Inclisiran wird zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate subkutan appliziert [116].

Die Ergebnisse einer Phase-1-Studie zeigten eine signifikante Absenkung von PCSK9 und LDL-C, ohne schwere Nebenwirkungen aufzuweisen [140]. Darauf folgte eine Phase-2-Studie (ORION-1) [141] und 2 Phase-3-Studien (ORION-10 und ORION-11) [142]. Dort wurde das LDL-C sicher um etwa 50 % gesenkt [141, 142]. In einer weiteren Phase-3-Studie (ORION-9) bei Patient*innen mit einer HeFH sank LDL-C um etwa 40 % [143]. Die aktuell laufende Phase-3-Studie ORION-4 [144] zielt darauf ab, herauszufinden, ob Inclisiran kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Zusammengefasst ist Inclisiran zugelassen bei Patient*innen mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko und anhaltend erhöhtem LDL-C unter maximal tolerierter Statintherapie (oder einer Statin-Intoleranz) mit oder ohne Ezetimib [116].

1.7 Fragestellung

PCSK9-Antikörper stellen eine wichtige Therapieoption für Patient*innen mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko dar, die trotz maximal tolerierter Statintherapie oder einer Statin-Intoleranz, mit oder ohne Ezetimib, keine ausreichende LDL-C-Senkung erreichen [10, 12, 89, 135]. Der Benefit der PCSK9-Antikörper bei der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ist durch RCTs belegt [16, 17]. Nun werden in RCTs die Patient*innen nach genauen Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt, wohingegen sie im klinischen Alltag viele unterschiedliche Charakteristika und Komorbiditäten aufweisen. Studien mit sogenannten Real-World-Daten, also Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag, zur Anwendung von PCSK9-Antikörpern sind rar [145-152].

In der Lipidambulanz der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Deutsches Herzzentrum der Charité, Berlin, erfolgt unter anderem die Initiierung und Weiterverordnung einer PCSK9-Antikörpertherapie bei Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Behandlungsrealität im Rahmen einer retrospektiven Analyse wissenschaftlich zu bewerten und diese, aus den Real-World-Daten gewonnenen Ergebnisse mit denen aus bereits publizierten randomisierten prospektiven Phase-3-Studien zu vergleichen. Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Wie effektiv senken die PCSK9-Antikörper LDL-C nach 3, 12 und 24 Monaten?
2. Wie hoch ist der Anteil derjenigen Patient*innen, die unter der Therapie mittels PCSK9-Antikörpern ihren jeweiligen LDL-C-Zielwert erreichen?
3. Wie sicher und verträglich ist die PCSK9-Antikörpertherapie?

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Daten aus der Lipidambulanz der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Deutsches Herzzentrum der Charité, Berlin. Hier wird, sofern indiziert, Patient*innen mit Hypercholesterinämie und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko eine lipidsenkende Medikation in Form von PCSK9-Antikörpern neu- bzw. weiterverordnet. Betrachtet wurde der Zeitraum von August 2016 bis April 2020. In dieser Zeit wurde bei insgesamt 80 Patient*innen eine Therapie mit PCSK9-Antikörpern initiiert. Nach Anwendung der Auswahlkriterien für die retrospektive Analyse wurden die Daten von 36 Patient*innen ausgewertet.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin liegt vor (EA4/172/22).

2.2 Population

Ein Großteil der Patient*innen wurde von Zuweiser*innen an die Lipidambulanz überwiesen, insbesondere von Fachärzten und Fachärztinnen für Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Kardiologie, Nephrologie und Diabetologie. Außerdem wurden Patient*innen, die stationär in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Deutsches Herzzentrum der Charité, Berlin behandelt wurden und bei denen Behandlungsbedarf bezüglich einer Fettstoffwechselstörung bestand, in der Lipidambulanz vorgestellt.

Die Initiierung einer Behandlung mit einem PCSK9-Antikörper erfolgte gemäß Erfüllen folgender Kriterien:

1. Hypercholesterinämie
2. Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko entsprechend der ESC/EAS-Leitlinie [10, 12] (Tabelle 1-3)
3. Trotz einer über 12 Monate dokumentierten lipidsenkenden Therapie, gemäß des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses [153], wurden die jeweiligen LDL-C-Zielwerte aus der ESC/EAS-Leitlinie [10, 12] nicht erreicht. Genauer bedeutete es, dass:

- a. nichtmedikamentöse, lebensstilmodifizierende Maßnahmen über eine Dauer von mindestens 12 Monaten ausgereizt wurden. Hierunter zählten diätetische Maßnahmen und körperliche Aktivität *und*
- b. der*die Patient*in einen LDL-C-Wert von > 70 mg/dl [10] (bzw. ab September 2019 > 55 mg/dl [12]) aufwies, und eine LDL-C-Senkung von $> 50\%$ trotz einer Statintherapie in der Maximaldosierung in Kombination mit Ezetimib nicht erreicht wurde *oder*
- c. der*die Patient*in die oben genannten LDL-C-Werte aufwies und an einer partiellen Unverträglichkeit gegenüber Statinen¹ oder einer kompletten Statin-Intoleranz² und/oder an einer Unverträglichkeit gegenüber Ezetimib litt, *oder*
- d. die nächste therapeutische Eskalationsstufe die Durchführung einer Lipidapherese wäre.

Alle Patient*innen wurden auf die Wahrscheinlichkeit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (HeFH) getestet, da die Diagnose direkten Einfluss auf die Einstufung des kardiovaskulären Risikos und damit auf die Therapieindikation hat. Die Diagnosestellung erfolgte unter Zuhilfenahme des sogenannten FH Score Tools [154]. Der Score basiert auf den Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Diagnosekriterien [72, 155, 156]. Bei einem Score von > 8 galt die Diagnose einer HeFH als gesichert.

2.3 Präparat

Zur Auswahl standen zwei PCSK9-Antikörper: Evolocumab (Repatha®) 140 mg subkutan (s.c.), das alle 2 Wochen verabreicht wird (Q2W) und Alirocumab (Praluent®) 75 mg oder 150 mg s.c. Q2W. Die Wahl des Präparates erfolgte nach dem Zufallsprinzip, die Entscheidung über die Dosierung lag im Ermessen des behandelnden Arztes.

Im Juli 2019 entschied das Landgericht Düsseldorf in einem Patentverletzungsverfahren zwischen Amgen gegen Sanofi und Regeneron, dass Praluent® (Alirocumab) nicht mehr in Deutschland hergestellt, verkauft und vermarktet werden darf [157]. Alirocumab war zu dieser Zeit in anderen

¹ Ausreichend hohe Dosierungen werden nicht toleriert.

² Unverträglichkeit von mindestens 2 Präparaten, selbst in den niedrigsten Dosierungen. Im Folgenden als Statin-Intoleranz bezeichnet.

europäischen Ländern weiterhin zugelassen [157]. Sanofi betonte, dass die gerichtliche Entscheidung in keinem Zusammenhang mit der Wirksamkeit, der Sicherheit und der Qualität des Produktes stünde [157]. Ende Oktober 2020 wurde das Vertriebsverbot von Praluent® (Alirocumab) wieder aufgehoben [158]. Dies war für die vorliegende Arbeit jedoch nicht mehr relevant, da lediglich Patient*innen bis April 2020 in die Auswertungen aufgenommen wurden.

In der Lipidambulanz wurden folglich alle Patient*innen, die mit Alirocumab behandelt wurden, ab Juli 2019 auf eine Therapie mit Evolocumab umgestellt.

2.4 Visiten und Untersuchungen

Ziel des ärztlichen Erstgesprächs war es zu ermitteln, ob die Behandlungskriterien (Kapitel 2.3) erfüllt waren. Dafür wurde die Anamnese erhoben, alle kardiologischen und nicht-kardiologischen Diagnosen aufgenommen, die bisherige lipidsenkende Therapie ermittelt und es erfolgte eine Blutentnahme. Der dabei gemessene LDL-C-Wert wird im Weiteren als der Ausgangswert bezeichnet, also der Wert vor Beginn einer PCSK9-Antikörpertherapie. Schließlich wurde der LDL-C-Zielwert nach geltenden Leitlinienempfehlungen [10, 12] festgelegt. Waren die Behandlungskriterien erfüllt, konnte die Therapie mit einem PCSK9-Antikörper initiiert werden.

Die Patient*innen wurden dann quartalsweise einbestellt, in einem ärztlichen Gespräch eventuelle Nebenwirkungen eruiert und es erfolgte eine Blutentnahme. Bei Vorliegen aktueller laborchemischer Fremdbefunde wurde auf eine erneute Blutentnahme verzichtet.

2.5 Datenerhebung

Der zu untersuchende Patient*innenstamm wurde durch den behandelnden Arzt identifiziert und systematisch erfasst. Insgesamt handelte es sich dabei um 80 Patient*innen, die zwischen August 2016 und April 2020 in der Lipidambulanz mit einem PCSK9-Antikörper behandelt wurden. Ihre Daten wurden per Suchanfrage aus der Verwaltungssoftware SAP ermittelt. Die Anamnese und die Diagnosen sowie die Indikationsstellung zur PCSK9-Antikörpertherapie waren in Arztbriefen zusammengefasst, die aus den ärztlichen Erstgesprächen hervorgingen. Die Arztbriefe wurden im SAP archiviert. Die Inhalte der nachfolgenden Visiten wurden weiteren Arztbriefen und/oder den direkten Visiteneinträgen im SAP entnommen. Das Programm umfasste auch die Befunde der in der Lipidambulanz durchgeführten Blutentnahmen sowie mitgebrachte Laborbefunde der überweisenden Ärztinnen und Ärzte. Tabelle 2-1 gibt die erhobenen Daten wieder, die anschließend in eine Excel-Tabelle aufgenommen wurden.

Für die Zeitpunkte der Laborentnahmen wurden folgende Bezeichnungen gewählt: T0 = Aufnahmelabor mit Ermittlung des Ausgangswertes für LDL-C, T1 = Labor nach 3 Monaten, T2 = Labor nach 6 Monaten, T3 = Labor nach 9 Monaten, T4 = Labor nach 12 Monaten, T5 = Labor nach 15 Monaten, T6 = Labor nach 18 Monaten, T7 = Labor nach 21 Monaten, T8 = Labor nach 24 Monaten.

Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Arbeit handelt, gab es zeitliche Verschiebungen der Visiten und Laborentnahmen, sodass die Intervalle nicht immer exakt 3 Monate betragen. Nach Beginn der Corona-Pandemie fanden einige Visiten telefonisch statt.

Tabelle 2-1: Erhobene Patient*innendaten; extrahiert aus der SAP-Software.

Kategorie	Variablen
Stammdaten	Alter
	Geschlecht
	Größe
	Gewicht
Fettstoffwechselstörungen	Ermittlung der Wahrscheinlichkeit für eine FH mit Hilfe des FH Scores ^a
	Hypertriglyzeridämie
	Hyperlipoproteinämie(a)
Kardiovaskuläre Diagnosen	KHK
	Kardiovaskuläre Ereignisse (koronar, zerebrovaskulär, peripher arteriell)
	Koronarinterventionen (vor und nach dem Beginn einer PCSK9-Antikörpertherapie)
	PAVK
	Apoplex
	TIA
	Carotisplaques
Lipidologisch relevante, nicht-kardiovaskuläre Erkrankungen (Beispiele)	Niereninsuffizienz
	Schilddrüsenerkrankungen
	Maligne Erkrankungen
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Arterielle Hypertonie
	Diabetes mellitus
	Nikotinabusus
	Adipositas

Fortsetzung Tabelle 2-1: Erhobene Patient*innendaten; extrahiert aus der SAP-Software.

Kategorie	Variablen
	Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse
Angaben zur lipidsenkenden Therapie	LDL-C-Zielwert Bisherige lipidsenkende Therapie Komplette oder partielle Medikamentenunverträglichkeiten Die Wahl des PCSK9-Antikörpers Zeitpunkt des Therapiebeginns Ggf. Nebenwirkungen Ggf. Dosisreduktionen Ggf. Präparatwechsel von Alirocumab zu Evolocumab Ggf. Nebenwirkungen nach dem Präparatwechsel
Therapieabbrüche	Gründe Zeitpunkt
Laborparameter	Gesamtcholesterin LDL-C HDL-C Non-HDL-C Triglyzeride Lipoprotein(a) HbA1c CK ASAT ALAT Gamma-GT Kreatinin GFR

FH Familiäre Hypercholesterinämie; **KHK** Koronare Herzkrankheit; **PCSK9** Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; **pAVK** Periphere arterielle Verschlusskrankheit; **TIA** Transitorische ischämische Attacke; **LDL-C** Low-Density Lipoprotein Cholesterin; **HDL-C** High-density Lipoprotein Cholesterin; **HbA1c** Glykiertes Hämoglobin; **CK** Kreatinkinase; **ASAT** Aspartat-Aminotransferase; **ALAT** Alanin-Aminotransferase; **Gamma-GT** Gamma-Glutamyltransferase; **GFR** Glomeruläre Filtrationsrate

^a Ein digitaler Rechner, der auf den Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Diagnosekriterien basiert [154].

2.6 Datenschutz

Die Datenerhebung erfolgte nach einer Beratung zum Datenschutz durch das Clinical Trial Office der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Nach der Datenextraktion wurden die Daten der

Patient*innen pseudonymisiert, Identifikationsmerkmale (Name, Geburtsdatum, Adresse, Patient*innennummer im SAP) durch fortlaufende Nummern ersetzt. Vom Studienleiter, gleichzeitig behandelnder Arzt (Dr. med. Sinning), wurde eine Re-Identifikationsliste erstellt. Sie befindet sich auf einem zugangsgeschützten PC in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Deutsches Herzzentrum der Charité, Berlin.

2.7 Ein-und Ausschlusskriterien

In diese retrospektive Analyse wurden Patient*innen eingeschlossen, die sich mindestens 12 oder 24 Monate in Behandlung befanden und sich während dieser Zeit an die vereinbarten Visiten (alle 3 Monate) und Laborentnahmen (alle 3 bis 6 Monate) hielten. Patient*innen, bei denen nach 3, 12 oder 24 Monaten keine adäquaten Laborbefunde und/oder Visiten dokumentiert waren, wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 36 Patient*innen in die Auswertung dieser Arbeit aufgenommen (Gesamtpopulation). Drei Patient*innen brachen die Behandlung vorzeitig ab (Kapitel 3.4). So entstand eine Population von $n = 33$ Patient*innen, bei denen die Behandlung der vergangenen 12 Monate ausgewertet werden konnte und die im weiteren Verlauf als Studienpopulation bezeichnet wird. Darüber hinaus entstand eine Subgruppe von $n = 18$ Patient*innen, deren Therapie über 24 Monate ausgewertet werden konnte.

2.8 Endpunkte

2.8.1 Primäre Endpunkte

2.8.1.1 LDL-C-Reduktion nach 3 und 12 Monaten in der Studienpopulation ($n = 33$)

Die primären Endpunkte waren die Effektivität der Behandlung, gemäß der medianen prozentualen LDL-C-Reduktion nach 3 und 12 Monaten in der Studienpopulation ($n = 33$), jeweils ausgehend vom Ausgangs-LDL-C.

2.8.2 Sekundäre Endpunkte

2.8.2.1 LDL-C-Veränderungen in der Subgruppe ($n = 18$)

Hierunter zählten die LDL-C-Reduktionen nach 3, 12 und 24 Monaten in der Subgruppe ($n = 18$), die über 2 Jahre analysiert wurde.

2.8.2.2 Die LDL-C-Zielwerterreichung

Ein weiterer sekundärer Endpunkt war die Erreichung der LDL-C-Zielwerte in der Studienpopulation (n = 33) nach 12 Monaten gemäß der 2016 [10] und 2019 [12] geltenden Leitlinien.

2.8.2.3 Sicherheit und Verträglichkeit

Zur Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit wurden laborchemische Parameter (glomeruläre Filtrationsrate [GFR], Aspartat-Aminotransferase [ASAT], Alanin-Aminotransferase [ALAT], Gamma-Glutamyltransferase [Gamma-GT], Glykiertes Hämoglobin [HbA1c] und die Kreatinkinase [CK]) nach 3 und 12 Monaten in der Studienpopulation (n = 33) und nach 24 Monaten in der Subgruppe (n = 18) analysiert. Außerdem wurden klinische Symptome wie Fieber und Schüttelfrost, grippeähnliche Symptome, Arthralgien und Myalgien sowie Schmerzen an der Injektionsstelle für die Gesamtpopulation (n = 36) ausgewertet.

2.9 Statistische Auswertung

Für die statistischen Auswertungen und Darstellungen wurden die Softwareprogramme Microsoft® Excel für Mac Version 16.53 sowie IBM® SPSS Statistics Version 26 verwendet.

Qualitative Merkmale wie z.B. Geschlecht, Vorerkrankungen, subjektive Nebenwirkungen und Art des verwendeten PCSK9-Antikörpers sowie die LDL-C-Zielwerterreichung wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeiten ausgewertet und die Ergebnisse in Tabellen zusammengefasst, wobei die Resultate zur LDL-C-Zielwerterreichung in einem Säulendiagramm veranschaulicht wurden. Die Beschreibungen umfassten zum einen die Gesamtpopulation (n = 36) und zum anderen die Unterscheidung nach 2 Gruppen, statin-tolerante vs. statin-intolerante Patient*innen. Die Daten zur Zielwerterreichung bezogen sich auf die Studienpopulation (n = 33) sowie Patient*innen mit und ohne Statin-Intoleranz. Um zu untersuchen, ob sich die Verteilung der qualitativen Merkmale zwischen den Untergruppen signifikant unterscheidet, wurde der Chi²-Test mit Yates-Korrektur bei einer Stichprobengröße von > 20 und < 50 durchgeführt [159]. Bei diesem Test werden beobachtete Häufigkeiten mit theoretisch erwarteten Häufigkeiten verglichen [159]. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit $p < 0,05$ bewertet. Signifikante Werte werden mit einem Asterisk (*) markiert.

Die quantitativen Merkmale wie Alter, BMI, LDL-C-Werte und andere laborchemische Parameter zur Beurteilung der Behandlungssicherheit wurden mit Hilfe statistischer Maßzahlen zusammengefasst. Da bei dem Stichprobenumfang dieser Arbeit nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurde als Lagemaß der Median und als Streuungsmaß der Interquartilsabstand (interquartile range [IQR]) berechnet und die Daten tabellarisch zusammengefasst. Die Beschreibungen der demographischen Daten umfassten wieder die Gesamtpopulation ($n = 36$) und die Unterscheidung in statin-tolerante und statin-intolerante Patient*innen. Die LDL-C-Werte und die Laborparameter zur Behandlungssicherheit wurden für die Studienpopulation ($n = 33$) und die Subgruppe ($n = 18$) dargestellt. Um zu testen, ob sich die Verteilung der Variablen Alter und BMI zwischen den beiden Gruppen signifikant unterscheidet, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Mit diesem Test lassen sich die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger und kleiner Stichproben mit nicht normalverteilten Messgrößen auf Unterschiede untersuchen [159]. Auch hier galten Resultate mit einem mit $p < 0,05$ als statistisch signifikant und wurden mit einem Asterisk (*) markiert.

Für die Berechnung der beiden primären Endpunkte wurden in der Studienpopulation ($n = 33$) die medianen LDL-C-Werte bestimmt (LDL-C-Ausgangswert, LDL-C nach 3 und nach 12 Monaten in der Studienpopulation ($n = 33$)). Mit diesen Werten erfolgte dann die Bestimmung der prozentualen LDL-C-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach folgender Formel:

$$\frac{(T_i - T_0)}{T_0} \times 100$$

T_0 = LDL-C-Ausgangswert (Median)

$T_i = T_1$ für LDL-C-Wert nach 3 Monaten (Median), T_4 für LDL-C-Wert nach 12 Monaten (Median)

Die primären Endpunkte wurden mit Hilfe des Friedmann-Tests ausgewertet. Dieser Test prüft, ob sich die zentralen Tendenzen mehrerer abhängiger Stichproben unterscheiden [159]. Da der Test bei 2 primären Endpunkten 2 mal durchgeführt wurde, musste der p -Wert für multiples Testen mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur adjustiert werden, um eine Alpha-Fehler-Kumulierung zu vermeiden [159]. Das erfolgte, indem man den originalen p -Wert mit der Anzahl der Tests multiplizierte [159]:

$$p_{adj} = p \times j$$

p_{adj} = adjustierter p -Wert; p = Wahrscheinlichkeit; j = Anzahl der Tests

Das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ blieb erhalten. Signifikante Werte wurden mit einem Asterisk (*) markiert. Die Ergebnisse der medianen prozentualen LDL-C-Veränderungen wurden anschließend in einem XY-Diagramm dargestellt. Zusätzlich wurden die individuellen LDL-C-Reduktionen in der Studienpopulation ($n = 33$) nach 12 Monaten in einem Waterfall-Plot veranschaulicht.

Der Friedmann-Test wurde darüber hinaus für die Auswertung der sekundären Endpunkte verwendet. Zum einen für die medianen prozentualen LDL-C-Veränderungen in der Subgruppe ($n = 18$) nach 3, 12 und 24 Monaten, die anschließend ebenfalls in einem XY-Diagramm abgebildet wurden, zum anderen für die Testung der Behandlungssicherheit. Dabei wurde analysiert, ob sich laborchemische Parameter wie Kreatinin, GFR, ASAT, ALAT, Gamma-GT, HbA1c und CK signifikant veränderten. Es wurden die Werte nach 3 und 12 Monaten in der Studienpopulation ($n = 33$) sowie nach 24 Monaten in der Subgruppe ($n = 18$) betrachtet und jeweils in Relation zu den Ausgangswerten gesetzt. Diese Ergebnisse wurden tabellarisch zusammengefasst. Da es sich bei den sekundären Zielparametern um explorative Analysen handelte, wurde das Signifikanzniveau nicht angepasst. Ergebnisse galten als signifikant bei einem $p < 0,05$. Auch hier wurden signifikante Werte mit einem Asterisk (*) markiert.

2.10 Missing Data

Da bei den Visiten auch mitgebrachte laborchemische Befunde akzeptiert wurden, ist es unvermeidlich, dass teilweise gewünschte Laborparameter nicht erhoben wurden. Es erfolgte keine Imputation fehlender Werte. Das bedeutet, dass auf den Ersatz fehlender Werte durch geschätzte oder existierende Werte zur Datensatzvervollständigung verzichtet wurde. Die Anzahl der zugrundeliegenden Beobachtungen wird im Ergebnisteil angegeben. So ist z. B. der Laborparameter Kreatinkinase für die statistische Auswertung wenig aussagekräftig, da er nur bei einem Teil der Population bestimmt wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Patient*innen

Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die demographischen Daten der Gesamtpopulation. Unter den 36 Patient*innen waren 16 Frauen (44,4 %) und 20 Männer (55,6 %). Das Alter lag zwischen 58 und 74 Jahren, bei einem medianen Alter von 67,5 Jahren. Aufgrund unterschiedlicher Verträglichkeiten gegenüber Statinen entstanden zwei Untergruppen. Die statin-intoleranten Patient*innen (n = 23) und die statin-toleranten Patient*innen (n = 13). Die statin-intoleranten Patient*innen waren häufiger weiblich ($p < 0,01^*$). Außerdem befanden sich in dieser Gruppe mehr Patient*innen, die neben der Statin-Intoleranz auch eine Ezetimibunverträglichkeit aufwiesen ($p = 0,04^*$).

Bei 7 Patient*innen (19,4 %) lag, gemäß des FH Scores, eine definitive FH mit einem Wert > 8 vor. Diese Patient*innen erwiesen sich alle als statin-tolerant. Die Hälfte aller Patient*innen (50 %) wiesen neben der Hypercholesterinämie auch eine Hyperlipoproteinämie(a) auf.

Insgesamt 25 Patient*innen (69,4 %) waren an einer KHK erkrankt, 23 (63,9 %) von ihnen hatten bereits ein kardiovaskuläres Ereignis gehabt. Achtundzwanzig Patient*innen (77,8 %) litten an einer arteriellen Hypertonie, 6 (16,7 %) an Diabetes mellitus. Fünfzehn Patient*innen (41,7 %) wiesen eine positive Familienanamnese bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen auf.

Zwischen den Gruppen der statin-toleranten und der statin-intoleranten Patient*innen bestanden bzgl. der Fettstoffwechselstörungen oder Komorbiditäten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3-1: Demographische Daten – Charakteristika der Patient*innen.

Es wurde geprüft, ob sich die Gruppen der statin-toleranten und statin-intoleranten Patient*innen hinsichtlich der einzelnen Parameter signifikant unterschieden.

Parameter	Gesamtpopulation (N = 36)	Statin-Tolerant (n = 13)	Statin-Intolerant (n = 23)	p-Wert
Alter in Jahren, Median (IQR)	67,5 (58;74)	62 (58;72)	70 (65;78)	0,16
Weibliches Geschlecht – Nr (%)	16 (44,4)	1 (7,7)	15 (65,2)	$< 0,01^*^a$

Fortsetzung Tabelle 3-1: Demographische Daten – Charakteristika der Patient*innen.

Parameter	Gesamtpopulation (N = 36)	Statin-Tolerant (n = 13)	Statin- Intolerant (n = 23)	p-Wert
BMI in kg/m ² , Median (IQR)	25 (22;28)	25 (24;28)	24 (22;28)	0,60
Fettstoffwechselstörungen – Nr (%)				
Hypercholesterinämie	36 (100)	13 (100)	23 (100)	
FH möglich	14 (38,9)	3 (23,1)	11 (47,8)	0,27
FH wahrscheinlich	3 (8,3)	2 (15,4)	1 (4,3)	0,60
FH definitiv	7 (19,4)	7 (53,8)	0 (0)	*
Hyperlipoproteinämie (a)	18 (50)	9 (69,2)	9 (39,1)	0,17
Hypertriglyzeridämie	10 (27,8)	4 (30,8)	6 (26,1)	1,00
Komorbiditäten – Nr (%)				
KHK	25 (69,4)	9 (69,2)	16 (69,6)	1,00
PAVK	8 (22,2)	4 (30,8)	4 (17,4)	0,61
Zustand nach Apoplex	7 (19,4)	3 (23,1)	4 (17,4)	1,00
Zustand nach TIA	1 (2,8)	1 (7,7)	0 (0)	*
Carotisplaques	9 (25)	3 (23,1)	6 (26,1)	1,00
Arterielle Hypertonie	28 (77,8)	12 (92,3)	16 (69,6)	0,25
Diabetes mellitus	6 (16,7)	2 (15,4)	4 (17,4)	1,00
Adipositas	6 (16,7)	1 (7,7)	5 (21,7)	0,54
Nikotinabusus	16 (44,4)	5 (38,5)	11 (47,8)	0,85
Positive Familienanamnese	15 (41,7)	9 (69,2)	6 (26,1)	0,03
Kardiovaskuläre Ereignisse	23 (63,9)	10 (76,9)	13 (56,5)	0,34
Kardiovaskuläre Ereignisse unter PCSK9-Antikörper	6 (16,7)	2 (15,4)	4 (17,4)	1,00
Elektive Koronarinterventionen unter PCSK9-Antikörper	4 (11,1)	2 (15,4)	2 (8,7)	0,95
Ezetimibunverträglichkeit	15 (41,7)	2 (15,4)	13 (56,5)	0,04* ^a

* Testdurchführung nicht möglich

* Indiziert ein signifikantes Ergebnis

^a p-Wert aus Chi²-Test mit Yates-Korrektur

IQR Interquartilsabstand; **BMI** Body-Mass-Index; **PCSK9** Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; **KHK** Koronare Herzkrankheit; **pPAVK** Periphere arterielle Verschlusskrankheit; **TIA** Transitorisch ischämische Attacke; **FH** Familiäre Hypercholesterinämie

Vor Therapiebeginn mit einem PCSK9-Antikörper lag der mediane LDL-C-Wert in der Studienpopulation (n = 33) bei 161 mg/dl (IQR 135;181). In der Subgruppe (n = 18), deren Therapie über 24 Monate ausgewertet wurde, lag der mediane LDL-C-Wert bei 154 mg/dl (IQR 126;202). Die zur Optimierung des kardiovaskulären Risikos notwendigen lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen (Anpassung der Ernährung und körperliche Aktivität, Rauchstopp) wurden von allen Patient*innen bereits seit längerer Zeit konsequent umgesetzt. Zudem waren alle Patient*innen mit oralen lipidsenkenden Medikamenten vorbehandelt. Sie erhielten ein Statin hoher Intensität in der maximal verträglichen Dosis. Konnte das LDL-C-Ziel nach mindestens 4 Wochen dennoch nicht erreicht werden, wurde die Therapie um den Wirkstoff Ezetimib 10 mg täglich erweitert. Bei Nebenwirkungen, wie Myalgien und/oder Erhöhungen der Kreatinkinase, wurde die Therapie für zwei Wochen pausiert. Anschließend wurde ein alternatives Präparat aus der Gruppe der Statine gewählt. Kam es unter 2 Statinpräparaten zu erneuten Nebenwirkungen, wurde das Medikament abgesetzt und der*die Patient*in als komplett statin-intolerant eingestuft. Bei einer partiellen Statin-Intoleranz nahmen die Patient*innen die Statine in reduzierter Dosierung ein.

Dreiundzwanzig Patient*innen (63,9 %) erhielten Evolocumab 140 mg s.c. Q2W, 13 Patient*innen (36,1 %) bekamen Alirocumab 150 mg s.c. Q2W (Tabelle 3-2). Die Zuordnung erfolgte per Zufallsprinzip. Bei 2 Patient*innen (5,6 %) wurde aufgrund von Nebenwirkungen die Dosis von Alirocumab von 150 mg auf 75 mg Q2W reduziert. Bei 11 Patient*innen (30,6 %) musste nach dem Gerichtsbeschluss im Patentverletzungsverfahren zwischen Amgen gegen Sanofi und Regeneron [157] im Juli 2019 (Kapitel 2.3) das Präparat von Alirocumab auf Ecolocumab umgestellt werden. Es bestanden keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den statin-toleranten und den statin-intoleranten Patient*innen in Bezug auf die verordneten Präparate.

Tabelle 3-2: Demographische Daten – Verwendete PCSK9-Antikörper.

Die Tabelle beschreibt, wie viele Patient*innen Evolocumab bzw. Alirocumab erhielten, die Häufigkeiten und die Gründe für Dosisreduktionen sowie die Anzahl der Patient*innen, bei denen ein Präparatwechsel vorgenommen werden musste. Alle Informationen werden für die Gesamtpopulation, die statin-toleranten sowie die statin-intoleranten Patient*innen gezeigt. Es wird geprüft, ob sich die Gruppen signifikant unterschieden.

Medikation	Gesamtpopulation (N = 36)	Statin-Tolerant (n = 13)	Statin-Intolerant (n = 23)	p-Wert
Evolocumab ^a – Nr (%)	23 (63,9)	9 (69,2)	14 (60,9)	0,888

Fortsetzung Tabelle 3-2: Demographische Daten – Verwendete PCSK9-Antikörper.

Medikation	Gesamtpopulation (N = 36)	Statin-Tolerant (n = 13)	Statin- Intolerant (n = 23)	p-Wert
Alirocumab ^b – Nr. (%)	13 (36,1)	4 (30,8)	9 (39,1)	0,888
Dosisreduktion bei Nebenwirkungen – Nr. (%)	2 (5,6) [‡]	0 (0)	2 (8,7)	*
Präparatwechsel ^c – Nr. (%)	11 (30,6)	3 (23,1)	8 (34,8)	0,722

^a140 mg subkutan (s.c.) alle 2 Wochen (Q2W)

^b150 mg s.c. Q2W

^cWechsel von Alirocumab auf Evolocumab im Rahmen der gerichtlichen Entscheidung im Patentverletzungsverfahren zwischen Amgen gegen Sanofi und Regeneron [157]

* Testdurchführung nicht möglich

[‡] Dosisreduktion von Alirocumab 150 mg s.c. Q2W auf 75 mg Q2W aufgrund von Arthralgien und Myalgien
PCSK9 Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

3.2 Primäre Endpunkte

3.2.1 LDL-C-Veränderungen nach 3 und 12 Monaten in der Studienpopulation (n = 33)

Abbildung 3-1 zeigt, dass in der Studienpopulation (n = 33) der LDL-C-Wert nach 3 Monaten PCSK9-Antikörpertherapie signifikant um 67,7 % von 161 mg/dl im Median (IQR 135;181) auf 52 mg/dl im Median (IQR 34;75) sank ($p_{adj} < 0,01^*$). Nach 12 Monaten lag das LDL-C bei 57 mg/dl im Median (IQR 36;70). Dies entsprach einer Reduktion um 64,6 % ($p_{adj} < 0,01^*$) gegenüber dem Ausgangswert. Wie Abbildung 3-3 deutlich macht, gab es keine sogenannten Non-Responder, also Patient*innen, die nicht auf die Behandlung ansprachen. Die individuellen LDL-C-Reduktionen lagen in der Studienpopulation nach 12 Monaten Behandlung zwischen 21,7 % und 98 % (n = 33).

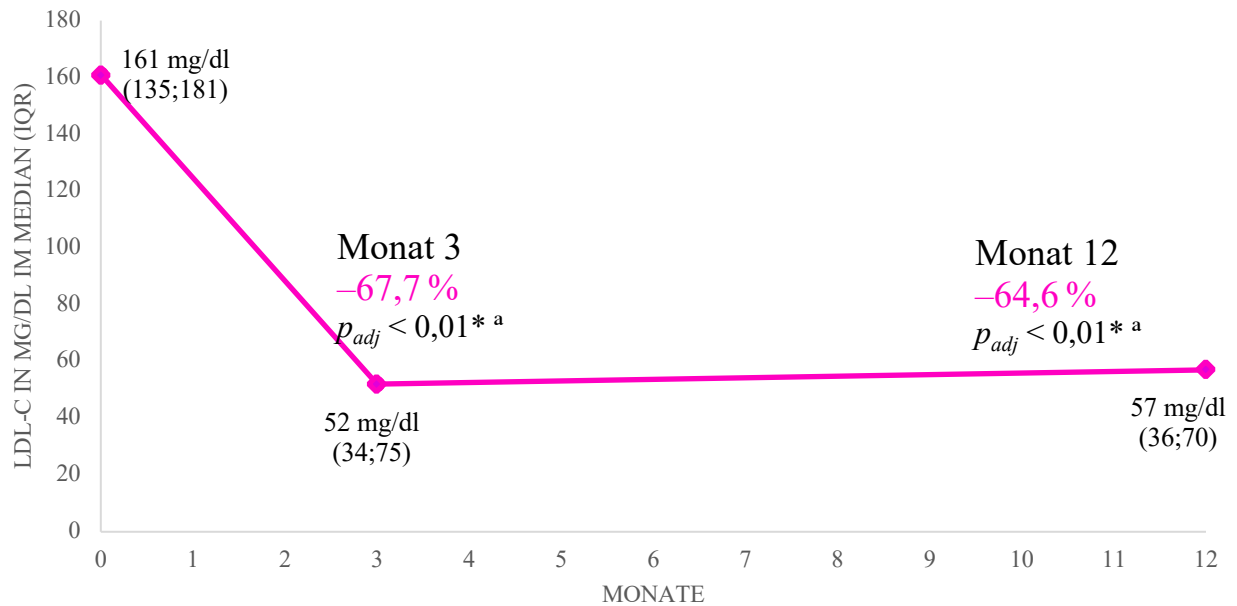


Abbildung 3-1: LDL-C-Reduktion unter PCSK9-Antikörpertherapie in der Studienpopulation (n = 33).

Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Antikörpertherapie mit Evolocumab 140 mg subkutan (s.c.) alle 2 Wochen (Q2W) oder Alirocumab 75 mg s.c. oder 150 mg s.c. Q2W über 12 Monate (n = 33). Die angegebenen Low-Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C-) Werte sind die medianen Werte von vor Beginn der Behandlung und nach 3 und 12 Monaten. Die prozentualen LDL-C-Reduktionen beziehen sich jeweils auf den medianen Ausgangswert.

IQR Interquartilsabstand; **p_{adj}** mit Bonferroni-Korrektur adjustierter p-Wert; * indiziert ein signifikantes Ergebnis; ^a p-Wert aus Friedman-Test

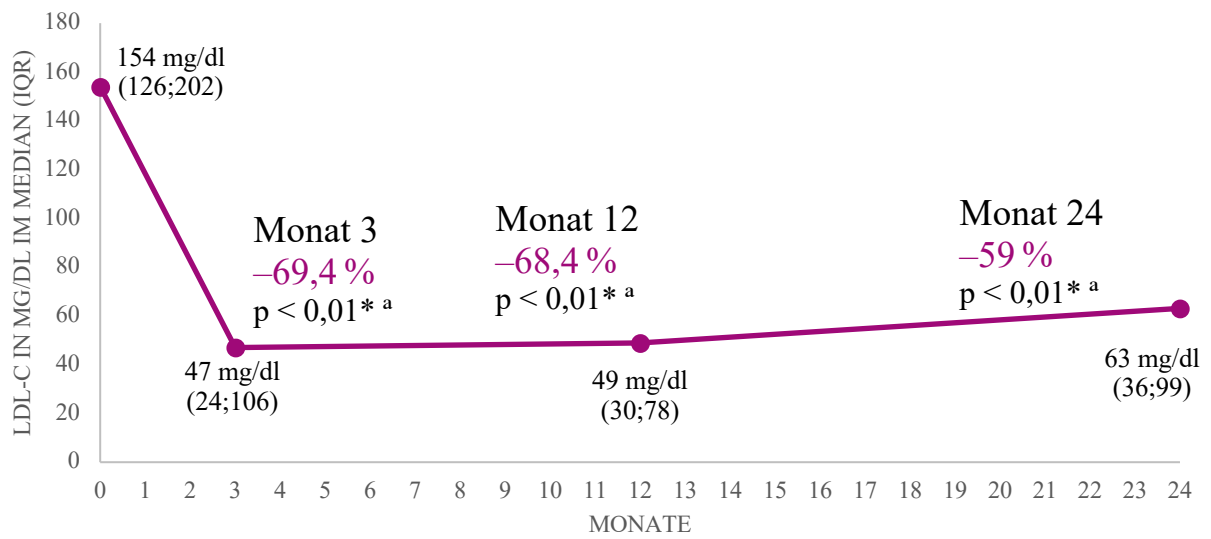


Abbildung 3-2: LDL-C-Reduktion unter PCSK9-Antikörpertherapie in der Subgruppe (n = 18).

Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Antikörpertherapie mit Evolocumab 140 mg subkutan (s.c.) alle 2 Wochen (Q2W) oder Alirocumab 75 mg s.c. oder 150 mg s.c. Q2W über 24 Monate (n = 18). Die angegebenen Low-Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C)-Werte sind die medianen Werte von vor Beginn der Behandlung und nach 3, 12 und 24 Monaten. Die prozentualen LDL-C-Reduktionen beziehen sich jeweils auf den medianen Ausgangswert.

* indiziert ein signifikantes Ergebnis; ^a p-Wert aus dem Friedmann-Test

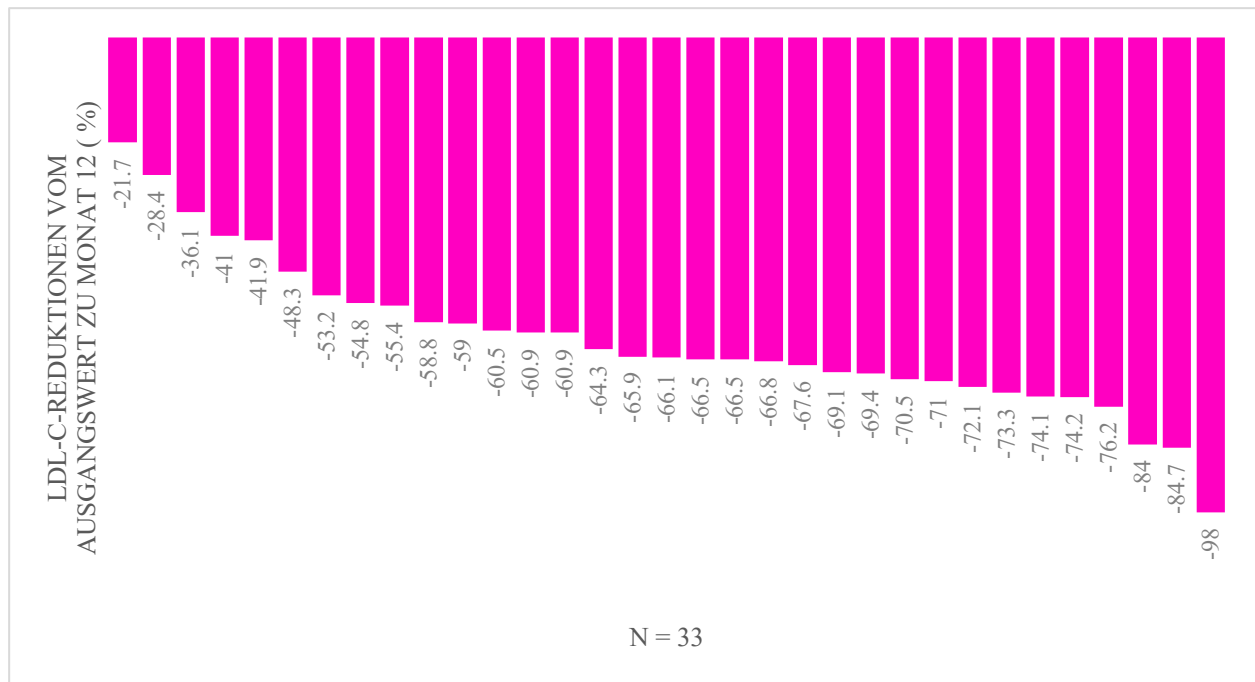


Abbildung 3-3: Waterfall Plot.

Individuelle prozentuale Low-Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C)-Reduktion unter kontinuierlicher Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Antikörpertherapie in der Studienpopulation (n = 33) nach 12 Monaten. PCSK9-Antikörpertherapie mit Evolocumab 140 mg subcutan (s.c.) alle 2 Wochen (Q2W) oder Alirocumab 75 mg s.c. Q2W oder 150 mg s.c. Q2W.

3.3 Sekundäre Endpunkte

3.3.1 LDL-C-Veränderungen in der Subgruppe (n = 18)

Abbildung 3-2 veranschaulicht den LDL-C-Verlauf in der Subgruppe (n = 18). Dort sank das LDL-C vom Ausgangswert von 154 mg/dl im Median (IQR 126;202) nach 3 Monaten auf 47 mg/dl im Median (IQR 24;106), nach 12 Monaten auf 49 mg/dl im Median (IQR 30;78) und nach 24 Monaten auf 63 mg/dl im Median (IQR 36;99). Das entsprach Reduktionen um 69,4% nach 3 Monaten, 68,4% nach 12 Monaten und 59% nach 24 Monaten jeweils ausgehend vom Ausgangswert. Alle LDL-C-Reduktionen waren statistisch signifikant ($p < 0,01^*$).

3.3.2 Die LDL-C-Zielwerterreichung

In der Studienpopulation (n = 33) erreichten nach 12 Monaten kontinuierlicher Behandlung mit entweder Evolocumab 140 mg Q2W oder Alirocumab 150 mg Q2W oder Alirocumab 75 mg Q2W (n = 2) 26 Patient*innen (78,8%) den jeweiligen LDL-C-Wert von < 70 mg/dl, wie er in der 2016

erschienenen ESC/EAS-Leitlinie [10] empfohlen wurde (Abbildung 3-4). Den strikteren LDL-C-Zielwert von < 55 mg/dl, der in der 2019 publizierte ESC/EAS-Leitlinie [12] empfohlen wurde, erreichten insgesamt 16 Patient*innen (48,5 %). Der Anteil derer, die sowohl die Zielwerte von 2016 als auch von 2019 erreichten, war unter den statin-toleranten Patient*innen höher als unter den statin-intoleranten.

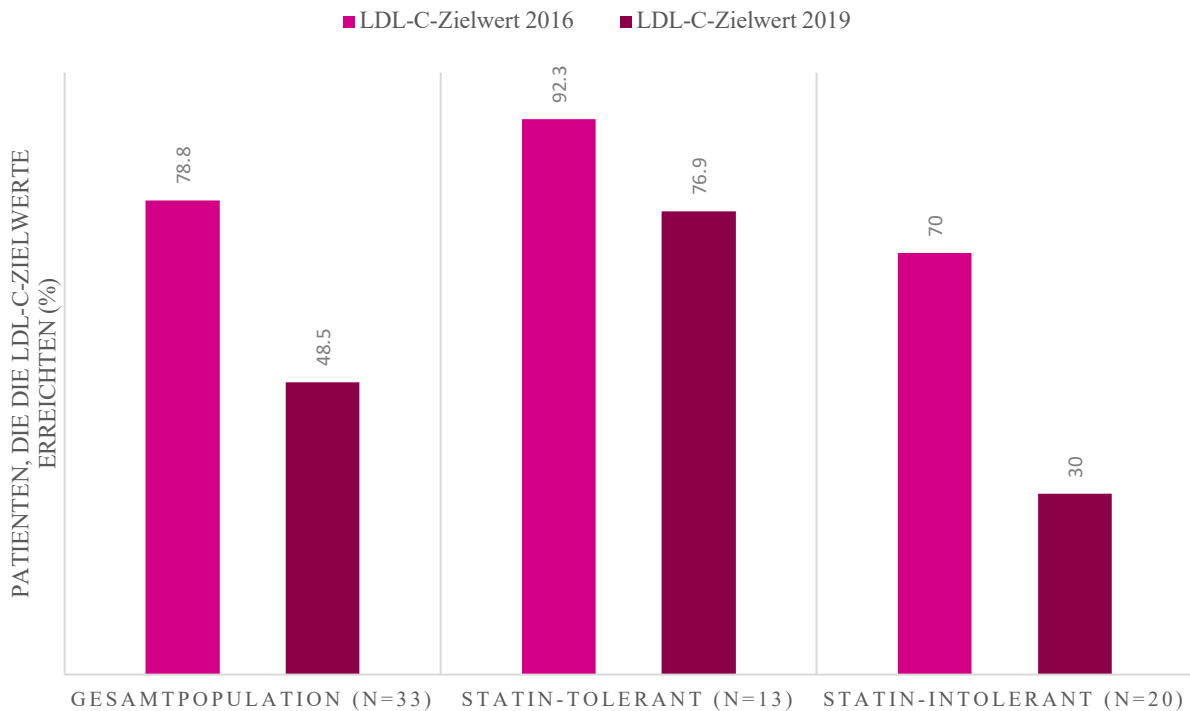


Abbildung 3-4: LDL-C-Zielwerterreichung.

Proportion der Patient*innen (%), die die Low-Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C)-Zielwerte gemäß der 2016 [10] und der 2019 [12] geltenden European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)-Leitlinien nach 12 Monaten Therapie mit Evolocumab 140 mg subkutan (s.c.) alle 2 Wochen (Q2W) oder Alirocumab 75mg s.c. oder 150 mg s.c. Q2W erreichten.

Risikobasierte LDL-C-Zielwerte bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko: LDL-C < 70 mg/dl oder Reduktion um 50 % (2016) [10], LDL-C < 55 mg/dl und Reduktion um 50 % (2019) [12].

Dargestellt sowohl für die Studienpopulation (n = 33) als auch für die Gruppen der statin-toleranten-und intoleranten Patient*innen.

3.3.3 Sicherheit und Verträglichkeit

3.3.3.1 Nebenwirkungen – Laborchemische Veränderungen

Hinsichtlich der laborchemischen Parameter ergaben sich nach 3 und 12 Monaten in der Studienpopulation (n = 33) und nach 24 Monaten in der Subgruppe (n = 18) keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten (Tabellen 3-3 bis 3-5). Somit konnten keine objektivierbaren Nebenwirkungen abgeleitet werden. Insbesondere zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Retentions- und Leberparameter, des HbA1c sowie der Kreatinkinase. Letztere hat allerdings nur eingeschränkte Aussagekraft, da dieser Wert bei 5 Patient*innen nicht bestimmt wurde.

Tabelle 3-3: Nebenwirkungen – Laborchemische Veränderungen nach 3 Monaten in der Studienpopulation (n = 33).

Monitoring der Nebenwirkungen unter kontinuierlicher PCSK9-Antikörpertherapie mit Evolocumab 140 mg s.c. Q2W, Alirocumab 150 mg s.c. Q2W oder Alirocumab 75 mg s.c. Q2W. Dargestellt wird jeweils der Ausgangswert und eine Kontrolle nach 3 Monaten und inwiefern es einen signifikanten Anstieg oder Abfall zwischen diesen Werten gibt. Von allen Werten wurde jeweils der Median gebildet.

Laborparameter	Ausgangswert (Median)	3 Monate (Median)	p-Wert
Kreatinin	0.84	0.85	0.289
GFR	0.76	0.82	0.072
ASAT	27.0	28.0	0.077
ALAT	22.0	24.0	0.353
Gamma-GT	28.0	27.5	0.853
HbA1c	5.6	5.6	0.450
CK U/L ^b	110	122	0.131

^bbei 28/33 Patient*innen bestimmt. **PCSK9** Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; **s.c.** subkutan; **Q2W** alle 2 Wochen; **CK** Kreatinkinase; **ASAT** Aspartat-Aminotransferase; **ALAT** Alanin-Aminotransferase; **Gamma-GT** Gamma-Glutamyltransferase; **GFR** Glomeruläre Filtrationsrate; **HbA1c** Glykiertes Hämoglobin;

Tabelle 3-4: Nebenwirkungen – Laborchemische Veränderungen nach 12 Monaten in der Studienpopulation (n = 33).

Monitoring der Nebenwirkungen unter kontinuierlicher PCSK9-Antikörpertherapie mit Evolocumab 140 mg s.c. Q2W, Alirocumab 150 mg s.c. Q2W oder Alirocumab 75 mg s.c. Q2W. Dargestellt wird jeweils der Ausgangswert und eine Kontrolle nach 12 Monaten und inwiefern es einen signifikanten Anstieg oder Abfall zwischen diesen Werten gibt. Von allen Werten wurde jeweils der Median gebildet.

Laborparameter	Ausgangswert (Median)	12 Monate (Median)	p-Wert
Kreatinin	0.84	0.82	0.857
GFR	0.76	0.79	0.841
ASAT	27.0	28.0	0.353
ALAT	0.22	0.25	0.857
Gamma-GT	28.0	28.0	0.577
HbA1c	5.6	5.6	0.695
CK U/L ^b	110	110	0.257

^bbei 28/33 Patient*innen bestimmt. **PCSK9** Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; **s.c.** subkutan; **Q2W** alle 2 Wochen; **CK** Kreatinkinase; **ASAT** Aspartat-Aminotransferase; **ALAT** Alanin-Aminotransferase; **Gamma-GT** Gamma-Glutamyltransferase; **GFR** Glomeruläre Filtrationsrate; **HbA1c** Glykiertes Hämoglobin

Tabelle 3-5: Nebenwirkungen – Laborchemische Veränderungen nach 24 Monaten in der Subgruppe (n = 18). Monitoring der Nebenwirkungen unter kontinuierlicher PCSK9-Antikörpertherapie mit Evolocumab 140 mg s.c. Q2W, Alirocumab 150 mg s.c. Q2W oder Alirocumab 75 mg s.c. Q2W. Dargestellt wird jeweils der Ausgangswert und eine Kontrolle nach 24 Monaten und inwiefern es einen signifikanten Anstieg oder Abfall zwischen diesen Werten gibt. Von allen Werten wurde jeweils der Median gebildet.

Laborparameter	Ausgangswert (Median)	24 Monate (Median)	p-Wert
Kreatinin	0.88	0.88	1
GFR	0.87	0.82	1
ASAT	28.0	28.0	0.317
ALAT	24.0	27.5	0.225
Gamma-GT	27.5	29.0	0.467
HbA1c	5.6	5.8	0.197
CK U/L ^b	153	139	0.197

^bbei 15/18 Patient*innen bestimmt. **PCSK9** Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; **s.c.** subkutan; **Q2W** alle 2 Wochen; **CK** Kreatinkinase; **ASAT** Aspartat-Aminotransferase; **ALAT** Alanin-Aminotransferase; **Gamma-GT** Gamma-Glutamyltransferase; **GFR** Glomeruläre Filtrationsrate; **HbA1c** Glykiertes Hämoglobin

3.3.3.2 Nebenwirkungen – Klinische Symptome

Insgesamt 6 der 36 Patient*innen (16,7%) berichteten von Nebenwirkungen unter PCSK9-Antikörpertherapie (Tabelle 3-6). In der Gruppe der statin-toleranten Patient*innen war

es ein Patient (7,7%), bei den statin-intoleranten Patient*innen waren es 5 Patient*innen (21,7%). Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,535$). In der Gesamtpopulation ($n = 36$) klagten 3 Patient*innen (8,3%) über grippeähnliche Symptome (Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen), 2 Patient*innen (5,6%) über Myalgien und/oder Arthralgien, ein Patient (2,8%) hatte starke Schmerzen an der Einstichstelle.

Tabelle 3-6: Nebenwirkungen – Klinische Symptome in der Gesamtpopulation ($n = 36$).

Zusammenfassung der berichteten Nebenwirkungen unter kontinuierlicher PCSK9-Antikörpertherapie mit Evolocumab 140 mg s.c. Q2W, Alirocumab 150 mg s.c. Q2W oder Alirocumab 75 mg s.c. Q2W. Es wurden alle Patient*innen berücksichtigt, auch diejenigen, die die Therapie im Verlauf abbrachen. Zusätzlich unterteilte man die Patient*innen in die Gruppen der statin-toleranten- und intoleranten Patient*innen und überprüfte eventuelle Zusammenhänge.

Nebenwirkungen	Gesamt- population ($n = 36$)	Statin-Tolerant ($n = 13$)	Statin-Intolerant ($n = 23$)	p -Wert
Insgesamt – Nr. (%)	6 (16,7)	1 (7,7)	5 (21,7)	0,535
Grippeähnliche Symptome ^a – Nr. (%)	3 (8,3)	1 (7,7)	2 (8,7)	1,000
Myalgien und Arthralgien – Nr. (%)	2 (5,6)	0 (0)	2 (8,7)	*
Schmerzen an der Injektionsstelle – Nr. (%)	1 (2,8)	0 (0)	1 (4,3)	*

PCSK9 Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9; **s.c.** subkutan; **Q2W** alle 2 Wochen

^a Fieber, Kopfschmerzen, Gliederschmerzen;

* Testdurchführung nicht möglich

3.4 Therapieabbrüche

Insgesamt brachen 3 Patient*innen die PCSK9-Antikörpertherapie vorzeitig ab (Tabelle 3-7). Ein Patient beendete die Behandlung vorzeitig aufgrund intolerabler Arthralgien und Myalgien. Die Dosierung von Alirocumab wurde vom behandelnden Arzt zunächst von 150 mg Q2W auf 75 mg Q2W reduziert. Aufgrund des oben erwähnten rechtlichen Aspektes (Kapitel 2.3) musste im Verlauf das Präparat auf Evolocumab umgestellt werden. Der Patient hatte anhaltende Beschwerden und brach die Therapie nach 13 Monaten ab. Ein Patient berichtete über grippeähnliche Symptome, jedoch lediglich 2 Tage nach der Erstdosis. Dennoch brach er die Behandlung nach 3 Monaten auf eigenen Wunsch ab. Eine Patientin entwickelte ein Drug Rash

with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)- Syndrom. Hierbei handelt es sich um ein verzögert auftretendes medikamentöses Hypersensitivitätssyndrom [160]. Es äußert sich durch ein generalisiertes Exanthem, hämatologische Manifestationen sowie mögliche Organbeteiligungen [160]. Obwohl PCSK9-Antikörper bisher nicht zu den auslösenden Medikamenten gezählt wurden [161], wurde gemeinsam mit der Patientin beschlossen, die Therapie zu beenden.

Tabelle 3-7: Therapieabbrüche.

Es werden zusätzliche Information bzgl. der Art der Nebenwirkungen, der Medikation, der Statinverträglichkeit sowie der Therapiedauer präsentiert.

Patient*in	Statin-Toleranz	Präparat	Nebenwirkungen	Dosisreduktion	Präparatwechsel ^a	Abbruch nach Monat
1	Ja	A	Arthralgien Myalgien	Ja (Aa)	Ja	13
2	Ja	A	Fieber, Kopf- und Glieder-schmerzen 2 Tage nach Erstdosis	Nein	Nein	3
3	Ja	E	DRESS-Syndrom	Nein	–	5

^aWechsel von Alirocumab auf Evolocumab im Rahmen der gerichtlichen Entscheidung im Patentverletzungsverfahren zwischen Amgen gegen Sanofi und Regeneron [157].

A Alirocumab 150 mg subcutan (s.c.) alle 2 Wochen (Q2W); *Aa* 75 mg s.c. Q2W; *E* Evolocumab 140 mg s.c. Q2W; **DRESS** Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Beantwortung der Fragestellung

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden retrospektiv Daten von Patient*innen erhoben, die zwischen August 2016 und April 2020 in der Lipidambulanz der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Deutsches Herzzentrum der Charité, Berlin behandelt wurden. Es handelte sich um Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (Tabelle 1-3) [10, 12], die trotz maximal tolerierter Statintherapie mit oder ohne Ezetimib die von den Leitlinien [10, 12] empfohlenen LDL-C-Zielwerte nicht erreichten und deshalb eine PCSK9-Antikörpertherapie erhielten.

Es wurden Daten von 36 Patient*innen analysiert, von denen 3 die Therapie vorzeitig abbrachen. Die Beobachtungszeit für die Studienpopulation ($n = 33$) betrug 12 Monate. Bei einer Subgruppe von 18 Patient*innen wurden die Daten über einen Zeitraum von 24 Monaten ausgewertet:

1. Unter der PCSK9-Antikörpertherapie waren die LDL-C-Werte nach 3, 12 und 24 Monaten im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant um 67,7 %, 64,6 % bzw. 59 % gesunken.
2. Nach 12-monatiger PCSK9-Antikörpertherapie erreichten 78,8 % der Patient*innen in der Studienpopulation den gemäß der 2016 publizierten ESC/EAS-Leitlinie [10] empfohlenen risikobasierten LDL-C-Zielwert bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (< 70 mg/dl). In der Gruppe der statin-toleranten Patient*innen waren es sogar 92,3 %; in der Gruppe der Patient*innen mit einer Statin-Intoleranz (rund 70 % der Gesamtpopulation) erreichten immerhin 70 % diesen Zielwert. Da die Datenerhebung in der vorliegenden Arbeit bis April 2020 dauerte, wurden auch die LDL-C-Zielwerte der 2019 erschienenen ESC/EAS-Leitlinie [12] (< 55 mg/dl bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko) in der Auswertung berücksichtigt. Sie wurden nach 1 Jahr von 48,5 % der Studienpopulation, 76,9 % der statin-toleranten und 30 % der statin-intoleranten Patient*innen erreicht.
3. Insgesamt 6 von 36 Patient*innen klagten über potentielle Nebenwirkungen der PCSK9-Antikörpertherapie, wie grippeähnliche Symptome, Myalgien und Arthralgien sowie Schmerzen an der Injektionsstelle. Die statin-intoleranten Patient*innen gaben im Vergleich zu den statin-toleranten Patient*innen mehr Nebenwirkungen an. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,535$). Die laborchemischen

Untersuchungen zur objektiven Überwachung der Nebenwirkungen zeigten keine Veränderungen, die auf Nebenwirkungen schließen lassen. Es kam weder zu einem gehäuften Auftreten von Neuerkrankungen eines Diabetes mellitus noch zum Auftreten neurokognitiver Symptome. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Im folgenden Abschnitt werden diese Ergebnisse im Einzelnen diskutiert und mit Ergebnissen aus bereits publizierten Phase-3-Studien sowie Real-World-Studien verglichen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Prozentuale Veränderungen des LDL-C gegenüber den Ausgangswerten

In der vorliegenden Arbeit kam es unter der Therapie mit einem PCSK9-Antikörper bereits nach 3 Monaten zu einer signifikanten Senkung des LDL-C-Spiegels im Vergleich zum Ausgangswert bei der untersuchten Studienpopulation. Der cholesterinsenkende Effekt hielt nach 12 Monaten noch an. Auch in der Subgruppe, die über 24 Monate nachbeobachtet wurde, war die LDL-C-Reduktion nach 3, 12 und 24 Monaten statistisch signifikant.

Damit erweisen sich PCSK9-Antikörper als effektiver im Vergleich zu einer hochdosierten Statintherapie, mit der LDL-C-Senkungen von 30 % bis 40 % [97], unter Rosuvastatin bis zu 55 % [99] erreicht werden. In Kombination mit Ezetimib werden, wie in IMPROVE-IT [14] gezeigt wurde, weitere Spiegelsenkungen von 24 % erreicht. Dies liegt im Bereich der Wirksamkeit von PCSK9-Antikörpern. Aber auch hier schneiden PCSK9-Antikörper besser ab. In LAPLACE-2 [121], einem RCT mit 1.899 Patient*innen, wurde Evolocumab (140 mg Q2W oder 240 mg QM) als Ergänzungstherapie zu Statinen unterschiedlicher Intensität verabreicht und direkt mit einer Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib verglichen. Dabei erzielte die Gruppe, die Evolocumab erhielt, signifikant höhere LDL-C-Senkungen. Folglich erreichten deutlich mehr Patient*innen die jeweiligen LDL-C-Zielwerte. Eine Monotherapie mit Ezetimib erzielt dagegen LDL-C-Senkungen von etwa 20 % [106, 123]. Auch Bempedoinsäure erreicht keine so ausgeprägten LDL-C-Senkungen. Sie wurde in mehreren CLEAR-Studien [108-111] untersucht und erzielte LDL-C-Senkungen zwischen 15 % und 24 %. Sie wurde allein oder zusätzlich zu einer Statintherapie oder in Kombination mit Ezetimib bei partieller oder kompletter Statin-Intoleranz getestet. Eine fixe Kombination von Bempedoinsäure mit Ezetimib additiv zur Statintherapie reduzierte das LDL-C um 36 % [112]. Inclisiran führte in ORION-10 und ORION-11 [142] neben einer maximal tolerierten Statintherapie zu einer LDL-C-Absenkung von ca. 50 % und fällt damit

ebenfalls leicht hinter PCSK9-Antikörper zurück. Ob es das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant beeinflusst wird derzeit im Rahmen von ORION-4 untersucht [144].

Das Ausmaß der in der vorliegenden Arbeit beobachteten LDL-C-Senkung deckt sich mit den Ergebnissen zahlreicher randomisierter, doppelblinder, kontrollierter Phase-3-Studien: In einer gepoolten Analyse von 8 ODYSSEY-Studien [127] wurden unter Alirocumab 150 mg Q2W LDL-C-Senkungen von etwa 63 %, 60 %, 64 % und 61 % nach jeweils 3, 6, 13 und 20 Monaten beobachtet. In ODYSSEY LONG TERM [128] sank das LDL-C unter der gleichen Therapie in der Intention-to-Treat (ITT)-Analyse nach 6 und 20 Monaten um 61 % bzw. 52 %. Eine On-Treatment-Analyse mit ausschließlich den Patient*innen, die während der Messungen weiterhin Alirocumab einnahmen, ergab eine LDL-C-Absenkung um 63 % bzw. 58 %. In LAPLACE-2 [121] konnte mit Evolocumab 140 mg Q2W zusätzlich zu einer Statintherapie unterschiedlicher Intensität nach 3 Monaten eine LDL-C-Absenkung von 59 % bis 66 % erreicht werden. Eine mittlere prozentuale LDL-C-Senkung um 61 % nach 3 Monaten unter Evolocumab 140 mg Q2W wurde in RUTHERFORD-2 [122] gezeigt.

Bei statin-intoleranten Patient*innen³ wurde in GAUS-2 [123] eine LDL-C-Senkung von 56 % nach 3 Monaten unter einer Therapie mit Evolocumab 140 mg Q2W berichtet. Die jüngere GAUSS-3-Studie [124] ist für einen Vergleich weniger gut geeignet, da Evolocumab in der Dosierung 420 mg QM eingesetzt wurde. Alirocumab wurde in der ODYSSEY ALTERNATIVE-Studie [129] an statin-intoleranten Patient*innen getestet. Um die anamnestische Statin-Intoleranz der Patient*innen zu bestätigen, wurde initial ein sogenannter Placebo-Run-In eingesetzt. Dabei wurde den Patient*innen für 4 Wochen ein Placebo oral und subcutan verabreicht. Klagten Patient*innen darunter über muskuläre Nebenwirkungen, wurden sie von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die verbliebenen Patient*innen erhielten entweder Alirocumab, Ezetimib oder, in einem sogenannten Rechallenge-Arm, Atorvastatin, jeweils placebokontrolliert. Zu Beginn wurde Alirocumab 75 mg Q2W verabreicht mit einer möglichen Dosissteigerung auf 150 mg Q2W nach Woche 12, abhängig vom gemessenen LDL-C. Nach 6 Monaten sank das LDL-C in der Alirocumabgruppe um 45 % gegenüber dem Ausgangswert (IT-Analyse). In der On-Treatment Analyse war das Ergebnis mit rund 52 % besser. Dies liegt daran, dass in die Auswertung der ITT-Analyse dennoch Daten von Patient*innen einfließen, bei denen keine Behandlung mehr erfolgte.

³ Intoleranz gegenüber ≥ 2 Statinen

Abschließend sei auf die Ergebnisse zweier wegweisender Outcome-Studien hingewiesen: FOURIER [17] und ODYSSEY OUTCOMES [16]. Im Gegensatz zu den oben genannten Studien war der primäre Endpunkt dieser Studien nicht die LDL-C-Senkung. Es sollte untersucht werden, ob die Therapien kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduzieren. FOURIER [17] untersuchte eine Population von 27.564 Patient*innen mit ASCVD, die trotz einer Statintherapie mit oder ohne Ezetimib den jeweiligen LDL-C-Zielwert nicht erreichten. Die Patient*innen erhielten entweder Evolocumab 140 mg Q2W oder Placebo oder Evolocumab 420 mg QM oder Placebo. Der primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronarer Revaskularisation. Die mediane Behandlungsdauer betrug 2,2 Jahre. Die Ergebnisse zeigten, dass der kombinierte primäre Endpunkt erreicht wurde und Evolocumab das relative Risiko für diesen Endpunkt um 15 % reduzierte. Nach 12 Monaten war der mittlere LDL-C-Wert um 59 % reduziert, nach 24 Monaten betrug die Reduktion immer noch 57 %. Nach Abschluss dieser Studie wurden 6.635 Studienteilnehmer*innen im Rahmen von FOURIER-Open-Label Extension (OLE) [125] weiterbeobachtet. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5 Jahre. Patient*innen, die bereits in FOURIER [17] Evolocumab erhalten hatten, wurden im Median für 7,1 Jahre nachbeobachtet. Die LDL-C-Reduktion betrug nach 3 Monaten etwa 58 %. Dieser Effekt hielt nach 7,1 Jahren an.

ODYSSEY-OUTCOME [16] schloss 18.924 Patient*innen ein, die in den letzten 1 bis 12 Monaten ein akutes Koronarsyndrom erlitten hatten und daraufhin eine Statintherapie erhielten. Die Hälfte der Patient*innen erhielt Alirocumab (75 mg Q2W mit der Möglichkeit zur Dosissteigerung auf 150 mg Q2W), die andere Hälfte Placebo additiv zu einer hochdosierten Statintherapie. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug im Median 2,8 Jahre. Die mittleren LDL-C-Werte waren nach 4, 12 und 48 Monaten um 63 %, 61 % bzw. 55 % niedriger als in der Placebogruppe. Daraus ergab sich eine Reduktion des relativen Risikos um jeweils 15 % für den primären kombinierten Endpunkt, zusammengesetzt aus koronar bedingtem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt, tödlichem und nichttödlichem Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris und für die Gesamtmortalität. Den Studienteilnehmenden wurde empfohlen, im Falle eines kardiovaskulären Ereignisses die ihnen zugeteilte Studienmedikation weiter einzunehmen. Vor diesem Hintergrund untersuchten Szarek et al. [162] in einer präspezifizierten Datenanalyse von ODYSSEY-OUTCOME [16] mögliche weitere präventive Effekte von Alirocumab. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Gesamtzahl aller durch Alirocumab verhinderten tödlichen und nichttödlichen kardiovaskulären Ereignisse, also nicht nur der

Erstereignisse, sondern auch der Folgeereignisse etwa doppelt so hoch war wie die Zahl der verhinderten Erstereignisse.

Da aufgrund des retrospektiven Studiendesigns dieser Arbeit ein wissenschaftlicher Vergleich mit großen klinischen Studien nur bedingt möglich ist, werden für eine adäquatere Vergleichbarkeit zusätzlich Studien aus dem Real-World-Setting herangezogen:

In der Real-World-Studie von Hollstein et al. [145] sank das LDL-C nach 4 Wochen unter Alirocumab 75 mg um 48 %, unter Alirocumab 150 mg um 59 % und unter Evolocumab 140 mg um 58 %. Dieser Effekt persistierte: Nach ca. 17 Monaten betrug die prozentualen Veränderungen $-41,7\%$ (Alirocumab 75 mg), $-53,7\%$ (Alirocumab 150 mg) bzw. $-54,1\%$ (Evolocumab 140 mg). In PEARL [152] verminderte Alirocumab 75 mg oder 150 mg das LDL-C nach 6 Monaten um 49 %. Bei Altschmiedová et al. [146] wurden mit Alirocumab 75 mg Q2W (ggf. Dosiserhöhung auf 150 mg Q2W) bzw. Evolocumab 140 mg Q2W LDL-C-Senkungen um 59,4 %, 62,4 % bzw. 62,6 % nach jeweils 3 Monaten, 1 Jahr bzw. 2 Jahren erzielt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die oben dargestellten Ergebnisse einerseits die Hypothese unterstützen, dass PCSK9-Antikörper eine wirksame Therapieoption bei Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko darstellen, deren LDL-C-Zielwerte trotz maximaler oraler lipidsenkender Standardtherapie nicht erreicht werden können. Andererseits zeigen die Auswertungen der vorliegenden Arbeit, dass diese Therapie auch unter realen Bedingungen im klinischen Alltag sehr zufriedenstellende Ergebnisse liefert. Dies ist umso optimistischer zu bewerten, als das Patient*innenkollektiv in dieser Arbeit älter war und mehr bzw. schwerwiegendere Komorbiditäten aufwies als in den RCTs. Die Einschlusskriterien der RCTs sind präspezifiziert. Ältere Patient*innen sind in RCTs häufig unterrepräsentiert. In der vorliegenden Arbeit waren hingegen 18 Patient*innen älter als 70 Jahre, 10 Patient*innen sogar älter als 75 Jahre. Rund 70 % der Patient*innen waren an einer KHK erkrankt. Mit Ausnahme von ODYSSEY LONG TERM [128], die ähnlich viele Patient*innen mit einer KHK einschloss, war der Anteil der KHK-Patient*innen in den oben genannten Phase-3-Studien geringer. Patient*innen mit schwerer KHK, einem weniger als 3 Monate zurückliegenden kardiovaskulären Ereignis, schwerer chronischer Niereninsuffizienz oder schlecht eingestelltem Diabetes mellitus wurden nicht eingeschlossen.

Außerdem lässt sich festhalten, dass die LDL-C-Reduktionen in der vorliegenden Arbeit weitgehend mit denen der oben referierten Studien übereinstimmen, im Mittel aber etwas ausgeprägter sind. Dies fällt insbesondere beim Vergleich mit GAUSS-2 [123] und ODYSSEY

ALTERNATIVE [129] für statin-intolerante Patient*innen auf. Ein denkbarer Grund dafür ist, dass in die Auswertung der vorliegenden Arbeit sowohl Daten von statin-toleranten als auch von statin-intoleranten Patient*innen einfließen. Und obwohl der Anteil der statin-intoleranten Patient*innen in dieser Arbeit mit 70 % hoch war, können die Ergebnisse der statin-toleranten Patient*innen das Gesamtergebnis positiv beeinflusst haben. Denn es zeigt sich, dass die LDL-C-Senkung durch PCSK9-Antikörper bei Patient*innen ohne Statintherapie geringer ausfällt, was durch die fehlende synergistische Wirkung der Statine erklärt werden kann. Statine wirken über eine Reduktion der Cholesterinbiosynthese mit konsekutiver kompensatorischer Erhöhung der LDL-Rezeptordichte [8]; PCSK9-Antikörper wiederum erhöhen die Anzahl der LDL-Rezeptoren, indem sie deren Abbau verhindern [56]. Statine haben somit, bezüglich der LDL-C-Reduktion, einen positiv verstärkenden Effekt auf PCSK9-Antikörper. Passend dazu stellten Altschmiedová et al. [146] in einer Subgruppenanalyse fest, dass sich die Werte der statin-toleranten Patient*innen nach 2 Jahren signifikant von denen der statin-intoleranten Patient*innen unterschieden (LDL-C-Reduktion von 64 % vs. 59 %). Auch Hollstein et al. [145] fanden einen Unterschied in dieser Hinsicht. Das LDL-C fiel um 60 % bei den statin-toleranten vs. 53 % bei den statin-intoleranten Patient*innen. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass die etwas effektivere Reduktion durch die Limitationen dieser Arbeit mitverursacht wurde. Dies kann zum einen durch die geringe Fallzahl erklärt werden, zum anderen ist es denkbar, dass Patient*innen eine höhere Motivation und damit Adhärenz bezüglich Lebensstilmodifikation und oraler lipidsenkender Medikation zeigen, wenn sie im Gegensatz zu verblindeten Studien sicher wissen, dass sie mit einem PCSK9-Antikörper behandelt werden.

4.2.2 LDL-C-Zielwerterreichung

In der Studienpopulation erreichten fast alle statin-toleranten Patient*innen den gemäß der 2016 publizierten ESC/EAS-Leitlinie [10] empfohlenen risikobasierten LDL-C-Zielwert bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko. Auch ein Großteil der Patient*innen mit einer Statin-Intoleranz erreichte diesen Zielwert.

Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit denen der Phase-3-Studien: In der gepoolten Analyse von 8 ODYSSEY Phase-3-Studien [127] erreichten nach 6 Monaten 75 % bis 79 % der Patient*innen unter Alirocumab ihren jeweiligen LDL-C-Zielwert (< 70 mg/dl oder < 100 mg/dl bei sehr hohem oder hohem kardiovaskulärem Risiko). Auch in ODYSSEY LONG TERM [128] erreichten nach 6 Monaten 79 % die jeweiligen Zielwerte. In LAPLACE-2 [121] waren es insgesamt 88 % bis 94 %. In FOURIER [17] erreichten nach 12 Monaten 87 % die Ziele, in

FOURIER-OLE [125] waren es nach 3 Monaten ebenfalls 87 % der Patient*innen. Unter den statin-intoleranten Patient*innen erreichten erwartungsgemäß weniger Patient*innen die Zielwerte. In GAUSS-2 [123] waren es 49 % nach 3 Monaten und in ODYSSEY ALTERNATIVE [129] 42 % nach 6 Monaten.

Etwa die Hälfte der Patient*innen aus dieser Arbeit erreichten die strengeren LDL-C-Zielwerte der 2019 erschienenen ESC/EAS-Leitlinie [12]. Bei den Patient*innen mit einer Statin-Intoleranz traf dies auf fast ein Drittel zu. Die Ergebnisse aus der Gruppe der statin-toleranten Patient*innen stimmen größtenteils mit denen von FOURIER-OLE [125] überein, wo 80 % der Patient*innen den Zielwert erreichten. In FOURIER [17] unterschritten 67 % den LDL-C von 40 mg/dl nach 12 Monaten. Bei Altschmiedová et al. [146] schafften es 66 % der ASCVD-Patient*innen, nach 12 Monaten unter den Wert von < 55 mg/dl zu kommen.

Im Gegensatz zu den Auswertungen der vorliegenden Arbeit sowie den oben dargestellten Studienergebnissen stehen die Erkenntnisse aus DA VINCI [11], einer europaweiten Querschnittsstudie aus 18 Ländern mit Daten von 5.888 Patient*innen, die eine lipidsenkende Therapie als Primär-oder Sekundärprävention erhielten. Ziel der Studie war es, einen Überblick über die Verschreibungspraxis lipidsenkender Therapien in Europa zu gewinnen und zu ermitteln, wie hoch der Anteil der Patient*innen ist, die ihre jeweiligen risikobasierten LDL-C-Zielwerte erreichen. Die Datenerhebung erfolgte während eines einzigen Arztbesuches bei Patient*innen, die im letzten Jahr eine entsprechende Therapie erhielten.

Es zeigte sich, dass nur 54 % bzw. 33 % die in den Leitlinien empfohlenen Zielwerte für 2016 [10] bzw. 2019 [12] erreichten. Bei den Patient*innen mit sehr hohem Risiko und etablierter ASCVD lag die Zielwelterreichung mit 39 % bzw. 18 % (Zielwerte jeweils von 2016 [10] und 2019 [12]) noch niedriger [11]. In Deutschland war die Zielwelterreichung noch geringer. Gouni-Berthold et al. [13] publizierten die Daten einer präspezifizierten Subgruppenanalyse der deutschen Kohorte der DA VINCI-Studie [11]. Dabei wurden die Daten von 421 Patient*innen evaluiert. Es zeigte sich, dass nur 46 % bzw. 28 % die jeweiligen Zielwerte für 2016 bzw. 2019 erreichten. Von denjenigen, die eine Sekundärprävention erhielten, erreichten weniger als ein Drittel der Patient*innen die LDL-C-Ziele nach der Empfehlung von 2016 [10] (32 % vs. 78,8 % in der vorliegenden Arbeit). Nur knapp 16 % (vs. 48,5 % in der vorliegenden Arbeit) erreichten die Zielwerte gemäß der neueren Leitlinie von 2019 [12]. Die Hälfte der Patient*innen (49 %) erhielt eine Statinmonotherapie mittlerer Intensität, 16 % wurden mit einem Statin hoher Intensität

behandelt, bei 18 % wurde das Statin mit Ezetimib kombiniert und 3 % der Patient*innen erhielten eine PCSK9-Antikörpertherapie [13].

Zusammengefasst lässt sich feststellen, dass die vorliegende Arbeit die Wirksamkeit der PCSK9-Antikörper hinsichtlich der Zielwerterreichung eindrucksvoll belegt und die Ergebnisse mit denen klinischer Studien und Real-World-Studien vergleichbar sind.

Vor dem Hintergrund, dass die Patient*innen in unserer Stichprobe überdurchschnittlich häufig (70 %) eine Statin-Intoleranz aufweisen und eine LDL-C-Einstellung nach aktueller Datenlage bei diesen Patient*innen ohnehin schwieriger ist [145, 146], sind diese Ergebnisse als bemerkenswert einzustufen. Insbesondere im Kontext der durchaus ernüchternden Erkenntnisse aus Da VINCI [11, 13], erscheinen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wichtig und vielversprechend.

Kürzlich wurden Daten publiziert, die aufzeigen, dass die in den Phase-3-Studien dokumentierte Effektivität einer PCSK9-synthesehemmenden siRNA-Therapie (Inclisiran) in der Real-World-Anwendung des Wirkstoffes nicht vollumfänglich reproduziert werden kann. Zudem besteht bei der Anwendung von Inclisiran eine substantielle inter-individuelle Variabilität bezüglich der erreichten LDL-C-Reduktion. Diese Aspekte konnten in unserer Studie für die PCSK9-adressierende Antikörpertherapie nicht beobachtet werden [163].

4.2.3 Sicherheit und Verträglichkeit

Insgesamt wurde die PCSK9-Antikörpertherapie gut vertragen; Nebenwirkungen wurden von 6 von 36 (16,7 %) Patient*innen berichtet. Einschränkend wird angemerkt, dass die Beurteilung der Kreatinkinase aufgrund fehlender Daten nur bedingt möglich war. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf.

Im Vergleich war die Nebenwirkungsrate in den RCTs höher: In ODYSSEY OUTCOME [16] wurden bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,8 Jahren Nebenwirkungen von rund 76 % der Teilnehmenden angegeben. Alle Nebenwirkungen, einschließlich der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus, allergischer Reaktionen und laborchemischer Veränderungen traten jedoch in der Interventions- und Placebogruppe gleich häufig auf (76 % vs. 77 %). In der Vergangenheit wurde vermutet, dass sehr niedrige LDL-C-Werte mit dem Auftreten von neurokognitiven Symptomen und hämorrhagischen Schlaganfällen korrelierten [164]. In ODYSSEY OUTCOME [16] fanden sich dafür keine Hinweise, es gab diesbezüglich keine Unterschiede zwischen der Interventions- und der Placebogruppe. Ähnlich waren die Resultate in FOURIER [17]. Nach einem Follow-up von 26 Monaten traten Nebenwirkungen wie muskuläre Symptome, aber auch

neurokognitive Symptome, hämorrhagische Schlaganfälle und allergische Reaktionen in der Interventionsgruppe- und Placebogruppe gleich häufig auf (74 % vs. 74 %). Die Erstdiagnose eines Diabetes mellitus war in beiden Gruppen gleich häufig vertreten. Lediglich Schmerzen an der Injektionsstelle wurden in beiden Studien signifikant häufiger unter Alirocumab [16] bzw. Evolocumab [17] im Vergleich zu Placebo angegeben. Auch in FOURIER-OLE [125], in der die Teilnehmenden über ca. 8 Jahre nachbeobachtet wurden, erwies sich die PCSK9-Antikörpertherapie letztlich als sicher; die Nebenwirkungsrate unterschieden sich auch hier nicht signifikant zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Auch die Auswertungen aus der Open-Label Study of Long-term Evaluation Against LDL-C (OSLER 1) Extension Study [126] zeigten sich diesbezüglich konsistent. In diese Studie wurden 1.324 Patient*innen eingeschlossen, die zuvor eine von fünf 12-wöchigen Phase-2-Studien mit Evolocumab durchlaufen hatten. Ein Teil von ihnen wurde anschließend für weitere 4 Jahre mit Evolocumab zusätzlich zur Standardtherapie weiterbehandelt. Insgesamt war die Nebenwirkungsrate im Verlauf rückläufig; von 80 % im ersten Jahr auf 65 % im fünften Jahr. Signifikante Unterschiede zu der nach Standardtherapierten Gruppe ergaben sich nicht. Schwere Nebenwirkungen traten auch hier ohne Gruppenunterschiede auf. Bei keinem der Patient*innen wurden neutralisierende Antikörper gegen Evolocumab nachgewiesen. Schmerzen an der Injektionsstelle nahmen im Laufe der Zeit ab. Ebenso traten neurokognitive Symptome und Diabetes mellitus in dieser Langzeitstudie nicht häufiger als in der Vergleichsgruppe auf. Übereinstimmend zeigte ein systematischer Review mit Metaanalyse von 32 RCTs von Mu et al. [165], dass Reaktionen an der Injektionsstelle in den Interventionsgruppen insgesamt signifikant häufiger auftraten als in den Placebogruppen. Beide Wirkstoffe, Alirocumab und Evolocumab, verursachten diese Nebenwirkung gleichermaßen. Darüber hinaus konnten die beiden PCSK9-Antikörper nicht mit einer erhöhten Nebenwirkungsinzidenz assoziiert werden.

Im Gegensatz zu den RCTs und den Langzeitstudien wurden in der Real-World-Studie von Hollstein et al. [145] weniger Nebenwirkungen berichtet. Nach ca. 1 Jahr und 5 Monaten beliefen sie sich auf 47 %, wobei Rhinitis, Fatigue und Myalgien am häufigsten auftraten. Noch seltener (10 %) traten Nebenwirkungen in PEARL [152] auf.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Häufigkeit der in dieser Arbeit beschriebenen Nebenwirkungen eher mit den Ergebnissen der Real-World-Studien als mit denen der RCTs übereinstimmt. Die Art der Nebenwirkungen ist jedoch sowohl in den RCTs, den Extensionsstudien als auch in den Real-World-Studien vergleichbar. Die verhältnismäßig selten auftretenden Nebenwirkungen bei den Patient*innen der vorliegenden Arbeit sind insbesondere

deshalb so erfreulich, da das Patient*innenkollektiv vergleichsweise älter war und mehr Komorbiditäten aufwies, so dass eigentlich eine schlechtere Verträglichkeit zu erwarten gewesen wäre. Letztlich muss auch in diesem Punkt die geringe Fallzahl sowie die relativ kurze Nachbeobachtungszeit von 12 bzw. 24 Monaten einschränkend berücksichtigt werden.

4.3 Diskussion der Methoden

4.3.1 Limitationen

Neben den bereits diskutierten Einschränkungen sind bei der Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weitere Limitationen zu beachten:

Studiendesign

Die größte Einschränkung der vorliegenden Arbeit stellt das retrospektive Studiendesign dar. Aufgrund der damit einhergehenden fehlenden Randomisierung und Verblindung der Patient*innen sowie der fehlenden Kontrollgruppe ist die Beurteilung der Ergebnisse kritisch zu bewerten. Insbesondere bei der Beurteilung der subjektiven Verträglichkeit einer Medikation kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus können die Ergebnisse retrospektiver Studien und damit auch dieser Studie nur Hypothesen aufstellen bzw. stützen und Assoziationen erkennen [166]. Sie können keine kausalen Zusammenhänge nachweisen [166].

Population

Es liegt in der Natur retrospektiver Studien, dass die medizinische Dokumentation nicht wie bei prospektiven Studien nach vorgegebenen Schemata, sondern im Kontext der klinischen Routine erfolgt. Das Fehlen klinischer Angaben, bestimmter Laborparameter oder variierender Untersuchungsintervalle sind Folge dieser nicht gänzlich planbaren Umgebung, aufgrund derer bestimmte Patient*innen aus dieser Datenanalyse ausgeschlossen werden mussten.

Die daraus resultierende verhältnismäßig kleine Stichprobe von $n = 36$ bedingt eine geringe statistische Power, wodurch feine Unterschiede und nur geringe Abweichungen maskiert werden können.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass die Datenerhebung in einer spezialisierten Einrichtung, der Lipidambulanz, stattfand. Ein möglicher Selektionsbias für Patient*innen, die schlecht auf eine orale lipidsenkende Therapie ansprachen oder gar für Patient*innen mit partieller oder kompletter

Statin-Intoleranz, ist in diesem Kontext nicht sicher auszuschließen. Während die Prävalenz von statin-intoleranten Patient*innen in der Allgemeinbevölkerung laut Observationsstudien bei 10 % bis 20 % liegt [101], lag sie in der vorliegenden Arbeit bei 70 %. Ein Anteil statin-intoleranter Patient*innen von fast 70 % ist jedoch selbst in einer bereits vorselektierten Population mit bekannter LDL-Hypercholesterinämie überproportional hoch. Dies kann zumindest teilweise durch die relativ kleine und damit für die Allgemeinheit nicht repräsentative Stichprobe erklärt werden. Zudem handelte es sich um eine monozentrische anstatt einer multizentrischen Studie, was die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse weiter einschränkt und bedeutet, dass die gewonnenen Daten nicht ohne weiteres auf die Allgemeinheit übertragen werden können.

Präparate

Die Patient*innen erhielten nach dem Zufallsprinzip entweder Evolocumab oder Alirocumab. Durch das Vertriebsverbot (Deutschland) von Alirocumab zwischen Juli 2019 [157] bis Oktober 2020 [158] wurden die Patient*innen auf Evolocumab umgestellt. Ob dieser Präparatwechsel Auswirkungen auf die Ergebnisse dieser Arbeit hatte, bleibt unbekannt.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von PCSK9-Antikörpern wurde lediglich übergeordnet auf Ebene der Substanzklasse, nicht jedoch auf Ebene der einzelnen Wirkstoffe untersucht. Zu potentiellen Unterschieden in der Effektivität beider Wirkstoffe untereinander können somit keine Schlüsse gezogen werden.

Visiten und Untersuchungen

Die Patient*innen wurden quartalsweise zu der ärztlichen Visite und einer laborchemischen Untersuchung einbestellt. Aufgrund des retrospektiven Designs variierten die Intervalle der Visiten und der laborchemischen Untersuchungen teilweise. Zudem wurden die Visiten mit Beginn der Coronapandemie ab Anfang des Jahres 2020 häufig telefonisch abgehalten. Wenn die Patient*innen keinerlei Beschwerden angaben, wurde die Laboruntersuchung ausgesetzt und bei der nächsten Vorstellung, nach insgesamt 6 Monaten, nachgeholt. Da auch von auswärts mitgebrachte Laborbefunde akzeptiert wurden, fehlten teilweise Laborwerte. So wurde, wie bereits an anderer Stelle erwähnt, die Kreatinkinase nur bei 28 Patient*innen bestimmt und konnte nicht verlässlich bei der Evaluierung der Nebenwirkungen betrachtet werden.

4.3.2 Stärken

Obwohl die Ergebnisse nicht ohne weiteres generalisiert werden können, ist die Stichprobe zumindest repräsentativ für die Behandlungsrealität in einer Lipidambulanz.

Eine weitere Stärke des angewandten Studiendesigns ist, dass die Behandlung der Patient*innen immer durch den gleichen Arzt erfolgte. Dies befördert eine systematische, einheitliche und durch präzise Dokumentation gut nachvollziehbare Indikationsstellung zur PCSK9-Antikörpertherapie.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Wie eingangs beschrieben, stellen kardiovaskuläre Erkrankungen die primäre Todesursache unter den nicht übertragbaren Krankheiten weltweit dar [1]. Dabei reduziert eine Senkung des LDL-C signifikant das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [15].

Leider ist die LDL-C-Zielwerterreichung laut Querschnittstudien [11, 13] unbefriedigend. Die in den Leitlinien [10, 12] empfohlenen Standards sind in der Behandlungsrealität des klinischen Alltags in Deutschland nicht abgebildet und werden nicht in zufriedenstellendem Maße erreicht [13]. Bei statin-intoleranten Patient*innen wird dieser Umstand noch weiter verschärft [145, 146]. Eine wirksame und gut verträgliche Nicht-Statintherapie ist daher insbesondere für diese Patient*innengruppe erforderlich.

Insgesamt stimmen die Ergebnisse dieser Arbeit deshalb optimistisch: Sie bestätigen, dass der Einsatz von PCSK9-Antikörpern auch außerhalb randomisierter, kontrollierter Studien im klinischen Alltag effektiv und sicher ist. Im Vergleich zu Daten, die im deutschen Behandlungsalltag [13] erhoben wurden, erreichen Patient*innen in der vorliegenden Arbeit unter der Therapie mit PCSK9-Inhibitoren deutlich häufiger die empfohlenen LDL-C-Zielwerte [10, 12]. Ganz besonders erfreulich ist, dass diese Ergebnisse bei einer Kohorte erzielt wurden, in der ein Großteil der Patient*innen (70 %) statin-intolerant ist.

Es steht zu hoffen, dass in Zukunft mehr Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko Zugang zu dieser Therapie erhalten, um somit potentiell das Risiko für das Auftreten weiterer kardiovaskulärer Ereignisse abzusenken.

Literaturverzeichnis

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021.
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388-98.
3. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Wilkins E, Townsend N. Trends in the epidemiology of cardiovascular disease in the UK. *Heart.* 2016;102(24):1945-52.
4. Berg J, Björck L, Lappas G, O'Flaherty M, Capewell S, Rosengren A. Continuing decrease in coronary heart disease mortality in Sweden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:9.
5. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama.* 1986;256(20):2823-8.
6. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370(9602):1829-39.
7. Graham I, Cooney MT, Bradley D, Dudina A, Reiner Z. Dyslipidemias in the prevention of cardiovascular disease: risks and causality. *Curr Cardiol Rep.* 2012;14(6):709-20.

8. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
9. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Crowley J, Davletov K, Deckers J, De Smedt D, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Dzerve V, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Heuschmann P, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lalic N, Lehto S, Lovic D, Mancas S, Mellbin L, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogossova N, Reiner Z, Stöerk S, Tokgözoğlu L, Tsioufis C, Vulic D, Wood D. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824-35.
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT, Group ESCSD. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
11. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, Murphy J, Banach M, De Servi S, Gaita D, Gouni-Berthold I, Hovingh GK, Jozwiak JJ, Jukema JW, Kiss RG, Kownator S, Iversen HK, Maher V, Masana L, Parkhomenko A, Peeters A, Clifford P, Raslova K, Siostrzonek P, Romeo S, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Vrablik M, Catapano AL, Poulter NR. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.

13. Gouni-Berthold I, Schaper F, Schatz U, Tabbert-Zitzler A, Fraass U, Sauer S, Ray KK. Low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in Germany: Results from the DA VINCI study. *Atheroscler Plus*. 2022;50:10-6.
14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzylo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
15. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
16. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
18. Sinning D, Landmesser U. Effective low-density lipoprotein-lowering therapy: Implementation in clinical practice. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(3_suppl):71-6.
19. Jonas A, Phillips MC. Chapter 17 - Lipoprotein structure. In: Vance DE, Vance JE, editors. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes (Fifth Edition)*. San Diego: Elsevier; 2008. p. 485-506.
20. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Jr., Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res*. 1984;25(12):1277-94.

21. Fielding CJ, Fielding PE. Chapter 19 - Dynamics of lipoprotein transport in the circulatory system. In: Vance DE, Vance JE, editors. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes (Fifth Edition)*. San Diego: Elsevier; 2008. p. 533-53.
22. Mahley RW, Innerarity TL. Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 1983;737(2):197-222.
23. Mahley RW. Atherogenic hyperlipoproteinemia. The cellular and molecular biology of plasma lipoproteins altered by dietary fat and cholesterol. *Med Clin North Am*. 1982;66(2):375-402.
24. Williams DL, Connelly MA, Temel RE, Swarnakar S, Phillips MC, de la Llera-Moya M, Rothblat GH. Scavenger receptor BI and cholesterol trafficking. *Curr Opin Lipidol*. 1999;10(4):329-39.
25. Berg K. A New Serum Type System in Man-the LP System. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963;59:369-82.
26. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016;57(8):1339-59.
27. Eaton DL, Fless GM, Kohr WJ, McLean JW, Xu QT, Miller CG, Lawn RM, Scanu AM. Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(10):3224-8.
28. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science*. 1989;246(4932):904-10.
29. Marcovina SM, Albers JJ, Wijsman E, Zhang Z, Chapman NH, Kennedy H. Differences in Lp[a] concentrations and apo[a] polymorphs between black and white Americans. *J Lipid Res*. 1996;37(12):2569-85.
30. Rubin J, Kim HJ, Pearson TA, Holleran S, Berglund L, Ramakrishnan R. The apolipoprotein(a) gene: linkage disequilibria at three loci differs in African Americans and Caucasians. *Atherosclerosis*. 2008;201(1):138-47.
31. Kraft HG, Lingenhel A, Pang RW, Delport R, Trommsdorff M, Vermaak H, Janus ED, Utermann G. Frequency distributions of apolipoprotein(a) kringle IV repeat alleles and

- their effects on lipoprotein(a) levels in Caucasian, Asian, and African populations: the distribution of null alleles is non-random. *Eur J Hum Genet.* 1996;4(2):74-87.
32. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto AM, Jr. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation.* 1986;74(4):758-65.
 33. Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon G, Qunici GB. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 1981;38(1-2):51-61.
 34. Dahlén G, Berg K, Gillnäs T, Ericson C. Lp(a) lipoprotein/pre-beta1-lipoprotein in Swedish middle-aged males and in patients with coronary heart disease. *Clin Genet.* 1975;7(4):334-41.
 35. Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg AL. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *Jama.* 1986;256(18):2540-4.
 36. Költringer P, Jürgens G. A dominant role of lipoprotein(a) in the investigation and evaluation of parameters indicating the development of cervical atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1985;58(1-3):187-98.
 37. Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, Kreuzer H, Seidel D. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis.* 1986;62(3):249-57.
 38. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, Kerr KF, Pechlivanis S, Budoff MJ, Harris TB, Malhotra R, O'Brien KD, Kamstrup PR, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Allison MA, Aspelund T, Criqui MH, Heckbert SR, Hwang SJ, Liu Y, Sjogren M, van der Pals J, Kälsch H, Mühleisen TW, Nöthen MM, Cupples LA, Caslake M, Di Angelantonio E, Danesh J, Rotter JI, Sigurdsson S, Wong Q, Erbel R, Kathiresan S, Melander O, Gudnason V, O'Donnell CJ, Post WS. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368(6):503-12.
 39. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(5):470-7.

40. Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) Levels, LPA Risk Genotypes, and Increased Risk of Heart Failure in the General Population. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):78-87.
41. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, Witztum JL, Berger PB. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;353(1):46-57.
42. Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem.* 2004;37(5):333-43.
43. Deb A, Caplice NM. Lipoprotein(a): new insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol.* 2004;27(5):258-64.
44. Hajjar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature.* 1989;339(6222):303-5.
45. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clin Chem.* 2021;67(1):154-66.
46. Parish S, Hopewell JC, Hill MR, Marcovina S, Valdes-Marquez E, Haynes R, Offer A, Pedersen TR, Baigent C, Collins R, Landray M, Armitage J. Impact of Apolipoprotein(a) Isoform Size on Lipoprotein(a) Lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(2):e001696.
47. Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, Breitenberger P, Leebmann J, Lehmacher W, Kamstrup PR, Nordestgaard BG, Maerz W, Noreen A, Schmidt K, Kronenberg F, Heibges A, Klingel R. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(9):2019-27.
48. Tünnemann-Tarr A, Katzmann JL, Thiery J, Laufs U. [Lipoprotein apheresis : State of the art and case report of the longest HELP treatment worldwide]. *Herz.* 2022.

49. Sinning D, Leistner DM, Landmesser U. [Impact of lipid metabolism parameters on the development and progression of coronary artery disease : An update]. *Herz*. 2016;41(4):273-80.
50. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-6.
51. Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat*. 1992;1(6):445-66.
52. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, Grundy SM, Friedl W, Davignon J, McCarthy BJ. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 1990;31(8):1337-49.
53. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet*. 2005;37(2):161-5.
54. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-72.
55. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, Prat A, Chretien M. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(3):928-33.
56. Qian YW, Schmidt RJ, Zhang Y, Chu S, Lin A, Wang H, Wang X, Beyer TP, Bensch WR, Li W, Ehsani ME, Lu D, Konrad RJ, Eacho PI, Moller DE, Karathanasis SK, Cao G. Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis. *J Lipid Res*. 2007;48(7):1488-98.

57. Tibolla G, Norata GD, Artali R, Meneghetti F, Catapano AL. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure-function relation to therapeutic inhibition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21(11):835-43.
58. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:273-93.
59. Gencer B, Montecucco F, Nanchen D, Carbone F, Klingenberg R, Vuilleumier N, Aghlmandi S, Heg D, Räber L, Auer R, Jüni P, Windecker S, Lüscher TF, Matter CM, Rodondi N, Mach F. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2016;37(6):546-53.
60. Tsimikas S, Gordts P, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2275-84.
61. Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *Eur Heart J.* 2013;34(24):1783-9.
62. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Gene silencing approaches for the management of dyslipidaemia. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(4):198-205.
63. Gofman JW, Delalla O, Glazier F, Freeman NK, Lindgren FT, Nichols AV, Strisower B, Tamplin AR. The serum lipoprotein transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary heart disease. *J Clin Lipidol.* 2007;1(2):104-41.
64. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsey SC, Deckelbaum RJ. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res.* 1998;39(6):1263-73.
65. Huff MW, Daugherty A, Lu H. Chapter 18 - Atherosclerosis. In: Ridgway ND, McLeod RS, editors. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes (Sixth Edition)*. Boston: Elsevier; 2016. p. 519-48.
66. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem.* 1997;272(34):20963-6.

67. Levitan I, Volkov S, Subbaiah PV. Oxidized LDL: diversity, patterns of recognition, and pathophysiology. *Antioxid Redox Signal*. 2010;13(1):39-75.
68. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(2):168-75.
69. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem*. 1983;52:223-61.
70. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25.
71. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161(1):161-72.
72. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A. 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. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
73. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III),. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
74. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinhagen-Thiessen E, Tybjærg-Hansen A, Watts GF, Averna M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial

- Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2146-57.
75. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A, Wiklund O. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36(36):2425-37.
76. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundström J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB, Sr., Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gómez-de-la-Cámara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *Jama.* 2012;307(23):2499-506.
77. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *Jama.* 2009;302(18):1993-2000.
78. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Borén J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-72.
79. Katzmann JL, Ference BA, Laufs U. Prinzip der mendelschen Randomisierung und Anwendung in der kardiovaskulären Medizin. *Der Kardiologe.* 2019;13(3):146-52.

80. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA, Sr., Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2631-9.
81. Ference BA. Mendelian randomization studies: using naturally randomized genetic data to fill evidence gaps. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(6):566-71.
82. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *Jama.* 2006;295(13):1556-65.
83. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, Windecker S. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(14):1172-80.
84. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, Wilcox I, Keech A, Rodgers A, Lal S. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(1):36-49.
85. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, Fahrni G, Iglesias JF, van Geuns RJ, Ondracek AS, Radu Juul Jensen MD, Zanchin C, Storck S, Spirk D, Siontis GCM, Saleh L, Matter CM, Daemen J, Mach F, Heg D, Windecker S, Engström T, Lang IM, Koskinas KC. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2022;327(18):1771-81.
86. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, Hucko T, Aradi D, Herrman JR, Hermanides RS, Wang B, Wang H, Butters J, Di Giovanni G, Jones S, Pompili G, Psaltis PJ. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022.

87. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gößwald A, Busch MA. [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):661-7.
88. Sinning D, Landmesser U. [Dyslipidemias : Diagnostics and management]. *Herz*. 2017;42(6):607-20.
89. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
90. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, LaRosa JC, Waters DD, DeMicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJP. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Statin Trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(5):485-94.
91. Gaba P, O'Donoghue ML, Park JG, Wiviott SD, Atar D, Kuder JF, Im K, Murphy SA, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Toth K, Gouni-Berthold I, Lopez-Miranda J, Schiele F, Mach F, Flores-Arredondo JH, López JAG, Elliott-Davey M, Wang B, Monsalvo ML, Abbasi S, Giugliano RP, Sabatine MS. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation*. 2023.
92. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405.

93. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 1998;97(15):1440-5.
94. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001-9.
95. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(19):1349-57.
96. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9.
97. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):139-51.
98. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016;37(17):1373-9.
99. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152-60.
100. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(25):2358-62.

101. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):526-34.
102. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-22.
103. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy.* 2001;35(9):1096-107.
104. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of Statins on Skeletal Muscle Function. *Circulation.* 2013;127(1):96-103.
105. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *American Heart Journal.* 2014;168(1):6-15.
106. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, Perevozskaya I, von Bergmann K. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation.* 2002;106(15):1943-8.
107. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017;227:850-7.
108. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018;277:195-203.
109. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, Lalwani ND, Patel PM, Zhao X, Duell PB. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for

- Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;322(18):1780-8.
110. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-32.
 111. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, Kelly S, Stroes ESG. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011662.
 112. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, Stroes ES, MacDougall D, Zhao X, Catapano AL. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.
 113. Niman S, Rana K, Reid J, Sheikh-Ali M, Lewis T, Choksi RR, Goldfaden RF. A Review of the Efficacy and Tolerability of Bempedoic Acid in the Treatment of Hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2020;20(6):535-48.
 114. Tummala R, Gupta M, Devanabanda AR, Bandyopadhyay D, Aronow WS, Ray KK, Mamas M, Ghosh RK. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis. *Ann Med*. 2022;54(1):1287-96.
 115. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, Thompson PD, Libby P, Cho L, Plutzky J, Bays HE, Moriarty PM, Menon V, Grobbee DE, Louie MJ, Chen CF, Li N, Bloedon L, Robinson P, Horner M, Sasiela WJ, McCluskey J, Davey D, Fajardo-Campos P, Petrovic P, Fedacko J, Zmuda W, Lukyanov Y, Nicholls SJ. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353-64.
 116. Novartis Europharm Limited. Leqvio® Fachinformation 2022. (**Abgerufen am: 19.07.2022**)
<https://www.fachinfo.de/pdf/023202>
 117. Amgen Ltd. Repatha Summary of Product Characteristics, 2019. (**Abgerufen am: 13.07.2022**)

<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/30628>

118. Sanofi-Aventis U.S. LLC. Praluent Summary of Product Characteristics, 2015. **(Abgerufen am: 13.07.2022)**

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_en.pdf

119. Amgen Inc. Repatha Prescribing Information, 2015. **(Abgerufen am: 13.07.2022)**

https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/repatha/repatha_pi_hcp_english.ashx

120. Sanofi-Aventis U.S. LLC. Praluent Prescribing Information, 2015. **(Abgerufen am: 13.07.2022)**

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125559Orig1s000lbledt.pdf

121. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(18):1870-82.

122. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):331-40.

123. Stoes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, Bruckert E, Cho L, Dent R, Knusel B, Xue A, Scott R, Wasserman SM, Rocco M. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-8.

124. Nissen SE, Stoes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceška R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM,

- Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance: The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(15):1580-90.
125. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech AC, Kuder JF, Im K, Murphy SA, Flores-Arredondo JH, Lopez JAG, Elliott-Davey M, Wang B, Monsalvo ML, Abbasi S, Sabatine MS. Long-Term Evolocumab in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022.
126. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, Ma Y, Hamer AW, Wasserman SM, Raal FJ. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2132-46.
127. Farnier M, Gaudet D, Valcheva V, Minini P, Miller K, Cariou B. Efficacy of alirocumab in high cardiovascular risk populations with or without heterozygous familial hypercholesterolemia: Pooled analysis of eight ODYSSEY Phase 3 clinical program trials. *Int J Cardiol*. 2016;223:750-7.
128. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-99.
129. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015;9(6):758-69.
130. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, Jukema JW, Kim YU, Li QH, Manvelian G, Pordy R, Sourdille T, White HD, Szarek M. Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab After Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Propensity Score-Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation*. 2021;143(11):1109-22.
131. Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, Manvelian G, Guyton JR. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous

familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program. *Atherosclerosis*. 2018;278:307-14.

132. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, Glynn RJ, Gregoire J, Jukema JW, Karpov Y, Kastelein JJP, Koenig W, Lorenzatti A, Manga P, Masiukiewicz U, Miller M, Mosterd A, Murin J, Nicolau JC, Nissen S, Ponikowski P, Santos RD, Schwartz PF, Soran H, White H, Wright RS, Vrablik M, Yunis C, Shear CL, Tardif JC. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1527-39.
133. Pfizer Inc. Pfizer Discontinues Global Development of Bococizumab, Its Investigational PCSK9 Inhibitor 2016. (**Abgerufen am: 07.09.2022**)

https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_discontinues_global_development_of_bococizumab_its_investigational_pcsk9_inhibitor

134. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, Jukema JW, Kastelein JJP, Kim AM, Koenig W, Nissen S, Revkin J, Rose LM, Santos RD, Schwartz PF, Shear CL, Yunis C. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1517-26.
135. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JFF, Boren J, Farnier M, Ference BA, Gielen S, Graham I, Grobbee DE, Hovingh GK, Luscher TF, Piepoli MF, Ray KK, Stroes ES, Wiklund O, Windecker S, Zamorano JL, Pinto F, Tokgozoglu L, Bax JJ, Catapano AL. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1131-43.
136. Lee MT, George J, Shahab H, Hermel M, Rana JS, Virani SS. Highlights of Cardiovascular Disease Studies Presented at the 2021 American Heart Association Scientific Sessions. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(1):61-72.
137. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, Garcia R, Rosenstock J, Rodgers A, Mendizabal G, Mitchel Y, Catapano AL. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(16):1553-64.

138. Bernards R. Exploring the uses of RNAi--gene knockdown and the Nobel Prize. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2391-3.
139. German CA, Shapiro MD. Small Interfering RNA Therapeutic Inclisiran: A New Approach to Targeting PCSK9. *BioDrugs.* 2020;34(1):1-9.
140. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnav A, Simon A. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med.* 2017;376(1):41-51.
141. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1430-40.
142. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-19.
143. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-30.
144. Oxford Uo, Group TTS, Pharmaceuticals N. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03705234>; 2018.
145. Hollstein T, Kassner U, Grenkowitz T, Schumann F, Bobbert T, Steinhagen-Thiessen E. PCSK9 Inhibitors in a German Single-Center Clinical Practice: Real-World Treatment of Patients at High Cardiovascular Risk Over 68 Weeks. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021;21(1):83-92.
146. Altschmiedová T, Todorovová V, Šnejdrlová M, Šatný M, Češka R. PCSK9 Inhibitors in Real-world Practice: Analysis of Data from 314 Patients and 2 Years of Experience in a Center of Preventive Cardiology. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(5):357-63.

147. Fischer LT, Hochfellner DA, Knoll L, Pöttler T, Mader JK, Aberer F. Real-world data on metabolic effects of PCSK9 inhibitors in a tertiary care center in patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):89.
148. Chamberlain AM, Gong Y, Shaw KM, Bian J, Song WL, Linton MF, Fonseca V, Price-Haywood E, Guhl E, King JB, Shah RU, Puro J, Shenkman E, Pawloski PA, Margolis KL, Hernandez AF, Cooper-DeHoff RM. PCSK9 Inhibitor Use in the Real World: Data From the National Patient-Centered Research Network. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(9):e011246.
149. Saborowski M, Dölle M, Manns MP, Leitolf H, Zender S. Lipid-lowering therapy with PCSK9-inhibitors in the management of cardiovascular high-risk patients: Effectiveness, therapy adherence and safety in a real world cohort. *Cardiol J*. 2018;25(1):32-41.
150. Stoekenbroek RM, Hartgers ML, Rutte R, de Wijer DD, Stroes ESG, Hovingh GK. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Delivering on the promise? *Atherosclerosis*. 2018;270:205-10.
151. Razek O, Cermakova L, Armani H, Lee T, Francis GA, Mancini GBJ, Frohlich J, Brunham LR. Attainment of Recommended Lipid Targets in Patients With Familial Hypercholesterolemia: Real-World Experience With PCSK9 Inhibitors. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(8):1004-9.
152. Parhofer KG, von Stritzky B, Pietschmann N, Dorn C, Paar WD. PEARL: A Non-interventional Study of Real-World Alirocumab Use in German Clinical Practice. *Drugs - Real World Outcomes*. 2019;6(3):115-23.
153. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab, 2016. (**Abgerufen am: 4.6.2022**)

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2676/2016-08-04_AM-RL-III_Alirocumab_BAnz.pdf

154. Amgen. FH Score Tool, 2018. (**Abgerufen am: 25.06.2021**)

https://www.fhscore.eu/?gclid=EAIaIQobChMI0aGF1bH29wIV4QWiAx2MUAbHEAAYASA AEgLun_D_BwE#/fhQuestionnaire

155. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):407-20.
156. Haase A, Goldberg AC. Identification of people with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23(4):282-9.
157. Sanofi. Statement Regarding Düsseldorf Regional Court Decision in Ongoing Praluent® (alirocumab) Patent Litigation in Germany, 2019. (**Abgerufen am: 30.09.2021**)
<https://www.sanofi.com/en/media-room/press-statements/statement-regarding-dusseldorf-regional-court-decision-in-ongoing-praluent-alirocumab-patent-litigation-in-germany>
158. Sanofi. European Patent Office rules in favor of Sanofi and Regeneron concerning Praluent® (alirocumab), 2020. (**Abgerufen am: 30.09.2021**)
<https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-10-29-14-50-00>
159. Schwarz DJ. Universität Zürich Methodenberatung, 2022. (**Abgerufen am: 27.09.2021**)
https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/mvarianz.html
160. Mustafa SS, Ostrov D, Yerly D. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Presentation, Risk Factors, and Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(4):26.
161. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68(3):301-8.
162. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang CE, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Kimura T, Kiss RG, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Roe MT, Tricoci P, Xavier D, Zeiher AM, Steg PG. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(4):387-96.
163. Makhmudova U, Schatz U, Perakakis N, Kassner U, Schumann F, Axthelm C, Stürzebecher P, Sinning DL, Doevelaar A, Rohn B, Westhoff T, Vogt A, Scholl M, Kästner U, Geiling JA, Stach K, Mensch J, Lorenz E, Paitazoglou C, Eitel I, Baessler A, Steinhagen-Thiessen E, Koenig W, Schulze PC, Landmesser U, Laufs U, Weingärtner O.

- High interindividual variability in LDL-cholesterol reductions after inclisiran administration in a real-world multicenter setting in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2023.
164. Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med.* 1989;320(14):904-10.
165. Mu G, Xiang Q, Zhou S, Liu Z, Qi L, Jiang J, Gong Y, Xie Q, Wang Z, Zhang H, Huo Y, Cui Y. Efficacy and Safety of PCSK9 Monoclonal Antibodies in Patients at High Cardiovascular Risk: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 32 Randomized Controlled Trials. *Adv Ther.* 2020;37(4):1496-521.
166. Talari K, Goyal M. Retrospective studies - utility and caveats. *J R Coll Physicians Edinb.* 2020;50(4):398-402.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alina Muhr, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effektivität und Verträglichkeit einer PCSK9-Antikörpertherapie bei Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko“ (engl.: „Efficacy and Safety of a PCSK9 Antibody Therapy in Patients at Very High Cardiovascular Risk“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zur Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen haben.

Zunächst danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Ulf Landmesser für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. med. David Leon Sinning für seine außerordentliche Unterstützung, seine ständige Erreichbarkeit, seine wertvolle und konstruktive Kritik, sein professionelles Lektorat und die insgesamt exzellente Betreuung.

Mein Dank gilt auch Herrn Lukas Mödl vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie. Seine wertvollen Hilfestellungen und seine Geduld haben wesentlich zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Nikolaus Buchmann und Frau Dr. med. Sarah Klose für das Korrekturlesen und die wertvollen Kommentare bedanken.

Ich danke meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und mich mein Leben lang bedingungslos unterstützt haben. Ich danke meinen Schwiegereltern, die meinen Mann und mich seit unserer Studienzeit unterstützt und damit wesentlich zum Zustandekommen dieser Dissertation beigetragen haben.

Meiner Schwiegermutter danke ich darüber hinaus für das Korrekturlesen dieser Arbeit, ihre hilfreichen Hinweise und ihr immer offenes Ohr.

Mein größter Dank gilt meinem Ehemann Riccardo Muhr, zum einen für seine fachlichen Hilfestellungen bei Lektorat und Layout. Vor allem aber dafür, dass er mir immer bedingungslos den Rücken freigehalten und an mich geglaubt hat, besonders dann, wenn ich es nicht getan habe. Zu guter Letzt danke ich unseren Söhnen, Levi und Ari, die oft auf mich verzichten mussten. Ihr seid wunderbar und lustig und gebt mir jeden Tag Motivation und Kraft.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Muhr, Alina
E-mailadresse: alina.muhr@charite.de
Matrikelnummer: 227316
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Ulf Landmesser
**Promotionsinstitution: Lipid-Ambulanz der Medizinischen
Klinik für Kardiologie Campus Benjamin Franklin**

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Alina Muhr* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 20.05.2021
- Termin 2: 24.09.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Mediane besser mit Interquartilsrange statt Standardabweichung darstellen
- Den χ^2 -Test mit Yates-Stetigkeitskorrektur (da geringe Stichprobengröße) für den Vergleich von kategorialen Variablen verwenden und den Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für den Vergleich von metrische Variablen
- Bei Messwiederholungen sollte der Friedman-Test anstatt eines Kruskal-Wallis-Test verwendet werden

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 09.02.2022

Name des Beraters: Lukas Mödl



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel



