

DISSERTATION

Verträglich- und Wirksamkeit von PCSK9-Inhibitoren bei hochbetagten, multimorbiden Patienten in der klinischen Praxis  
(Real World Erfahrungen)

Tolerability and efficacy of PCSK9 inhibitors in elderly, multimorbid patients in clinical practice (real world experience)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marie Goworek

Erstbetreuer: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Bobbert  
Datum der Promotion: 28.02.2025

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Abstract</b> .....	<b>10</b>
1.1 Abstract Englisch .....	10
1.2 Abstract Deutsch .....	11
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>12</b>
<b>3. Theoretische Grundlagen</b> .....	<b>14</b>
3.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Dyslipidämie .....	14
3.2 Therapie der Dyslipidämie .....	14
3.2.1 Empfehlungen und Leitlinien zur lipidsenkenden Therapie .....	14
3.2.2 Bedeutung des höheren Lebensalters .....	16
3.2.2.1 Definition des älteren Patienten .....	16
3.2.2.2 Multimorbidität.....	16
3.2.2.3 Therapiekonzepte und Besonderheiten .....	17
3.2.3 Lipidsenkende Medikation bei älteren Patienten .....	18
3.2.3.1 Statine .....	18
3.2.3.2 Nicht-Statin-Lipidsenker .....	19
3.2.3.3 Neuere Medikamentenklassen .....	20
3.3 PCSK9-Inhibitoren .....	21
3.3.1 Wirkmechanismus.....	21
3.3.2 Indikationen und Anwendungsgebiete .....	23
3.3.3 Verträglichkeit .....	23
3.3.4 Wechselwirkungen und Dosisanpassungen .....	23
3.3.5 Design und Patientencharakteristika der Zulassungsstudien .....	24
3.3.5.1 Übersicht zu Studienprogrammen.....	24
3.3.5.2 Repräsentation älterer Patienten.....	24
3.3.5.3 Subanalysen nach Patientenalter.....	25
3.4 Lipidsenkende Medikation in der klinischen Praxis (Real World).....	25
3.4.1 Bedeutung von Real World Daten .....	25
3.4.2 Real World Daten zu PCSK9-Inhibitoren.....	26
3.4.2.1 Übersicht zu bisherigen Real World Studien.....	26
3.4.2.2 Repräsentation älterer Patienten.....	27
<b>4. Ziel der Arbeit und Hypothesen</b> .....	<b>28</b>
<b>5. Material und Methoden</b> .....	<b>29</b>
5.1 Studiendesign und Datengrundlage .....	29
5.2 Probandenkollektiv .....	29
5.2.1 Einschlusskriterien.....	30
5.2.2 Ausschlusskriterien.....	30



6.2.1.2.3 Einflussfaktorenanalyse .....	56
6.2.1.3 Therapiezielerreichung .....	62
6.2.2 Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse unter Therapie .....	64
6.3 Verträglichkeit der PCSK9-Inhibitor-Therapie .....	65
6.3.1 Einfluss auf andere Laborparameter (abnormale Werte) .....	65
6.3.2 Patientenberichtete unerwünschte Ereignisse .....	65
6.3.3 Therapieabbrüche .....	67
6.3.3.1 Häufigkeiten und Gründe .....	67
6.3.3.2 Reexposition mit PCSK9-Inhibitor nach Therapieabbruch .....	68
6.3.4 Anpassungen der PCSK9-Inhibitor-Therapie .....	69
6.3.5 Einflussfaktoren auf PCSK9-Inhibitor-Verträglichkeit .....	69
6.3.6 Therapieadhärenz .....	73
<b>7. Diskussion .....</b>	<b>73</b>
7.1 Diskussion der Datengrundlage anhand der Studienpopulation .....	73
7.1.1 Diskussion des Baseline-Lipidprofils .....	73
7.1.2 Diskussion der Patientencharakteristika .....	74
7.2 Diskussion der Wirksamkeitsanalyse .....	76
7.2.1 Wirksamkeit im Gesamtvergleich .....	76
7.2.2 Wirksamkeit im Vergleich nach PCSK9i-Präparat und -Dosis .....	79
7.2.3 Wirksamkeit im Vergleich nach oraler Begleittherapie .....	82
7.2.4 Weitere Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit .....	85
7.2.5 Wirksamkeit in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse .....	86
7.3 Diskussion der Verträglichkeitsanalyse .....	87
7.3.1 Nebenwirkungen im Gesamtüberblick .....	87
7.3.2 Therapieabbrüche und Prädiktoren einer PCSK9i-Unverträglichkeit .....	89
7.4 Diskussion der Studienziele und neue Erkenntnisse .....	93
7.5 Limitationen und Einschränkungen .....	95
7.6 Ausblick .....	99
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>100</b>
<b>9. Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>110</b>
<b>10. Lebenslauf .....</b>	<b>111</b>
<b>11. Danksagung .....</b>	<b>112</b>
<b>12. Bescheinigung eines akkreditierten Statistikers .....</b>	<b>113</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACS	Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
a.e.	am ehesten
AIDS	erworbenes Immun-Defizienz-Syndrom (acquired immune deficiency syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
Anm.	Anmerkung
ASCVD	Atherosklerotische CVD (atherosclerotic cardiovascular disease)
AST	Aspartat-Aminotransferase
APS	Angina pectoris Symptomatik
AP	Alkalische Phosphatase
ApoB	Apolipoprotein B
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAG	Bundesarbeitsgemeinschaft Geriatrischer Einrichtungen
B-LLT	Basis-lipidsenkende Medikation (basis-lipid lowering therapy)
BMI	Körpermasse-Index (Body-Mass-Index)
bspw.	beispielsweise
BVG	Bundesverband Geriatrie
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
cAVK	Zerebrovaskuläre arterielle Verschlusskrankheit
CCI	Charlson-Komorbiditätsindex (charlson comorbidity index)
CK	Kreatinkinase
CKD	chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CV	kardiovaskulär (cardiovascular)
CVD	kardiovaskuläre Erkrankung (cardiovascular disease)
CVE	kardiovaskuläres Ereignis (cardiovascular event)
CVK	Charité Campus Virchow-Klinikum (Charité Berlin)
DGG	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie
d.h.	das heißt
DM	Diabetes mellitus
DMT1	Diabetes mellitus Typ 1
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2

EAS	Europäische Gesellschaft für Atherosklerose (European Atherosclerosis Society)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology)
FDA	Food and Drug Administration
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI	gastrointestinal
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin (glycated haemoglobin)
HDL	Lipoprotein mit hoher Dichte (High Density Lipoprotein)
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
iAP	instabile Angina pectoris
i.d.R.	in der Regel
inkl.	inklusive
insb.	insbesondere
IQR	Interquartilsabstand
J	Jahre
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Lipoprotein mit niedriger Dichte (low density lipoprotein cholesterol)
LDL-ZB	LDL-Zielbereich
LLT	lipidsenkende Medikation (lipid lowering therapy)
Lp(a)	Lipoprotein a
max.	maximal
mind.	mindestens
MI	Myokardinfarkt
n	Anzahl
ODYSEEY	Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab
o.g.	oben genannt
OR	Odds ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCI	perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention)
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)
PCSK9i	PCSK9-Inhibitor (in dieser Arbeit nur für Evolocumab/Alirocumab)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie (percutaneous transluminal coronary angioplasty)
RWD	Real World Daten
RWS	Real World Studie
SAMS	Statin-assoziierten Muskelsymptome
SD	Standardabweichung
SI	Statinintoleranz
siRNA	small interfering RNA
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannte
SREBP 2	Sterol Regulatory Element Binding Protein 2
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
TC	Gesamtcholesterin (total cholesterol)
TG	Triglyceride
TIA	Transitorische ischämische Attacke
u.a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UNL	oberster Wert des Referenzbereichs (upper limit of normal)
v.a.	vor allem
VIF	Varianz-Inflations-Faktor (variance influence factor)
vs.	versus
WHO	World Health Organization
yr	years
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Physiologie und Hemmung von PCSK9.....	22
Abb. 2: Literaturrecherche zu Real World Studien .....	26
Abb. 3: Patientenauswahl .....	39
Abb. 4: Verteilung der Altersgruppen.....	40
Abb. 5: Charlson-Index-Ergebnisse über die Altersklassen .....	43
Abb. 6.1 prätherapeutisches LDL-C .....	45
Abb. 6.2 prätherapeutisches TC .....	45
Abb. 6.3: prätherapeutisches TG.....	45
Abb. 6.4: prätherapeutisches HDL-C.....	45
Abb. 7: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Statintherapie .....	47
Abb. 8: LDL-C-Senkung unter PCSK9i nach Alterssubgruppen.....	51
Abb. 9: Mediane LDL-C-Werte bei $\geq 70$ -Jährigen nach PCSK9i-Präparat .....	53
Abb. 10: Mediane LDL-C-Werte bei $< 70$ -Jährigen nach PCSK9i-Präparat .....	54
Abb. 11: Mediane LDL-C-Werte unter PCSK9i bei $< 70$ -Jährigen nach Begleittherapie .....	56
Abb. 12: Mediane LDL-C-Werte unter PCSK9i bei $\geq 70$ -Jährigen nach Begleittherapie .....	56
Abb. 13: LDL-C-Therapiezielerreichung gemäß der EAS/ESC-Leitlinien 2016/2019..	63
Abb. 14.1: LDL-C-Therapiezielerreichung in Abhängigkeit einer Statin-Komedikation im Gruppenvergleich nach 4 Wochen .....	63
Abb. 14.2: LDL-C-Therapiezielerreichung in Abhängigkeit einer Statin-Komedikation im Gruppenvergleich nach 1 Jahr.....	64
Abb. 14.3: LDL-C-Therapiezielerreichung in Abhängigkeit einer Statin-Komedikation im Gruppenvergleich nach 2 Jahren.....	64
Abb. 15: Zusammensetzung der Therapieabbrecher nach Statintoleranz in beiden Altersgruppen.....	68

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: LDL-C-Therapieziele nach den EAS/ESC-Empfehlungen 2019 und 2016 ...	15
Tab. 2: Vergleich der Endpunktstudien von Evolocumab und Alirocumab.....	24
Tab. 3: Erhebung und Berechnung des Charlson-Index .....	33
Tab. 4: Demographische Merkmale der Studienpopulation .....	39
Tab. 5: Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren .....	41
Tab. 6: Analyse der Charlson-Index-Komorbiditäten und deren Bewertung .....	42
Tab. 7: Parameter des Lipidstoffwechsels vor Therapiebeginn.....	44
Tab. 8: Nicht-Lipidparameter vor Therapiebeginn .....	46
Tab. 9: Lipidsenkende Medikation zu Therapiebeginn und Statin(in)toleranz.....	47
Tab. 10: PCSK9i-Therapiebeginn nach Präparat/Dosierung im Gruppenvergleich ..	48
Tab. 11: PCSK9i-Einfluss auf Lipidparameter nach 4 Wochen, 1 und 2 Jahren .....	49
Tab. 12: PCSK9i-Einfluss auf Lipidparameter über den Gesamtzeitraum .....	51
Tab. 13: Relative LDL-C-Senkung nach PCSK9i-Präparat in den Altersgruppen .....	52
Tab. 14: PCSK9i-Effekte in Abhängigkeit bestehender oraler Begleittherapien.....	55
Tab. 15.1: Ergebnisse multiple lineare Regression ohne Moderation für relative LDL-C-Senkung nach 4 Wochen – Modell I .....	58
Tab. 15.2: Ergebnisse multiple lineare Regression mit Moderation für relative LDL-C-Senkung nach 4 Wochen – Modell II .....	59
Tab. 16.1: Ergebnisse multiple lineare Regression ohne Moderation für durchschnittlich erreichte mittlere relative LDL-C-Senkung über Gesamtzeitraum – Modell III .....	60
Tab. 16.2: Ergebnisse multiple lineare Regression mit Moderation für durchschnittlich er-reichte mittlere relative LDL-C-Senkung über Gesamtzeitraum – Modell IV.....	61
Tab. 17: Kardiovaskuläre Ereignisse unter PCSK9i-Therapie im Gruppenvergleich .....	65
Tab. 18: Laboranomalitäten unter PCSK9i im Gruppenvergleich.....	65
Tab. 19: Nebenwirkungen unter PCSK9i im Gruppenvergleich .....	66
Tab. 20: Häufigkeiten und Gründe für Therapieabbrüche im Altersgruppenvergleich...	67
Tab. 21: Gründe für PCSK9i-Therapieanpassungen und Effekte der Anpassungen für beide Altersgruppen .....	69
Tab. 22: Univariate logistische Regressionen zur Auswahl von Adjustierungs- variablen für multivariate PCSK9i-Unverträglichkeit-Analyse .....	70
Tab. 23.1: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für PCSK9i- Unverträglichkeit, ohne Moderation – Modell V .....	71
Tab. 23.2: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für PCSK9i- Unverträglichkeit, mit Moderation – Modell VI .....	71

## 1. Abstract

### 1.1 Abstract English

**Introduction:** Cardiovascular diseases (CVD) contribute significantly to morbidity and mortality in older age. Elevated levels of Low Density Lipoprotein (LDL-C) play a key role in the development and progression of CVDs. However, the establishment of an effective lipid-lowering therapy in clinical use in the elderly remains challenging. Therapy with statins is less well tolerated by older people than by younger people, and age-associated phenomena such as polypharmacy and multimorbidity often cause further therapy limitations. Newer drug classes such as the PCSK9-inhibitors (PCSK9i) alirocumab and evolocumab could be a promising treatment option due to the lack of drug interactions. However, data from clinical practice in elderly patients is limited.

**Methods:** In this retrospective study, the tolerability and efficacy of PCSK9i (alirocumab 150/75mg and evolocumab 140mg) was compared between older and younger patients ( $\geq 70$ yr vs.  $< 70$ yr). Patients who had started PCSK9i therapy in the outpatient lipid clinic of the Charité between July 2015 and December 2020 were included. The first 2 years after the initiation of therapy were observed.

**Results:** The median LDL-C reduction achieved with PCSK9i was comparable between younger ( $n=650$ ) and older ( $n=256$ ) patients ( $< 70$ yr:  $-56.6\%$ ,  $\geq 70$ yr:  $-56.3\%$ ). Even after adjustment for confounders, older age was not a predictor of lower PCSK9i efficacy. However, the efficacy of alirocumab 150 mg was significantly reduced in older compared to younger patients ( $-7.7\%$ ,  $p_{\text{interaction}}=0.04$ ). The absence of concomitant statin therapy was associated with a lower PCSK9i response and consequently lower achievement of therapeutic goals, regardless of age. The rate of side effects (ADRs) did not differ between older and younger patients, although discontinuations of therapy due to side effects occurred more frequently in older people ( $< 70$ yr:  $11.1\%$ ,  $\geq 70$ yr:  $19.9\%$ ). Older age, female gender and complete statin intolerance were predictors of PCSK9i intolerance. However, polypharmacy and multimorbidity were not risk factors for reduced tolerability.

**Conclusions:** The efficacy of alirocumab 75mg and evolocumab is not reduced in elderly patients. However, alirocumab 150mg does not appear to be an equivalent therapeutic agent for older and younger patients. In addition, oral concomitant therapy is still required for most patients to achieve therapeutic goals. The hope of overcoming statin intolerance with PCSK9i for older people is therefore not fulfilled. Elderly patients also seem to be more susceptible to ADRs caused by PCSK9i and may require more careful therapy management in clinical use.

## 1.2 Abstract Deutsch

**Einleitung:** Kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) tragen im höheren Lebensalter relevant zur Morbidität und Mortalität bei. Wesentlich an der Entstehung und dem Fortschreiten von CVDs ist die Low Density Lipoprotein (LDL-C)-Hypercholesterinämie beteiligt. Die Etablierung einer effektiven lipidsenkenden Therapie bei Älteren gestaltet sich allerdings herausfordernd. Die Standardtherapie mit Statinen wird von Älteren weniger gut toleriert als von Jüngeren, überdies bedingen altersassoziierte Phänomene wie Polypharmazie und Multimorbidität nicht selten weitere Therapielimitationen. Neuere Wirkstoffklassen wie die PCSK9-Inhibitoren (PCSK9i) Alirocumab und Evolocumab könnten u.a. aufgrund fehlender Arzneimittelinteraktionen eine vielversprechende Behandlungsoption darstellen. Daten aus der klinischen Praxis für ältere Patienten sind allerdings begrenzt.

**Methodik:** In dieser retrospektiven Studie wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit der PCSK9i Alirocumab 150/75mg und Evolocumab 140mg vergleichend zwischen Älteren und Jüngeren (<70J vs. ≥70J) untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten, die im Zeitraum von Juli 2015 bis Dezember 2020 eine PCSK9i-Therapie in der Lipidambulanz der Charité begonnen hatten. Beobachtungsgrundlage waren dabei jeweils die ersten 2 Jahre nach Therapiebeginn.

**Ergebnisse:** Die mediane LDL-C-Reduktion unter PCSK9i war vergleichbar zwischen jüngeren (n=650) und älteren (n=256) Patienten (<70J: -56,6%, ≥70J: -56,3%). Auch nach Adjustierung für Confounder stellte das höhere Alter keinen Prädiktor einer geringeren PCSK9i-Wirksamkeit dar. Allerdings war Effektivität von Alirocumab 150mg in Älteren gegenüber Jüngeren reduziert (-7,7%,  $p_{\text{Interaktion}}=0,04$ ). Die Abwesenheit einer Begleittherapie mit Statinen war altersgruppenübergreifend mit einer geringeren PCSK9i-Response und folglich geringerer LDL-C-Zielwerterreichung verbunden. Die Rate an Nebenwirkungen hatte sich zwischen älteren und jüngeren Patienten nicht unterschieden, wobei nebenwirkungsinduzierte Therapieabbrüche in Älteren häufiger auftraten (<70J: 11,1%, ≥70J: 19,9%). Ein höheres Alter, weibliches Geschlecht und komplette Statintoleranz waren Prädiktoren einer PCSK9i-Unverträglichkeit. Polypharmazie sowie Multimorbidität stellten indes keine Risikofaktoren für eine solche Unverträglichkeit dar.

**Schlussfolgerung:** Die Wirksamkeit von Alirocumab 150mg scheint bei Älteren reduziert zu sein. Bei Evolocumab und Alirocumab 75mg war das höhere Alter indes kein Prädiktor geringerer Wirksamkeit, allerdings ist eine orale Begleittherapie in den meisten Fällen weiterhin erforderlich, um eine leitliniengerechte Versorgung zu ermöglichen. Die Hoffnung PCSK9i als „Lösung“ der Statintoleranz-Problematik für Ältere wird damit nicht gänzlich erfüllt. Ältere Patienten scheinen zudem vulnerabler gegenüber PCSK9i-Nebenwirkungen zu sein, sodass für sie in der klinischen Routine ein umsichtigeres Therapie-Management erforderlich sein dürfte.

## 2. Einleitung

Mit zunehmendem Lebensalter nimmt auch die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen (CVDs) zu. Da CVDs im höheren Alter wesentlich zur Mortalität und Morbidität beitragen, besteht nicht zuletzt aufgrund einer gestiegenen Lebenserwartung in westlichen Ländern ein zunehmendes Interesse an der effektiven Behandlung und Prävention solcher Krankheitsentitäten (1). Neben der Behandlung von Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus (DM), nimmt die medikamentöse Therapie von Hyperlipidämien, im Besonderen der *Low Density Lipoprotein* (LDL-C)-Hypercholesterinämie, eine herausragende Rolle ein (2). Frühere Bedenken in Bezug auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer lipidsenkenden Medikation in Anbetracht einer begrenzten Restlebenszeit oder auch geringerer Wirksamkeit konnten immer weiter ausgeräumt werden (3). Die zunehmende Evidenz hinsichtlich des klinischen Nutzens einer optimierten Lipidkontrolle in älteren Patienten hat so zu einem Paradigmenwechsel beigetragen (3, 4). In der klinischen Praxis gestaltet sich die Etablierung einer effektiven lipidsenkenden Behandlung allerdings weiterhin herausfordernd. Die aktuelle Standard-Therapie mit Statinen wird von älteren Patienten oft schlechter toleriert als von jüngeren Patienten (3, 5). Ursächlich sind hier v.a. Phänomene, die im höheren Alter häufiger vorkommen wie Erkrankungen des Bewegungsapparates, Polypharmazie sowie eine eingeschränkte Nierenfunktionsleistung (4, 6, 7). Das Risiko von statinassoziierten Muskelsymptomen (SAMS) sowie auch das erhöhte Interaktionspotential bei Multimedikation mit dadurch wiederum erhöhtem Risiko von Nebenwirkungen können Einschränkungen der Lebensqualität bedingen und folglich zum Absetzen oder zur Einnahme in nur unzureichender Dosierung führen. Das Auftreten neuer kardiovaskulärer Ereignisse (CVE) oder gar eine erhöhte Sterblichkeit können Folge dieser Therapielimitationen sein (3, 8). Neuere lipidsenkende Medikamente könnten daher v.a. für jene ältere Patienten, die angesichts der neuen stringenteren europäischen Leitlinie zur Lipidsenkung eine hochintensive Behandlung benötigen, eine geeignete Therapiemöglichkeit darstellen (3, 6). Insbesondere die in Hinblick auf die LDL-C-Senkung sehr effektiven Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitoren (PCSK9i) Evolocumab und Alirocumab stellen hierbei eine vielversprechende Option dar. Von ihnen sind keine relevanten Arzneimittelinteraktionen bekannt und die Zulassungsprogramme belegen Nebenwirkungsraten auf Placeboniveau (9). Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse im *Lancet* von 2020 zeigten zudem einen ebenso großen Nutzen der PCSK9i-Therapie hinsichtlich CVE-Reduktion in älteren Patienten an (10). Darüber hinaus weisen Subanalysen der Zulassungsstudien auf eine ähnlich gute Wirksamkeit, bei allerdings auch höheren Nebenwirkungsraten in älteren Patienten hin (10-14). Den-

noch waren ältere Patienten in diesen Studien anteilmäßig unterrepräsentiert und Aspekte wie Multimorbidität und Polypharmazie blieben unberücksichtigt. Daneben ist bereits von der Statintherapie eine nennenswerte Diskrepanz zwischen Verträglichkeit im Setting klinischer Studien und der klinischen Praxis bekannt (15). Sogenannte *Real World* Studien (RWS) bieten daher die Möglichkeit, die Behandlungsrealität näher zu beleuchten. Für PCSK9i als relativ neuartige Therapeutika existieren zwar bereits einige solcher RWS, allerdings erfuhren auch hier ältere Patienten zumeist keine gesonderte Untersuchung. Insbesondere die Beachtung von potentiellen Risikofaktoren wie Polypharmazie und Multimorbidität existiert bislang auch in Form von RWS nicht. Gleichzeitig wiesen einige dieser RWS auf eine schlechtere PCSK9i-Verträglichkeit und -Wirksamkeit bei Statinintoleranz hin, unbekannt ist bislang ob dies auch bei Älteren eine schlechtere Verträglichkeit und Wirksamkeit bedingt (16-20). Hinweise ergaben sich zudem auch auf eine reduzierte PCSK9i-Verträglichkeit bei Frauen (16, 21, 22). Zeitgleich steigt aber auch mit höherem Alter das Risiko einer Statinunverträglichkeit und auch der Anteil weiblicher Patienten nimmt verhältnismäßig zu, sodass in älteren Patienten eine höhere Prävalenz dieser potentiellen Risikofaktoren zu erwarten ist (3, 5, 6, 23). Die Betrachtung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von PCSK9i bei älteren Patienten unter den genannten Gesichtspunkten in der klinischen Routine stellt damit eine wesentliche Komponente zur Evaluierung des Therapiepotentials von PCSK9i in Älteren dar und soll durch diese Arbeit näher untersucht werden. Die Ergebnisse könnten zu einer besseren Nutzen-Risiko-Einschätzung bei der Abwägung einer PCSK9i-Therapieinitiierung in älteren Patienten beitragen. Durch Detektion etwaiger Prädiktoren einer schlechteren PCSK9i-Verträglichkeit- und/oder Wirksamkeit könnten Selbige zudem in zukünftigen Behandlungsszenarien entsprechend gewürdigt werden und so v.a. in Risikopatienten ein umsichtigeres Therapiemanagement ermöglichen.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Auf die auf gleichzeitige Verwendung der Sprachformen weiblich/divers/männlich wurde verzichtet. Alle Personenbezeichnungen implizieren selbstverständlich aber alle Geschlechtsformen.

### **3. Theoretische Grundlagen**

#### **3.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Dyslipidämie**

CVDs stellen weltweit die häufigste Todesursache dar (24). Allein in Europa ist diese Krankheitsentität für etwa 4 Millionen Todesfälle verantwortlich, wobei die Mehrheit der Betroffenen  $\geq 65$  Jahre alt ist (4).

CVDs umfassen im weiteren Sinne alle Gruppen von Erkrankungen, die vom Gefäßsystem bzw. dem Herzen ausgehen (24). Im engeren Sinne versteht man darunter vor allem Erkrankungen, deren Pathogenese auf Arteriosklerose zurückzuführen ist, sog. atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) (6). Zu ihnen werden die koronare Herzkrankheit (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und zerebrovaskuläre Erkrankung (cAVK) sowie deren Akutereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt (MI)) gezählt (6, 24). Neben verhaltensbedingten kardiovaskulären (CV) Risikofaktoren spielen weitere Faktoren eine Rolle. Von besonderer Relevanz sind hierbei die arterielle Hypertonie, chronische Nierenerkrankungen (CKD), Diabetes mellitus (DM), genetische Prädispositionen, Alter und Geschlecht sowie Dyslipidämien (25, 26). Letztere umfassen die Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, kombinierte Hyperlipoproteinämie, *High Density Lipoprotein* (HDL-C) Cholesterin-Erniedrigung und Hyperlipoproteinämie(a), wobei insb. die erstgenannte, auf erhöhten LDL-C-Spiegeln basierende Hypercholesterinämie die am besten verstandene Risikovariante darstellt (2, 6). Die LDL-C-Hypercholesterinämie ist hierbei als Fettstoffwechselstörung definiert, die sowohl genetisch bedingt als auch erworben sein kann. Als häufigste Ursache wird jedoch eine polygene Hypercholesterinämie beschrieben, bei der sowohl (unbekannte) genetische als auch lebensstilbedingte Faktoren beitragend sind (27). Je nach individuellem CV-Risikoprofil ergeben sich verschiedene Grenzwerte, die eine LDL-C-Hypercholesterinämie behandlungsbedürftig werden lassen (siehe nachfolgendes Kapitel) (6, 27). Erhöhte Cholesterinspiegel tragen ätiopathogenetisch entscheidend zur Entstehung und dem Fortschreiten arteriosklerotischer Gefäßveränderungen bei und stehen folglich im Fokus therapeutischer und präventiver Ansätze (28, 29).

#### **3.2 Therapie der Dyslipidämie**

##### **3.2.1 Empfehlungen und Leitlinien zur lipidsenkenden Therapie**

Die LDL-C-Senkung nimmt eine herausragende Rolle in der Prävention und Behandlung von CVDs ein und erfordert lipidsenkende Therapien (LLT) (30, 31). Die Grundlage zur Auswahl einer geeigneten LLT bildet die Einschätzung des CV-Gesamtrisikos (manifeste CVD=sehr hohes Risiko). Die Europäische Gesellschaft für Atherosklerose (EAS) und

Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) bieten mit den „*Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*“ eine Leitlinie zur Wahl der Therapieart und -intensität in der klinischen Praxis (6). Die LDL-C-Höhe wird durch die EAS/ESC in den Vordergrund gestellt und damit zum zentralen Zielparameter. Die aktuellen LDL-C-Zielbereiche (LDL-ZB) sind in Tab. 1 dargestellt. Sollte ein Patient innerhalb von 2 Jahren nach einem akuten CVE trotz maximaler LLT ein erneutes Ereignis erleiden, wird der LDL-ZB noch weiter nach unten korrigiert (<40 mg/dl) (6). In der vorherigen Leitlinie von 2016 waren die LDL-ZB noch höher angesetzt (32). Sekundäre Therapieziele umfassen ferner das Apolipoprotein B (ApoB) sowie das Non-HDL-Cholesterin. Für andere Parameter des Lipidstoffwechsels wie HDL-C, Lipoprotein(a) (Lp(a)) sowie Triglyceride (TG)) werden hingegen keine konkreten Therapieziele definiert. Niedrige TG- und Lp(a)- sowie höhere HDL-C-Werte werden jedoch mit einem niedrigeren Risiko für CVE in Verbindung gebracht (6).

Risikokategorie	LDL-C-Zielwerte in mg/dl von 2019/2016	
sehr hoch	<55/<70	Senkung von ≥50% des Ausgangswertes
hoch	<70/<100	
moderat	<100/<116	
niedrig	<116/<116	

**Tab. 1: LDL-C-Therapieziele nach den EAS/ESC-Empfehlungen 2019 und 2016** [modifiziert nach Mach (6) und Catapano (32)].

Der vorgeschlagene Behandlungsalgorithmus sieht als Grundlage entsprechende Modifikationen des Lebensstils vor, wobei pharmakologischen Interventionsstrategien eine elementare Rolle zugeschrieben wird. In der Erstlinientherapie steht hierbei der Einsatz von Statinen im Vordergrund (6). Statine sind 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-(HMG-CoA-)Hemmer, welche die endogene Cholesterinproduktion senken und durch erhöhte hepatische LDL-C-Rezeptor-Expression eine stärkere Aufnahme zirkulierender LDL-C-Partikel aus dem Blut bewirken (6, 33). Der Statin-Nutzen hinsichtlich Senkung von CVEs und Gesamtmortalität ist durch zahlreiche Meta-Analysen sowie randomisierte Studien hinreichend belegt (6, 34, 35). Eine reduzierte Adhärenz wird daher auch mit einer erhöhten Mortalität und CV-Risiko assoziiert (36). Jedoch stellen insbesondere muskuläre Beschwerden eine relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) im klinischen Alltag dar, in deren Folge die Medikation oftmals nur unregelmäßig eingenommen oder ganz abgebrochen wird. SAMS treten meist zeitnah zum Beginn der Statin-Therapie auf und betreffen meist symmetrisch die stammnahen, größeren Muskelgruppen. Abzugrenzen von SAMS ohne Erhöhung der Kreatinkinase (CK) sind insb. in Hinblick auf ihren Schweregrad als Nebenwirkung die statinassoziierte Myopathie sowie die Rhabdomyolyse, deren Inzidenz jedoch deutlich niedriger ausfällt (6, 37). Mit etwa 7-29% ist ein allerdings nicht unerheblicher Patientenanteil von SAMS betroffen, was im

klinischen Alltag oft zu Therapielimitationen führt (36).

Sollte der individuelle LDL-ZB trotz maximal-verträglicher Statin-Dosis nicht erreicht werden, ist der Einsatz von Ezetimib indiziert (6). Die nächste Therapiestufe bildet der Einsatz von Bempedoinsäure und anschließend von monoklonalen Antikörpern, den sogenannten PCSK9i (in dieser Arbeit nur für Evolocumab und Alirocumab verwendet) (6). Mit Inclisiran (siRNA-Wirkstoff) gibt es zudem eine weitere Option zur Lipidsenkung (6). Alternativ bzw. zusätzlich können v.a. bei fehlender Verträglichkeit der Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie Nicht-Statins-LLTs wie z.B. Gallensäurebinder und Fibrate eingesetzt werden (6, 38).

### **3.2.2 Bedeutung des höheren Lebensalters**

#### **3.2.2.1 Definition des älteren Patienten**

Es existiert keine konsensuelle Definition des „Älteren“ oder des älteren Patienten, sowohl in pharmakologischen Studien als auch Leitlinien werden teils unterschiedliche Altersgrenzen für diese Personengruppe verwendet (39). Die World Health Organization (WHO) definiert den älteren Patienten ab 65 Jahren (*elderly/older person*) bzw. 80 Jahren (*oldest-old*) (40). Wiederum andere Quellen legen für diese Personengruppe Grenzen von 70 bis 75 Jahren fest (39, 41). Rein chronologisch gesehen, scheint die Altersgrenze für den älteren Patienten gemäß den gängigsten Ansichten also jenseits des 65. Lebensjahres zu liegen. Da sich der Vorgang des Alterns aber höchst individuell gestaltet und das kalendarische Alter allein keine ausreichenden Rückschlüsse auf den Gesundheitsstand bzw. funktionellen Status (also das biologische Alter) erlaubt, ist die Begriffsbezeichnung des geriatrischen Patienten weitgehender (42). Die Bundesarbeitsgemeinschaft Geriatrischer Einrichtungen (BAG), die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und die Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG) haben folgende gemeinsame Definition des geriatrischen Patienten ausgearbeitet: 1) „*geriatrietypische Multimorbidität und höheres Lebensalter (überwiegend 70 Jahre oder älter)*“ **oder** 2) „*Alter  $\geq$ 80 Jahre und alterstypisch erhöhte Vulnerabilität*“ (43). Neben dem chronologischen Alter erhält damit auch die patientenindividuelle Krankheitslast eine Relevanz und wird in ihrer Bedeutung dem rein numerischen Alter mindestens gleichgestellt.

#### **3.2.2.2 Multimorbidität**

Altersphysiologische Veränderungen implizieren i.d.R. eine Abnahme der funktionellen Reserven in nahezu allen Organsystemen, ein Vorgang der sich unter dem Begriff des „normalen Alterns“ zusammenfassen lässt (44). Mit steigendem Alter erhöht sich zusätzlich aber auch die Krankheitslast und damit auch die Wahrscheinlichkeit für das gleichzeitige Auftreten mehrerer Erkrankungen, was als Multimorbidität bezeichnet wird (45).

Laut Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) besteht diese bei dem Vorliegen von mind. 3 chronischen Erkrankungen (46). Lebensalter und Anzahl chronischer Erkrankungen weisen eine positive Korrelation auf. So haben Personen ab einem Altersbereich von 70 Jahren oft 5 bis 10 sog. Dauerdiagnosen (42). Damit konsekutiv einhergehend sind Ältere ebenso häufiger von dem Phänomen der Polypharmazie betroffen. In den meisten Fällen wird darunter die gleichzeitige Einnahme von mind. 5 Medikamenten verstanden (42, 47). Einige der Hauptrisiken im Zusammenhang mit Polypharmazie sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen und -wechselwirkungen. Altersphysiologische Veränderungen der Pharmakokinetik und -dynamik tragen darüber hinaus zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber pharmakologischen Inter- und Reaktionen bei (42).

### **3.2.2.3 Therapiekonzepte und Besonderheiten**

Arteriosklerotische Gefäßveränderungen nehmen im Laufe des Lebens fortschreitend zu (48). Durch eine längere Expositionszeit gegenüber atherogenem LDL-C steigt mit zunehmendem Lebensalter das Risiko manifester und subklinischer ASCVDs. Auch die Häufigkeit anderer CV-Risikofaktoren steigt analog zum Alter (1, 48-51). CVDs weisen daher bei älteren Personen eine vergleichsweise höhere Prävalenz und Mortalität auf. So sind über dreiviertel aller Todesfälle bei älteren Menschen auf CVDs zurückzuführen (1). Die Behandlung von modifizierbaren CV-Risikofaktoren, im Besonderen der Dyslipidämie, nimmt daher eine herausragende Rolle zur Reduktion der Krankheitslast, Verbesserung der Lebensqualität und ggf. sogar Verlängerung des Lebens ein. Paradoxe Weise erhalten ältere Patienten in der klinischen Praxis jedoch deutlich seltener eine LLT als jüngere Patienten (4, 52, 53). Ein möglicher Grund ist die z.T. umstrittene Evidenz bzgl. des klinischen Nutzen einer LLT bei älteren Patienten, nicht zuletzt aufgrund der Unterrepräsentation älterer Patienten in klinischen Studien (53, 54). Weiterhin stellt die Kohorte der älteren Patienten ein sehr heterogenes Kollektiv dar. Wie bereits zuvor beschrieben, impliziert das rein numerische Alter nicht unbedingt auch den funktionellen Zustand eines Patienten und so umfasst die Gruppe der Älteren ein Kontinuum an selbstständigen, „fiten“ bis hin zu gebrechlichen, pflegebedürftigen Personen. Folglich ergeben sich neben dem Patientenalter weitere individuelle Risikofaktoren, die bei der Therapieauswahl mit zu berücksichtigen sind (4, 51).

Insbesondere die Trias aus Polypharmazie, Multimorbidität und Gebrechlichkeit führt zu einem potentiell erschwerten Therapieregime. Polypharmazie erhöht u.a. das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen. Dies erscheint besonders im Hinblick auf eine Statinthe-

rapie relevant. Die Mehrzahl der Statinpräparate unterliegt einem hepatischen Metabolismus über Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme. Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die als Substrate, Induktoren oder Inhibitoren dieses Stoffwechselweges fungieren, kann zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von UAWs führen. Die ESC/EAS-Richtlinie weist explizit daraufhin, dass zur Abwendung von Nebenwirkungen unbedingt eine Berücksichtigung der Komedikation erfolgen sollte (6). Da ältere Patienten i.d.R. häufiger von Polypharmazie betroffen sind als jüngere Patienten, erhält dieser Aspekt eine relevante Gewichtung (4). Insb. auch das Auftreten von SAMS unter Therapie können zur Entstehung von Gebrechlichkeit beitragen (z.B. durch Stürze bei Muskelschwäche) oder diese aggravieren und damit das funktionelle Niveau bspw. durch Mobilitäts Einschränkungen verschlechtern (4, 51). Nicht zuletzt gilt auch das fortgeschrittene numerische Alter per se als einer der entscheidenden Risikofaktoren für das Auftreten von Unverträglichkeiten gegenüber Statinen (36). Korrelierend zeigt sich eine geringe Adhärenz älterer Patienten bei der Statintherapie (55). Die Würdigung dieser Aspekte sowie Bedenken bzgl. einer iatrogen bedingten Verschlechterung von alterstypischen Beschwerden können im klinischen Alltag zu einem eher zurückhaltenden Verschreibungsverhalten von LLT beitragen. Die besondere Stellung des älteren Patienten wird auch im Hinblick auf die Leitlinie zum Lipid-Management der EAS/ESC deutlich, welche für die ältere Patientenkohorte (Definition von „alt“ als >65 Jahre) gesonderte Therapieempfehlungen formuliert. Da die Evidenz zur medikamentösen Lipidsenkung in dieser Population wiederum in erster Linie auf Daten zu Statinen beruht, beziehen sich die Therapieempfehlungen der EAS/ESC im Wesentlichen auch auf die genannte Medikamentengruppe. Der Empfehlungsgrad bzgl. der Sekundärprävention gleicht dem der jungen Patienten. Eine Statinbehandlung wird demnach bei manifester CVD ausdrücklich befürwortet. Für eine Therapieinitiierung bei Patienten >75 Jahre ohne CVD (und ohne DMT2) ist der Empfehlungsgrad schwächer (4, 6, 56). Die LDL-ZB unterscheiden sich indes nicht für die verschiedenen Altersgruppen. Auch das bereits erwähnte Spannungsfeld hinsichtlich des therapeutischen Nutzens einerseits gegenüber dem Risiko von Nebenwirkungen andererseits wird durch die Leitlinie kommentiert. Gemäß den Empfehlungen sollte unter Berücksichtigung der o.g. Trias ein umsichtiges Therapieregime geführt werden (6).

### **3.2.3 Lipidsenkende Medikation bei älteren Patienten**

#### **3.2.3.1 Statine**

Die Herausforderungen und Besonderheiten der lipidsenkenden Medikation bei älteren Patienten mit Statinen als Leitsubstanz wurden im vorherigen Abschnitt bereits beschrieben. Zusammenfassend sind insb. muskuläre Nebenwirkungen bei vulnerablen Älteren

sowie das Interaktionspotential im Rahmen der Polypharmazie herausfordernd und sollten dementsprechend ausreichend gewürdigt werden (4, 6). Die Bedenklichkeitsdiskussion rund um die Statintherapie bei Älteren umfasst auch ein erhöhtes DM-Risiko, das Begünstigen hämorrhagischer Schlaganfälle sowie neurokognitive Einschränkungen (3, 51). Mehrere Studien haben gezeigt, dass Statine (v.a. in höheren Dosierungen) das Risiko für das Neuentstehen eines DMs erhöhen, wobei dieses Risiko in älteren Patienten noch stärker erhöht scheint. Insgesamt überwiegt jedoch insb. bei Hochrisikopatienten der Nutzen einer Statintherapie dem geringfügigen Anstieg der DM-Inzidenz (6). Die Daten zur Erhöhung des Risikos hämorrhagischer Schlaganfälle sind weniger konsistent und liefern teils widersprüchliche Ergebnisse, sodass auch hier der Gesamtnutzen der Statintherapie zu überwiegen scheint (6). Gleiches gilt für neurokognitive UAWs, neurologische und kognitive Störungen im Zusammenhang mit der Statineinnahme sind zwar beschrieben, es gibt jedoch keine Evidenz für einen Kausalzusammenhang (51). Vorbehalte gibt es ferner auch bei höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion bzw. -insuffizienz, ebenfalls ein Krankheitsbild, das mit fortgeschrittenem Alter eine höhere Prävalenz aufweist. Resultierend aus den genannten Sicherheitsdiskussionen wird konsensuell der Beginn mit einer niedrigen Statindosierung empfohlen, welche dann je nach individueller Verträglichkeit und (LDL-C-)Behandlungsziel gesteigert werden soll (3, 6). Da die meisten Statine jedoch einer hepatischen Metabolisierung unterliegen, sollte auch die altersbedingte Abnahme der Leberfunktion erwähnt werden. Dies ist besonders im Hinblick auf Anstiege der Leberenzyme unter Therapie relevant, wobei asymptomatische Leberwert-erhöhungen relativ häufig auftreten und daher auch als „Klasseneffekt“ der Statine deklariert werden. Eine vorbestehende eingeschränkte hepatische Funktionsleistung könnte allerdings Leberschädigungen begünstigen (48).

### **3.2.3.2 Nicht-Statins-Lipidsenker**

Dosierungsanpassungen des Cholesterinresorptionshemmers Ezetimib sind bei Älteren i.d.R. nicht erforderlich (5, 6). In der Monotherapie sind durch die Anwendung 15-20%ige und bei Zugabe von Statinen 20-25%ige LDL-C-Senkungen zu erwarten (7). Im Wesentlichen wird Ezetimib ein günstiges Sicherheitsprofil attestiert. Wirksamkeit und Verträglichkeit scheinen sich zwischen älteren und jüngeren Patienten nicht relevant zu unterscheiden (49, 57). Die Gruppe der Gallensäurebinder führt zu einer Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes und konsekutiv erhöhter Ausscheidung von Gallensäuren. Es resultiert eine gesteigerte hepatische De-Novo-Synthese von Gallensäure aus Cholesterin und damit folglich Reduktion der letztgenannten Substanz im Plasma (7). Als Zusatz zur Statin-Therapie sind etwa 10-20%ige LDL-C-Senkungen erwartbar. Allerdings

kommt es bei fast einem Drittel aller Anwender zu relevanten gastrointestinalen (GI)-Beschwerden und auch die Resorption einiger Arzneimittel sowie fettlöslicher Vitamine kann beeinträchtigt werden. Der Einsatz dieser Medikamentengruppe erfolgt bei Älteren, besonders im Hinblick auf Polypharmazie i.d.R. eher zurückhaltend (7, 48). Fibrate aktivieren den nukleären Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor Alpha (PPAR). Ihre Wirkung umfasst sowohl Senkungen der TG- und LDL-C- als auch Erhöhungen der HDL-C-Spiegel. Insbesondere die hocheffektive TG-Reduktion um bis zu 50% zeichnet diese Medikamentenklasse aus. Der Effekt auf das atherogene LDL-C fällt mit ca. 10% damit vergleichsweise niedrig aus. Überzeugende Daten bzgl. der Verbesserung des CV-Risikos bei älteren Patienten liegen für Fibrate nicht hinreichend vor (7). Auch bei Fibraten besteht ein Myopathie-Risiko, dies gilt es besonders bei Kombinationstherapien mit Statin-Präparaten zu beachten (48). Daneben sind das Interaktionspotential der PPAR-Aktivatoren sowie die renale Ausscheidung dieser, v.a. bei polypharmazeutisch und niereninsuffizienten Patienten zu würdigen Faktoren bei der Abwägung einer Fibrat-Therapie im höheren Alter (7). Omega-3-Fettsäuren dienen dosisabhängig ebenfalls in erster Linie der TG-Reduktion (6, 7).

### **3.2.3.3 Neuere Medikamentenklassen**

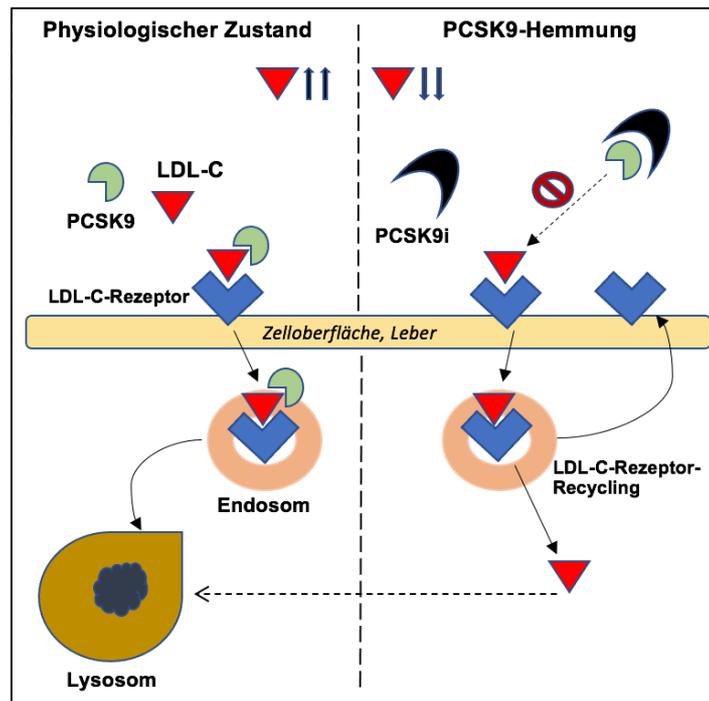
Aufgrund des z.T. nicht unerheblichen Interaktionspotential einiger klassischer LLT-Medikamente sowie Therapielimitierungen durch myalgische Beschwerden unter Statintherapie erfahren neuere Therapieansätze ein zunehmendes Interesse (3).

Eine Alternative steht mit Bempedoinsäure zur Verfügung. Da seine Aktivierung ein Enzym (Acyl-CoA-Synthetase 1) erfordert, welches nicht im Skelettmuskel exprimiert wird, werden geringere Raten an muskulären Nebenwirkungen als unter Statinen erhofft. Kritisch muss jedoch das erhöhte Risiko für Sehnenrupturen erwähnt werden. Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA (*Food and Drug Administration*) formuliert diese Warnung insbesondere für >60-Jährige. Gerade für die höherbetagte Patientenkohorte mit bereits bestehender Mobilitätsminderung könnten solche Rupturen weitere deutliche Einschränkungen nach sich ziehen. Nicht zuletzt wird auch der Anstieg von Harnsäure (und damit ggf. Aggravation einer vorbestehenden Gicht) unter Bempedoinsäure-Therapie mit einem höheren Alter in Verbindung gebracht (3). Eine nicht-orale LLT-Option bietet das über RNA-Interferenz (PCSK9-Synthese hemmend) wirkende Inclisiran (6). Soweit bekannt, scheint das halbjährlich zu applizierende Inclisiran für das ältere Patientenklientel ebenso verträglich und wirksam zu sein, wie für jüngere Patienten. Auch die Nicht-Erforderlichkeit täglicher Applikationen wird als potentiell günstige Komponente für ältere Anwender diskutiert (3, 58).

### 3.3 PCSK9-Inhibitoren

#### 3.3.1 Wirkmechanismus

PCSK9 kann als eine Art Regulator der LDL-C-Rezeptoren und Cholesterinhomöostase verstanden werden (59, 60). Für das Verständnis von Wirkung und Inhibition dieses Enzyms ist es elementar, die wesentlichen physiologischen Aspekte der LDL-C-Regulation zu verstehen (siehe Abb. 1). Zirkulierende LDL-C-Partikel binden an LDL-C-Rezeptoren und werden durch Endozytose ins Zellinnere aufgenommen. Intrazellulär werden dann LDL-C-Partikel und -Rezeptor voneinander getrennt. Während LDL-C lysosomal abgebaut wird, gelangt der Rezeptor zurück an die Zelloberfläche und erfährt somit ein bis zu 150-faches Recycling (9, 60). Das vornehmlich hepatisch synthetisierte PCSK9 hemmt dieses Recycling, indem es an den Rezeptoren bindet und damit auch diese für den intrazellulären Abbau markiert. In dessen Folge verringert sich die Anzahl der verfügbaren LDL-C-Rezeptoren auf den Zellmembranen und der im Blut zirkulierende Anteil von atherogenem LDL-C steigt. Wird PCSK9 nun aber gehemmt, erhöht sich die Rezeptordichte wieder und zirkulierendes LDL-C kann vermehrt internalisiert werden (59). Die Expression von PCSK9 selbst wird wiederum durch das *Sterol Regulatory Element Binding Protein 2* (SREBP 2) reguliert. Bei niedrigen intrazellulären Cholesterinspiegeln wird über diesen Transkriptionsfaktor die Synthese von PCSK9 und parallel auch LDL-C-Rezeptoren induziert. Hohe Cholesterinspiegel im Zellinneren führen hingegen physiologisch zur Herabregulation dieser Synthese. Es entsteht damit eine Art selbstregulatorisches System, welches vor zu hohen Cholesterinaufnahmen schützen soll (60, 61). Die Bedeutung dieses Mechanismus wird noch etwas verständlicher, wenn man sich die Auswirkungen genetischer Variationen der PCSK9-Expression veranschaulicht. Bei Personen mit Mutationen im PCSK9-Gen, die zum Funktionsverlust/-minderung der Aktivität führen, wurden deutlich niedrige LDL-C-Spiegel sowie auch Verringerung von CVEs beobachtet. Umgekehrt weisen Personen mit gesteigerter Gen-Aktivität sehr hohe LDL-C-Spiegel auf und neigen zur vorzeitigen CVD-Manifestation (61).



**Abb. 1: Physiologie und Hemmung von PCSK9**, links ist der physiologische PCSK9-bedingte Abbau von LDL-C-Rezeptoren dargestellt, rechts der Zustand bei PCSK9-Hemmung. Folge der Hemmung ist eine erhöhte Anzahl von LDL-C-Rezeptoren an der Zelloberfläche und damit niedrigere LDL-C-Konzentration im Blut [eigene Darstellung: erstellt nach Inhalten von Page (59) und Roth (9)].

Die Hemmung von PCSK9 als therapeutische Option zog damit großes Interesse auf sich und führte zur Erprobung zahlreicher Ansätze einer pharmakologischen PCSK9-Inhibition. Ein Weg führt bspw. über die Synthese-Hemmung von PCSK9, hier ist das bereits in vorherigen Kapiteln beschriebene Inclisiran zu nennen (6). Eine weitere Therapieoption steht mit den monoklonalen Antikörpern Evolocumab und Alirocumab zur Verfügung (60). Alirocumab und Evolocumab als vollhumane Antikörper werden mit einem Autoinjektor subkutan (s.c.) appliziert. Aufgrund der hohen Bindungsselektivität zu PCSK9 wird das Risiko von Arzneimittelinteraktionen eher als gering bewertet. Der Abbau der Inhibitoren findet im retikulohistiozytären System statt, eine renale oder hepatische Elimination bzw. Metabolisierung erfolgt somit nicht. Die LDL-C-senkende Potenz liegt für beide Präparate bei ca. 50 bis 60% (9). PCSK9i haben zudem auch einen Einfluss auf Nicht-LDL-Lipidparameter (60, 62). Zu erwähnen ist auch der Einfluss einer (begleitenden) Statintherapie auf PCSK9 und damit die synergistischen Effekte einer kombinierten LLT. Statine inhibieren die intrazelluläre Cholesterinsynthese, in dessen Folge der o.g. Mechanismus über SREBP2 eine Hochregulation der PCSK9-Produktion auslöst. In Abhängigkeit von der Statindosierung steigt damit auch die PCSK9-Konzentration. Ein Effekt, der die LDL-C-senkende Wirkung von Statinen limitieren kann. Eine duale Therapie aus Statin und PCSK9i würde demnach einen entsprechenden Zusatznutzen bieten (9, 60).

### **3.3.2 Indikationen und Anwendungsgebiete**

Im Jahr 2015 erfolgte sowohl durch die FDA als auch europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) die Zulassung von Alirocumab (Handelsname: Praluent®) und Evolocumab (Handelsname: Repatha®) (61, 63).

Als Anwendungsgebiete werden folgende Bereiche festgelegt (64, 65):

- 1) *Behandlung der Hypercholesterinämie und kombinierter Dyslipidämie.*
- 2) *Bei bestehenden ASCVDs zur Reduktion des CV-Risikos.*

Als Zielgruppen werden folgende Patienten definiert (64, 65):

- 1) *Bei Patienten, die trotz maximaler bzw. maximal tolerierter Statintherapie ihre individuellen LDL-C-Behandlungsziele nicht erreichen als Kombinationstherapie.*
- 2) *Bei Patienten, die Kontraindikationen oder Intoleranz gegenüber Statinen aufweisen als Monotherapie.*

Die Anwendung von Praluent® ist auf Patienten mit heterozygot familiären oder nicht-familiären Hypercholesterinämien (FH) begrenzt, während Repatha® zusätzlich auch bei homozygoter FH angewendet werden kann (64, 65). Bei einem Einsatz in Patienten mit vollständigem Fehlen funktionierender LDL-C-Rezeptoren ist hingegen kein Effekt durch eine PCSK9i-Therapie zu erwarten (61). Eine Kontraindikation besteht bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff bzw. der Injektionslösung (64, 65).

### **3.3.3 Verträglichkeit**

Mögliche Nebenwirkungen umfassen u.a. Infektionen der oberen Atemwege, Cephalgien, Nasopharyngitis, Pruritus, Hautausschlag, Reaktionen des Immunsystems/grippeähnliche Symptome, Müdigkeit, Übelkeit, GI-Symptome, muskuloskelettale Beschwerden sowie Reaktionen an der Einstichstelle (64-67).

Erwähnenswert ist die Möglichkeit der Ausbildung von sog. Anti-Drug-Antikörper unter Therapie, die wiederum zu erhöhten Raten an unerwünschten Ereignissen (UE) führen kann. Daneben kann deren Präsenz auch eine Wirkabschwächung im Sinne einer „Neutralisierung“ bedingen. Das Auftreten solcher Effekte gilt jedoch als äußerst selten (9).

### **3.3.4 Wechselwirkungen und Dosisanpassungen**

Es finden sich weder in der Produktinformation von Repatha® noch in der von Praluent® Empfehlungen zu erforderlichen Dosisanpassungen bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie für ältere Patienten. Bei schwerer hepatischer oder renaler Funktionseinschränkung wird allerdings zu einem umsichtigen Therapiemonitoring geraten. Es werden keine Wechselwirkungen zu anderen Medikamenten beschrieben (64, 65).

### 3.3.5 Design und Patientencharakteristika der Zulassungsstudien

#### 3.3.5.1 Übersicht zu Studienprogrammen

Der Zulassung beider aktuell verfügbaren monoklonalen PCSK9-Antikörper gingen Studienprogramme zur Erprobung von Wirksamkeit und Verträglichkeit voraus (9). Eine Zusammenfassung der wesentlichsten Studienmerkmale der Endpunktstudien zu Alirocumab ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*) sowie zu Evolocumab FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) befindet sich in Tab. 2 (9, 63, 68-71).

	<b>FOURIER (63, 70)</b>	<b>ODYSSEY OUTCOMES (63, 68)</b>	
<b>Anzahl, n</b>	27.564	18.294	
<b>Medianes Follow-Up</b>	2,2 Jahre	2,8 Jahre	
<b>Einschlusskriterien</b>	Optimierte Statintherapie (mind. Atrovastatin 20mg/d oder Äquivalent)	Maximale (tolerierete) Statintherapie	
	Manifeste CVD/hohes CV-Risiko	Kürzlich aufgetretenes akutes Koronarsyndrom (ACS) (1-12 Monate vor Beginn)	
	Unzureichende Kontrolle der Lipide (LDL-C $\geq$ 70mg/dl)		
<b>Intervention</b>	Evolocumab 140mg alle 2 Wochen oder 420mg alle 4 Wochen	Alirocumab 75 oder 150mg alle 2 Wochen (LDL-ZB von 25–50 mg/dl)	
<b>Patientencharakteristika</b>			
<b>Alter, Median (Jahre)</b>	62,5 (mind. 40, max. 85)	58,6 (mind. 40)	
<b>männlich (%)</b>	75,4	74,8	
<b>orale LLT (%)</b>	<b>Statintherapie</b>		
	<i>hochdosiert</i>	69,2	89,5
	<i>niedrig/moderat</i>	30,7	7,8
<b>Lipide, Median (mg/dl)</b>	<b>Ezetimib</b>	5,1	2,9
	LDL-C	91,5	86,5
	TC	167	160
	HDL-C	44	42,5
	TG	133	129,2
<b>LDL-C-Senkung (%)</b>	54-61	55-63	
<b>UE-Rate (%)</b>	Evolocumab und Placebo: 77,4	Alirocumab: 75,8, Placebo: 77,1	
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UEs (%)</b>	Evolocumab: 1,6, Placebo: 1,5	Alirocumab: 3,6, Placebo: 3,4	

**Tab. 2: Vergleich der Endpunktstudien von Evolocumab und Alirocumab, wesentliche Patientencharakteristika und Studienmerkmale gegenübergestellt [modifiziert nach Lee (63)].**

#### 3.3.5.2 Repräsentation älterer Patienten

Die Unterrepräsentation älterer Patienten in klinischen Studien stellt ein bekanntes Phänomen dar (54). Bei klinischen Studien zu PCSK9i ließ sich Selbiges beobachten. Eine im *The Gerontologist* erschienene Übersichtsarbeit zur Repräsentation von älteren ( $\geq$ 65J) Patienten in 31 PCSK9i-Interventionsstudien (zu Hyperlipidämie oder Hypercholesterinämie) kam zur Schlussfolgerung, dass diese Population keine hinreichende Präsentation in diesen Untersuchungen erfahren hatte (72). In ODYSSEY OUTCOMES waren 5084 (26,9%)  $\geq$ 65 Jahre, 1007 (5,3%)  $\geq$ 75 Jahre und 42 (0,2%)  $\geq$ 85 Jahre (12). In FOURIER waren 6233 (22,6%)  $\geq$ 70 Jahre und 2526 (9,2%) Patienten  $\geq$ 75 Jahre alt (10, 70).

### **3.3.5.3 Subanalysen nach Patientenalter**

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von PCSK9i auch für das ältere Patientenklientel zu evaluieren, erfolgten vergleichende Sub- bzw. Post-hoc-Analysen.

Der Nutzen von Alirocumab wurde in einer altersspezifizierten Analyse (<65J vs. ≥65J) von ODYSSEY OUTCOMES untersucht. Hinsichtlich LDL-C und CV-Risiko-Reduktion ergaben sich keine Unterschiede über die Altersgruppen hinweg. Der Anteil an Patienten mit Nebenwirkungen sowie der Anteil an Therapieabbrechern war in der älteren Gruppe größer, allerdings sowohl in der PCSK9i- als auch Placebo-Gruppe. Es zeigte sich ebenfalls eine höhere Rate an neurokognitiven UEs bei Älteren, wobei die Rate in der Placebo-Kontrollgruppe noch höher war als in der Interventionsgruppe (12). Ähnliche Ergebnisse gehen aus einer Post-hoc-Analyse zur Alirocumab-Therapie bei Patienten mit heterozygoter FH hervor (Vergleichsgruppen: <45, ≥45 bis <55, ≥55 bis <65, ≥65 Jahre). Hier waren die Nebenwirkungsraten über alle Altersklassen vergleichbar (11).

Eine nach Alter (≤56, 56 bis 63, 63 bis 69 und >69 Jahre) und Geschlecht stratifizierte Subanalyse der FOURIER-Studie zeigte auch für Evolocumab eine vergleichbare Wirksamkeit über alle Altersgruppen. Niedrigere LDL-C-Senkungen ergaben sich bei weiblichen Probanden. Nebenwirkungen wurden zudem häufiger von Älteren und Frauen berichtet, allerdings auch hier sowohl in Placebo- als auch PCSK9i-Gruppe (14). Ergebnisse einer gepoolten Analyse aus Phase-II- und Phase-III-Studien zu Evolocumab zeigen ebenfalls keine reduzierte Wirksamkeit in älteren Patienten an (13).

Für beide PCSK9i zeigte sich zudem in den altersstratifizierten Analysen, dass die einzige statistisch signifikant auf PCSK9i zurückzuführende Nebenwirkung (Reaktion an der Einstichstelle) mit zunehmendem Alter sogar seltener auftrat (11, 14).

## **3.4 Lipidsenkende Medikation in der klinischen Praxis (Real World)**

### **3.4.1 Bedeutung von Real World Daten**

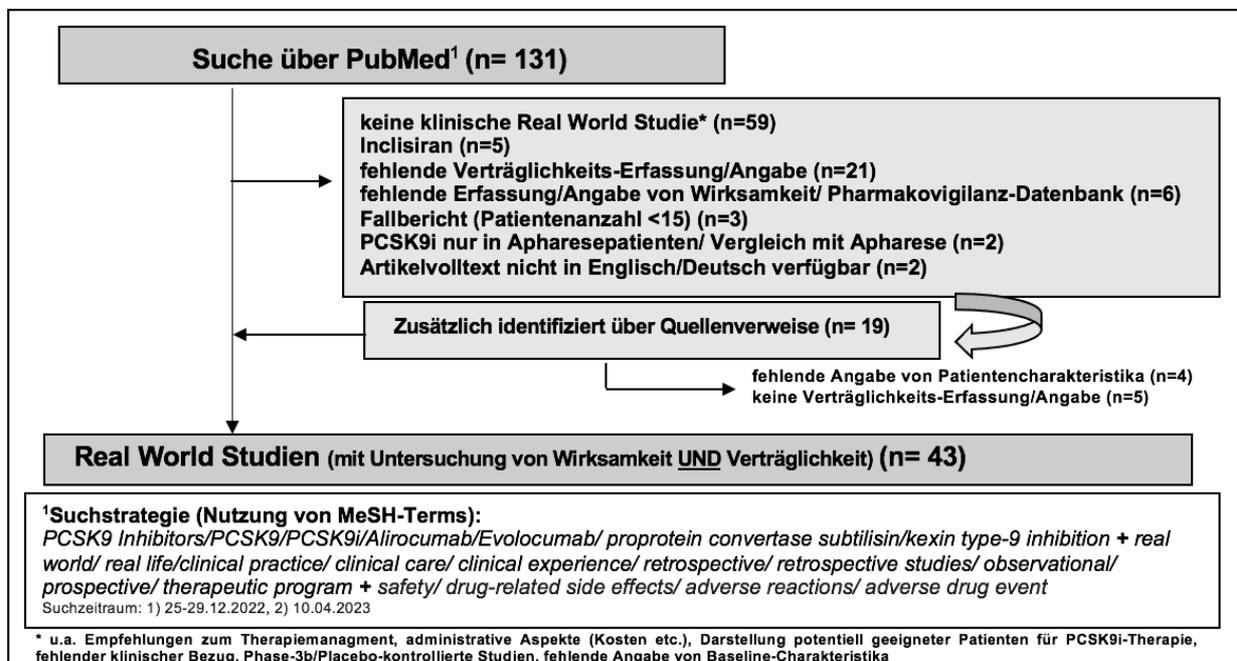
In (Zulassungs-)Studien werden i.d.R. durch klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien sehr homogene Patientenpopulationen präsentiert. Besonders Faktoren wie Vorerkrankungen, Begleitmedikation und Altersbegrenzungen sind häufig beiträgend für eine schlechtere Übertragbarkeit der Ergebnisse klinischer Studien auf die heterogene Patientenpopulation im „echten“ klinischen Alltag (73). Bei lipidsenkender Medikation ist dieses Phänomen v.a. aus der Statintherapie bekannt. So ist die SAMS-Rate in randomisierten, placebokontrollierten Studien meist niedrig und liegt auf Placebo-Niveau. Während in Beobachtungsstudien aus der klinischen Praxis bei bis zu einem Drittel aller Patienten muskuläre UAW unter Statinen registriert werden (15, 36). Dieses Beispiel veran-

schaulich die Bedeutung von sog. *Real World*-Daten (RWD). RWD versuchen die Behandlungsrealität besser abzubilden und potentielle Herausforderungen bei der Behandlung einer heterogeneren Patientenkohorte herauszustellen.

### 3.4.2 Real World Daten zu PCSK9-Inhibitoren

#### 3.4.2.1 Übersicht zu bisherigen Real World Studien

Zur Identifizierung bisheriger *Real World*-Studien (RWS) erfolgte eine Literaturrecherche über die Datenbank PubMed® (siehe Abb. 2). Es wurden hierbei nur Studien berücksichtigt, die sowohl Verträglichkeit als auch Wirksamkeit adressierten. Unberücksichtigt blieben RWS, die rein administrative Aspekte der PCSK9i-Therapie untersuchten, keinen Bezug auf die Verträglichkeit sowie Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten nahmen oder allein Effekte auf Laborparameter untersuchten. Es konnten so 43 RWS identifiziert werden, die die genannten Kriterien erfüllten (16-20, 22, 74-110).



**Abb. 2: Literaturrecherche zu Real World Studien**, Suchstrategie und -ergebnisse, die Selektion der Studien erfolgte anhand der abgebildeten Kriterien.

Die meisten dieser RWS untersuchten beide verfügbaren PCSK9i (16-20, 22, 74-80, 82, 84-87, 89-95, 97, 100-103, 105, 106, 108-110). Der Großteil der behandelten Patienten (n=17-1952) erhielten PCSK9i als Sekundärprävention. Die Länge der medianen/mittleren Beobachtungszeit variierte je nach RWS (6 Wochen-30 Monate) (16-20, 22, 74-110). Im Vergleich zu den Endpunktstudien zeigte sich meist ein ähnliches mittleres/medianes Alter der Patienten (≈60J, 51,5-68J, eine RWS mit ≥65-jährigen Patienten: 73J). Eine abnehmende LDL-C-Reduktion mit zunehmendem Alter wurde in 2 RWS berichtet (86, 88). Andere RWS konstatierten keine geringere PCSK9i-Wirksamkeit in Älteren (18, 94).

Die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht war in einigen RWS hingegen mit einer niedrigeren LDL-C-Reduktion verbunden (18, 88, 94, 104, 111, 112). Das Vorhandensein einer oralen LLT bedeutete dagegen oftmals eine höhere LDL-C-Reduktion (16, 20, 22, 75, 85-87, 90, 91, 93-97, 101, 107).

Der Anteil nebenwirkungsinduzierter Therapieabbrüche lag in den RWS meist bei weniger als 10% ( $\approx 5\%$ , 0-16%) (16-20, 22, 75-82, 84, 85, 87-99, 101, 102, 104-110, 113). In einigen RWS erfolgten zudem Subanalysen zur PCSK9i-Verträglichkeit nach verschiedenen Patientenmerkmalen. Konsistent zeigte sich, dass eher kein Unterschied zwischen beiden verfügbaren Präparaten zu bestehen scheint (76, 84, 89, 93, 102, 103). Indes nahmen sowohl weibliches Geschlecht als auch Statintoleranz als Prädiktoren einer schlechteren PCSK9i-Verträglichkeit eine bedeutendere Rolle ein (16-22, 75, 76, 87, 94). Der Einfluss des Lebensalters auf die PCSK9i-Verträglichkeit wurde lediglich in 3 RWS näher untersucht. Hierzu durchgeführte Regressionsanalysen zeigten jedoch keinen signifikanten Effekt auf das Auftreten von UEs bzw. Therapieabbrüche (18, 76, 102). In einer weiteren Veröffentlichung wurde ebenfalls der Einfluss des Lebensalters auf das Auftreten von UEs untersucht. Ein höheres Alter stellte hierbei keinen Prädiktor für das Auftreten von UEs unter PCSK9i-Therapie dar (114).

Modulierende Einflüsse von Geschlecht, Lebensalter und (Verträglichkeit von) oraler LLT auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von PCSK9i könnten also in der klinischen Anwendung eine Rolle spielen. Hinweisend auf diese Einflussfaktoren sind auch die Auswertungen von Meldeeinträgen in Pharmakovigilanzdatenbanken, in denen häufiger UAW von weiblichen und z.T. älteren PCSK9i-Anwendern gemeldet worden (114-116).

#### **3.4.2.2 Repräsentation älterer Patienten**

Nur bei einigen RWS wurde die Anzahl eingeschlossener älterer Patienten explizit angegeben (*Vicente-Valor*:  $\geq 65$ J,  $n=46$ ; *Saborowski*:  $\geq 65/70$ J,  $n=14/9$ ; *Gupta*:  $\geq 65/75$ J,  $n=74/22$ ; *Leitner*:  $\geq 65$ J,  $n=59$ ; *Barrios*:  $\geq 65/75$ J,  $n=54/10$ ; *Yokote*:  $\geq 65/75$ J,  $n=207/81$ ; *Ray*:  $\geq 65/75$ J,  $n=715/152$ ) (16, 83, 94, 98, 105, 107). Sowie in den Zulassungsstudien war damit allerdings der Anteil älterer Patienten auch in den RWS eher gering. Besonders gilt dies für Patienten jenseits des 70. und 75. Lebensjahr. Die Studien von *Ray* und *Yokote* schlossen zwar zumindest zahlenmäßig einen größeren Anteil an Patienten dieser Altersklassen ein, der Anteil an der Gesamtkohorte war mit 8% und 19% aber wieder vergleichsweise niedrig. Zudem erfolgten hier keine altersabhängigen Subanalysen (83, 107). Die Studie von *Davis* ( $n=61$ ) stellt zum jetzigen Zeitpunkt (Stand: 04/23) die einzige RWS dar, welche Verträglichkeit und Wirksamkeit von PCSK9i explizit in älteren Anwendern untersuchte. Das „Einschlussalter“ wurde bei  $\geq 65$  Jahren definiert, wobei es keine

jüngere Vergleichsgruppe gab (19). Die LDL-C-senkende Potenz der PCSK9i war bei *Davis* auf einem ähnlich hohen Niveau wie in den Zulassungsstudien (9, 19, 68, 70). Die Rate an nebenwirkungsinduzierten Therapieabbrüchen lag mit 16% wiederum deutlich höher und war damit auch im Vergleich zu den anderen untersuchten RWS am höchsten (16-20, 22, 68, 70, 75-82, 84, 85, 87-99, 101, 102, 104-110).

#### **4. Ziel der Arbeit und Hypothesen**

In der klinischen Praxis gestaltet sich die Etablierung einer effektiven LLT bei Älteren herausfordernd. Teils vorbestehende Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie auch das Interaktionspotential im Rahmen von Polypharmazie rufen nicht selten Therapielimitierungen oder Sicherheitsbedenken hervor (3, 6). Mit PCSK9i als neuere Wirkstoffklasse ergibt sich daher eine vielversprechende Behandlungsoption. Vor allem ältere Patienten, die trotz Statintoleranz oder auch Polypharmazie eine intensivierete LLT benötigen, könnten durch das Fehlen relevanter Arzneimittelwechselwirkungen und vermeintlich günstigem Nebenwirkungsprofil der PCSK9i leitliniengerecht versorgt werden (3). Die bisherige Datenlage zeichnet aber ein eher heterogenes Bild. Während in den Zulassungs-/Endpunktstudien zwar eine gleiche Wirksamkeit, bei höherer Nebenwirkungsrate und damit womöglich schlechterer Verträglichkeit beschrieben wurde (11, 12, 14). Zeigen einige RWS eine möglicherweise schlechtere PCSK9i-Wirksamkeit bei älteren Anwendern (86, 88). Hinweise ergeben sich auch auf eine reduzierte PCSK9i-Verträglichkeit bei Älteren im klinischen Alltag (19). Weiterhin wurden weder in den Studienprogrammen der Hersteller noch in den RWS altersassoziierte Phänomene wie Multimorbidität und Polypharmazie gewürdigt, sodass unklar bleibt, ob diese Aspekte tatsächlich keine Prädiktoren geringer PCSK9i-Verträglichkeit darstellen (3, 4, 12, 14, 68, 70).

Die vorliegende Arbeit adressiert damit folgende Fragestellungen:

1) Zeigt sich in der klinischen Anwendung eine vergleichbare PCSK9i-Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Anwendern, d.h.: Ist die Lipidsenkung (Zielparameter: relative LDL-C-Reduktion) vergleichbar? Sind Alirocumab und Evolocumab gleichwertige Therapieoptionen? Verbessert eine begleitende Statin-Therapie den Therapieerfolg? Erleiden ältere Patienten häufiger CVEs unter PCSK9i-Therapie?

2) Zeigt sich in der klinischen Anwendung eine vergleichbare PCSK9i-Verträglichkeit zwischen älteren und jüngeren Anwendern, d.h.: Bestehen Unterschiede in der Rate an Nebenwirkungen, die einen Therapieabbruch bedingen? Sind Statintoleranz und weibliches Geschlecht unabhängig vom Alter Prädiktoren einer PCSK9i-Unverträglichkeit? Nehmen Multimorbidität und polypharmazeutische Versorgung Einfluss auf die Verträglichkeit bei älteren und jüngeren PCSK9i-Anwendern?

Unter Berücksichtigung der bisherigen Literatur bzw. Datenlage ergeben sich folgende Hypothesen:

1) Die PCSK9i Wirksamkeit bei älteren Anwendern ist vergleichbar zu der bei Jüngeren, wobei die Effektivität der Lipidsenkung (Zielparameter relative LDL-C-Reduktion) relevant durch eine orale Begleitmedikation mit Statinen beeinflusst wird. Evolocumab und Alirocumab sind dabei gleichwertige Therapieoptionen.

2) Ältere Patienten vertragen PCSK9i schlechter als jüngere Patienten. Weibliches Geschlecht und Statinintoleranz nehmen unabhängig vom Alter Einfluss auf die PCSK9i-Verträglichkeit. Polypharmazie und Multimorbidität sind Prädiktoren für eine Unverträglichkeit gegenüber PCSK9i.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen zu einer besseren Nutzen-Risiko-Einschätzung bei der Wahl der Therapie für ein ggf. nicht in erwünschtem Umfang profitierendes Patientenkollektiv beitragen. Diese Arbeit hat auch das Ziel Prädiktoren für das Auftreten von geringerer Verträglichkeit und schlechterer Wirksamkeit von PCSK9i bei älteren Anwendern zu evaluieren. Die Berücksichtigung dieser Faktoren könnte für das Erkennen möglicher Risikopatienten von Vorteil sein und in zukünftigen Behandlungsszenarien gewürdigt werden.

## **5. Material und Methoden**

### **5.1 Studiendesign und Datengrundlage**

Um die genannten Fragestellungen zu beantworten, wurde ein retrospektives Studiendesign gewählt. Eine Zustimmung durch die Ethikkommission der Charité dazu liegt vor (Titel der Studie: *„Einflussfaktoren auf Verträglichkeit und Wirksamkeit von monoklonalen PCSK9-Antikörpern in der klinischen Praxis - eine retrospektive Subgruppenanalyse“*, EA4/043/23). Datengrundlage dieser Arbeit sind die Behandlungsunterlagen, die im Rahmen der Patientenversorgung in der Lipidambulanz der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum (CVK) erhoben worden. In dieser Abteilung werden vorrangig Patienten mit Fettstoffwechselstörungen betreut, die von Haus- und Fachärzten überwiesen werden. Die Extraktion der Behandlungsdaten sowie Baseline-Charakteristika der Patienten erfolgte retrospektiv aus der Patientendokumentation. Bei der Datenerhebung und -auswertung wurden patientenweise jeweils die ersten 2 Jahre nach Therapiebeginn in der Ambulanz berücksichtigt.

### **5.2 Probandenkollektiv**

Es wurden Patienten, die zwischen 17. Juli 2015 und 31. Dezember 2020 in der Lipidambulanz eine Therapie mit Evolocumab und/oder Alirocumab begonnen hatten, berücksichtigt und nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (s.u.) in die Analysen

eingeschlossen. Die Auswahl des PCSK9i-Präparats erlag dem Ermessen des verordnenden Arztes. Zu Therapiebeginn erhielten die Patienten eine entsprechende Anleitung zur sachgemäßen Applikation und Lagerung, wobei die ersten beiden Injektionen meist unter Aufsicht in der Ambulanz erfolgten. Während der Behandlung konnten die Ärzte sowohl das PCSK9i-Präparat als auch die begleitende orale LLT anpassen. Die Nachsorge nach Therapieinitiierung umfasste i.d.R. viertel- bis halbjährliche Vorstellungen, wobei in Abhängigkeit von dem jeweiligen Patientenwunsch/Verträglichkeit/Therapiezielen die Intervalle auch entsprechend angepasst werden konnten.

### **5.2.1 Einschlusskriterien**

Für die Patienten musste eine Nachverfolgung (d.h. Betreuung durch die Lipidambulanz) über mind. 2 Jahre seit Therapiebeginn und für diese Periode eine regelmäßige sowie nachvollziehbare Therapiedokumentation vorhanden sein. Bei vorzeitigem Therapieabbruch jeglicher Ursache innerhalb der ersten 2 Therapiejahre, war die Nachverfolgung mind. bis zum Zeitpunkt des Abbruchs erforderlich. Gründe für vorzeitige Therapiebeendigungen oder -unterbrechungen sowie Änderungen im Therapieregime mussten nachvollziehbar dargestellt worden sein. Die interessierenden Baseline-Merkmale (s.u.) mussten den Krankenakten zu entnehmen sein. Zum Einschluss in die Wirksamkeitsanalyse war das Vorhandensein eines Laborprofils vor erstmaliger PCSK9i-Anwendung sowie mind. einer Verlaufsmessung unter PCSK9i-Therapie erforderlich. Es wurden Patienten mit einem Mindestalter von 21 Jahren eingeschlossen.

### **5.2.2. Ausschlusskriterien**

In dieser Arbeit bleiben Patienten unberücksichtigt, die parallel zur PCSK9i-Therapie an Studien zur Erprobung anderer Arzneimittel teilgenommen haben und dementsprechend teils verblindete Laborprofile und damit auch unbekannte Begleittherapien erhielten. Ausgeschlossen wurden auch Patienten, die eine PCSK9i-Therapie an einem anderen Zentrum begonnen und an der Lipidambulanz lediglich fortgesetzt hatten. Unberücksichtigt blieben ferner Patienten, bei denen die Patientendokumentation keine sichere Nachvollziehbarkeit des Therapieverlaufs erlaubte.

### **5.2.3 Zuordnung in Vergleichsgruppen**

Da in dieser Arbeit eine vergleichende Analyse nach dem Kriterium „Alter“, also „älterer“ gegenüber „jüngerem“ Patienten erfolgen sollte, war eine entsprechende Dichotomisierung und damit Festlegung einer unterteilenden Altersgrenze erforderlich. Wie bereits in den theoretischen Grundlagen beschrieben, herrscht aber Uneinigkeit um die Definition des „älteren Patienten“ (39, 41). In dieser Arbeit orientiert sich die Altersgrenze an dem

Konsenspapier der BAG, DGG und DGGG, in welchem ein Mindestalter von 70 Jahren genannt wird (43). Dabei sind auch weitere (alters- bzw. geriatrietypische) Merkmale entscheidend, welche jedoch erstmal keinen Einfluss auf die allgemeine Zuordnung zu einer Gruppe nahmen, sondern in den weiteren Analysen als potentielle Einflussfaktoren untersucht worden. Ausschlaggebend war dabei jeweils das Alter zu Therapiebeginn. Zusammenfassend wurden also Patienten <70 Jahre in die Gruppe „jünger“ und Patienten ≥70 Jahre in die Gruppe „älter“ eingeteilt, die Hauptanalysen sowie Hypothesenüberprüfung erfolgten für diese Art der Unterteilung. Um jedoch etwaige weitere Besonderheiten identifizieren zu können, erfolgte für einzelne deskriptive Darstellungen noch eine detailliertere Einteilung der Altersklassen.

### **5.3 Untersuchungsverfahren und Datenerhebung**

#### **5.3.1 Erhebung der Patientencharakteristika**

##### **5.3.1.1 Erfassung von Baseline-Merkmalen der Patienten**

Bei Erstvorstellung in der Ambulanz erhielten alle Patienten routinemäßig eine umfangreiche Anamnese und körperliche Untersuchung. Hierbei wurden Vorerkrankungen, aktuelle Medikation, Familienanamnese bezüglich CV-Erkrankungen/Dyslipidämien, vorherige CVEs, bisherige lipidsenkende Therapiestrategien (einschließlich potentielle Unverträglichkeiten gegenüber selbigen), Körpermaße sowie äußere Anzeichen auf Fettstoffwechselstörungen systematisch erfasst. Bei Erhebung der Baseline-Merkmale wurden dann stets die prätherapeutisch am aktuellsten verfügbaren Patientendaten aus der Krankenakte berücksichtigt.

##### **5.3.1.2 Definition und Erfassung von kardiovaskulären Erkrankungen**

Als manifeste CVD und damit Therapie im Sinne einer Sekundärprävention wurden die interventionell oder bildgebend-gesicherte KHK, pAVK, cAVK (stattgehabte Transitorische ischämische Attacke (TIA) und/oder ischämischer Schlaganfall), Stenosen der Karotisgefäße sowie atherosklerotisch bedingte Stenosen anderer peripherer Gefäße definiert. Zudem wurde erfasst, ob und wann bereits (Akut-)Ereignisse vor PCSK9i-Therapiebeginn aufgetreten waren. Neue CVEs oder neu diagnostizierte CVDs unter PCSK9i-Therapie (binnen der ersten 2 Therapiejahre) wurden durch sorgfältige Überprüfung der Verlaufseinträge sowie Dokumente wie z.B. Fremdbefunde in der Patientenakte registriert. Als CVE wurde das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls, TIA, MI, koronare Revaskularisation bei KHK-Progress (perkutane koronare Intervention (PCI)/perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA)/Stent/Bypass), Revaskularisation bei pAVK, Hospitalisierung bei iAP, Tod durch CVD oder interventionspflichtige Karotisstenose definiert. Beendete ein Patient binnen der ersten 2 Therapiejahre allerdings die PCSK9i-

Anwendung und erlitt danach ein Ereignis, so wurde dies nicht aufgeführt. Erfolgt zudem Interventionen, deren Indikation bereits vor PCSK9i-Therapieinitiierung gestellt wurden (z.B. elektive Stentanlage), wurde dies nicht als CVE unter PCSK9i bewertet. Ferner wurden folgende CV-Risikofaktoren aufgenommen: Body Mass Index (BMI), arterielle Hypertonie, Raucherstatus, CKD (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <60 ml/min) und DM.

#### **5.3.1.3 Definition und Erfassung von Statintoleranz**

Die Definition von Statintoleranz ist in der Literatur uneinheitlich und wird kontrovers diskutiert (15, 36). In dieser Arbeit wird aus pragmatischen Gründen Statintoleranz als das Vorliegen einer dokumentierten Unverträglichkeit, bedingt durch das Auftreten von Nebenwirkungen, mit wahrscheinlichem Zusammenhang zur Statinexposition definiert. Eine weitere Kategorisierung erfolgte in partielle und komplette Statintoleranz, wobei sich hierzu an der verwendeten Definition in den RWS von *Parhofer* und *Leitner* orientiert wurde (88, 104). Unter kompletter Statintoleranz wurde demnach die Unfähigkeit, wenigstens 2 Statine (eines in niedrigster täglicher Dosis und ein weiteres in beliebiger Dosis) zu tolerieren bzw. das Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine Statinbehandlung, verstanden. Partielle Statintoleranz hingegen umfasste die Unfähigkeit, eine zur Zielwerterreichung ausreichende Dosis zu tolerieren, sodass der Patient nur eine reduzierte Dosis einnehmen konnte (88, 104). Die Einteilung der Patienten als komplett oder partiell statintolerant erfolgte vor Beginn der PCSK9i-Therapie, ein unter Therapie möglicherweise veränderter Verträglichkeitsstatus blieb für diese Kategorisierung ungeachtet.

#### **5.3.1.4 Definition und Erfassung von Familiärer Hypercholesterinämie**

Einige Patienten hatten aufgrund von auffälligen anamnestischen und/oder klinischen Angaben eine molekulargenetische Diagnostik erhalten. Bei diesen Patienten war folglich bekannt, ob eine krankheitsverursachende Mutation in den interessierenden Genen (vornehmlich LDL-C-Rezeptor, PCSK9, ApoB) vorlag und sie wurden dementsprechend eingeordnet (27). Bei anderen Patienten war diese Diagnostik trotz teils auffälliger Klinik/Anamnese aber nicht erfolgt, sodass alle Patienten anhand klinischer Merkmale auf das Vorliegen einer wahrscheinlichen FH überprüft worden. Hierzu existieren verschiedenste Algorithmen. Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Studie und der damit verbundenen Limitierung, dass nur auf Daten (insb. zur Familienanamnese) zurückgegriffen werden konnte, die auch in den Patientenakten bereits dokumentiert waren, wurde ein vereinfachtes Screening-Verfahren angewandt (117). Als Patienten mit dem Merkmal „klinische FH“ wurden all jene definiert, die einen nativen LDL-C-Wert von wenigstens 190 mg/dl aufwiesen und zusätzlich eine positive Familienanamnese (d.h. Verwandte ersten Grades mit bekannter Hypercholesterinämie und/oder frühzeitiger KHK:

bei Frauen Erstdiagnose <60 und bei Männern <55 Jahren) oder Xanthome im körperlichen Untersuchungsbefund dokumentiert hatten (117).

### 5.3.1.5 Definition und Erfassung von Polypharmazie und Multimorbidität

Polypharmazie wurde als binäres Merkmal erfasst. Nahm ein Patient täglich wenigstens 5 verschiedene Medikamente ein, so galt er als polypharmazeutisch versorgt (47). Da Polypharmazie als Baseline-Charakteristikum definiert wurde, zählte der PCSK9i in dieser rein quantitativen Erfassung nicht mit. Grundlage war der vor PCSK9i-Therapiebeginn aktuellste verfügbare Medikamentenplan. Multimorbidität wurde durch 2 verschiedene Parameter erfasst. Zum einen als rein binäres Kriterium quantitativ (orientiert an der Definition der AWMF) (46). Zum anderen wurde Multimorbidität durch den sog. Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) qualitativ erfasst (siehe Tab. 3) (118, 119).

Diagnose	Erklärung	Punkt-wert
stattgehabter MI	–	1
chronische Herzinsuffizienz	–	1
pAVK	–	1
cAVK	stattgehabter Schlaganfall jeder Ätiologie (auch hämorrhagisch) oder TIA ohne schwere Residuen	1
Demenz	oder sonstiges chronisches kognitives Defizit	1
chronische pulmonale Erkrankung	COPD/Asthma/chronische Bronchitis	1
rheumatische Erkrankung	–	1
gastroduodenale Ulkuskrankheit	–	1
leichte Lebererkrankung	Steatosis hepatis, chronische Hepatitis B/C ohne relevante hepatische Funktionseinschränkung	1
schwere Lebererkrankung	Leberzirrhose mit relevanter Funktionseinschränkung und/oder Folgeschäden (z.B. portale Hypertension)	3
DMT1/2 mit Medikationsbedarf	ohne Endorganschaden, orale Antidiabetika und/oder Insulin, exklusive nur diätisch eingestellter DMT2	1
DMT1/2 mit Endorganschaden	diabetische Neuro-/Nephro-/Retino-/Neuropathie	2
Hemiplegie	oder alltagsrelevante Hemiparese	2
moderate/schwere CKD	Dialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3mg/dl	2
solide maligne Tumorerkrankung	ohne Metastasennachweis, exklusive Erstdiagnose >5Jahre	2
solide Tumorerkrankung	mit Metastasierung	6
leukämische Erkrankung	einschließlich sonstige myelodysplastische/-proliferative Erkrankungen	2
Lymphom	exklusive Zustand nach kurativer Versorgung >10Jahre	2
erworbenes Immun-Defizienz-Syndrom (AIDS)	exklusive positive Serologie für Humanes Immundefizienz Virus (HIV) ohne Manifestation AIDS-definierender Erkrankungen	6

**Tab. 3: Erhebung und Berechnung des Charlson-Index,** Krankheitsentitäten und deren Wichtung, die Berechnung erfolgt durch Summenbildung der Punktwerte bei Vorliegen der jeweiligen Diagnosen [modifiziert nach *Quan* (119) und *Charlson* (118)].

Die Erhebung des CCI soll den Umstand würdigen, dass durch das bloße Aufzählen von Diagnosen nicht unbedingt auch auf die Schwere der individuellen Belastung und conse-

kutive Vulnerabilität eines Patienten geschlossen werden kann. Der CCI wurde ursprünglich 1987 zur Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität entwickelt. Seither wurde dieser Score für etliche Erkrankungsbilder validiert und es existieren zahlreiche Modifikationen des ursprünglichen Index (119). Da Ko- bzw. Multimorbidität jedoch nicht allein das Überleben vorhersagen, sondern bspw. auch den funktionellen Status oder die Lebensqualität beeinflussen, gilt der CCI in der Forschung oft als Goldstandard zur Bewertung von Komorbiditäten (118). Für diese Arbeit wurde eine modifizierte Variante des Original-CCI verwendet, 19 Diagnosen gehen mit unterschiedlicher Wichtung in die Erfassung ein. Die Literatur bietet noch zahlreiche weitere Subvarianten des CCI mit unterschiedlichen Vorschlägen zum Berechnungsalgorithmus an (118, 119). In dieser Arbeit wird die Score-Summe nicht durch Kumulierung von „doppelten“ Diagnosen gebildet, d.h. bei Vorliegen von DM mit einem Endorganschaden wurde der Punktwert 2 vergeben (es erfolgt also keine Aufsummierung auf 3, obwohl formal womöglich auch das Kriterium eines medikamentös versorgten DM erfüllt wäre). Das gleiche Prinzip galt für die Tumorerkrankungen mit oder ohne Metastasennachweis, sofern sich der Primarius nicht unterschied. Da auch der CCI als Baseline-Charakteristikum bestimmt wurde, erfasste er nur Diagnosen, die bereits vor Beginn der PCSK9i-Therapie bekannt und dokumentiert waren.

### **5.3.2 Erhebung der Laborparameter**

#### **5.3.2.1 Zeitpunkte der Blutentnahmen**

Da es sich um eine retrospektive Auswertung handelt, sind die Zeitpunkte der erhobenen (weil zu diesen Zeitpunkten verfügbaren) Labordaten entsprechend des routinemäßigen Vorgehens in der Lipidambulanz gewählt. Vor erstmaliger PCSK9i-Applikation erfolgte die erste Blutabnahme (=T0), dieses wurde als sog. Baseline-Labor definiert. Die jeweiligen Änderungen der Lipid- und anderen Laborparameter beziehen sich auf diese Ausgangswerte. Die erste Verlaufskontrolle erfolgte etwa 4 Wochen (=T1) nach erstmaliger Injektion und zeigt damit die Veränderung nach zweimaliger PCSK9i-Anwendung an. Weitere Labordaten wurden für die Zeitpunkte nach etwa 1 (=T2) und etwa 2 (=T3) Jahren Therapie erhoben. Während Baseline- und Verlaufslabor nach 4 Wochen i.d.R. in der Ambulanz (als Nüchtern-Blutentnahme) abgenommen worden, erfolgten die Blutabnahmen nach 1 und 2 Jahren oft auch außerhalb (z.B. beim Hausarzt), sodass hierbei z.T. nur ein eingeschränktes Laborprofil verfügbar war. Aus diesem Grund wurden bestimmte Laborwerte nur für die erste Verlaufskontrolle angegeben.

#### **5.3.2.2 Erhobene Werte und Referenzwerte**

Folgende Parameter wurden (sofern verfügbar) für alle 4 Messungen erhoben: Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase

(AST), GFR, Kreatinin, CK, Gesamtcholesterin (TC), LDL-C, HDL-C und TG. In der Lipidambulanz wurden i.d.R. zudem vor Therapiebeginn und nach 4 Wochen folgende weitere Parameter bestimmt: Lp(a), ApoB, Alkalische Phosphatase (AP) und Glykiertes Hämoglobin (HbA1C). Die letztgenannten Messwerte waren in den Folgekontrollen kein Teil des routinemäßigen Laborpanels, sodass diese Parameter nur in Einzelfällen zu den Zeitpunkten 1 und 2 Jahren verfügbar waren. Es wurde daher auf die Erfassung dieser (zu den Zeitpunkten 1 und 2 Jahren) verzichtet.

Die verwendeten Referenzbereiche und Standardeinheiten sind jene vom zuständigen Labor (Labor Berlin). Extern bestimmte Laborergebnisse waren z.T. in anderen Einheiten angegeben, es erfolgte dann eine entsprechende Umrechnung in die verwendete Standardeinheit (mmol/l zu mg/dl, für Enzymaktivität  $\mu\text{kat/l}$  zu in U/l usw.).

### **5.3.2.3 Umgang mit fehlenden Werten**

Patienten mit nicht-verfügbaren Baseline-Labor wurden von der Wirksamkeitsanalyse (Lipidsenkung) im Sinne eines listenweisen Fallausschlusses komplett ausgeschlossen. Berücksichtigt wurden in selbiger Analyse ferner nur jene Patienten mit mind. einem Verlaufslabor. Die jeweilige Anzahl verfügbarer Laborwerte für den Zielparameter LDL-C wurde für sämtliche Berechnungen angegeben, in nachfolgenden Berechnungen wurden fehlende Werte dann ausgeschlossen. Bei Fehlen eines einzelnen Laborwertes wurden ebenso keine Differenzen gebildet und es erfolgte dann ein paarweiser Fallausschluss. Für Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrachen, wurden nach Abbruch keine weiteren Verlaufslabordaten erhoben. Dementsprechend gingen auch diese Werte nicht in die Berechnungen ein.

### **5.3.3 Erhebung des Therapieverlaufs**

#### **5.3.3.1 Erfassung von Therapieadhärenz und Einnahmeverhalten**

Die Therapietreue wurde jeweils separat für das 1. und 2. Therapiejahr erfasst.

Als regelmäßige Einnahme wurde gemäß der in der Literatur gängigen Begriffsdefinition von Adhärenz eine zu  $\geq 80\%$  regelkonforme PCSK9i-Applikation festgelegt (120). Unter der Annahme, dass pro Jahr etwa 24 Injektionen erfolgen müssten, galt ein Patient als non-adhärenz, wenn er entweder kumulativ mind. ca. 5 Applikationen ausließ und/oder die Injektions-Intervalle  $>20\%$  der Zeit nicht denen der Therapieanweisungen gemäß Fachinformation entsprachen (64, 65). Ausgewertet wurden hierzu die Verlaufseinträge sowie Intervalle der Rezepteinholung.

### **5.3.3.2 Erfassung und Bewertung der Verträglichkeit**

Zielparameter der PCSK9i-(Un)Verträglichkeit war der nebenwirkungsinduzierte Therapieabbruch. Die Art der Nebenwirkungen wurden hierzu in „subjektiv“ (patientenberichtete UEs) und „laborchemisch“ (abnorme Biomarker) unterteilt.

Zur Detektion von Laboranomalien unter PCSK9i wurden die erhobenen Verlaufsmessungen auf Anstiege der Leber- und Muskelenzyme untersucht. Ebenfalls erfasst wurde wie auch in den Endpunktstudien das Neuauftreten (d.h. erstmalige Dokumentation in der Patientenakte) eines DMs unter PCSK9i-Therapie (68, 70).

Die Erfassung von UEs, die Patienten auf die Anwendung von PCSK9i zurückführten bzw. im Zusammenhang mit der Einnahme berichteten, erfolgte anhand der Visiteneinträge sowie Fragebögen zu potentiellen Nebenwirkungen. Der Fragebogeneinsatz erfolgt in der Lipidambulanz routinemäßig, um potentielle Unverträglichkeiten oder Einnahmeschwierigkeiten strukturiert erfassen und dokumentieren zu können. Nach den ersten PCSK9i-Applikationen erhielten i.d.R. alle Patienten einen Bogen (i.d.R. erfolgte die Abfrage gemeinsam mit dem Arzt/medizinischer Fachkraft). Im späteren Therapieverlauf wurde der Fragebogen zur Reevaluation der Verträglichkeit eingesetzt. Bei Patienten, die Veränderung in der Verträglichkeit oder Einnahmeschwierigkeiten bzw. persistierende oder neue Nebenwirkungen berichteten sowie das Präparat wechselten bzw. die Therapie nach Abbruch erneut begannen, konnten UEs auf diese Weise einheitlicher erfasst werden. Bei gleichbleibender Verträglichkeit im Therapieverlauf wurde dies dann teilweise nur noch als Verlaufseintrag in der Krankenakte vermerkt. Folgende UEs wurden erfragt: Schnupfen, Husten, Halsschmerzen, Grippe, Fieber, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen, Schwindel, allergische Reaktion, Hautjucken, Gewichtszunahme, Hitzewallungen/Schwitzen, Müdigkeit, innere Unruhe/Nervosität, Reaktion an der Einstichstelle und Luftnot.

Für die Auswertungen wurden alle für die ersten 2 Therapiejahre verfügbaren Fragebögen und Verlaufsdocumentationen (einschließlich Meldeformulare an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zur Arzneimittelsicherheit, Patientenberichte etc.) einbezogen.

### **5.3.3.3 Definition und Umgang mit Therapieabbruch**

Beendete ein Patient die PCSK9i-Therapie innerhalb der in dieser Arbeit beobachteten ersten 2 Therapiejahre, so galt der Zeitpunkt der letzten nachvollziehbaren Injektion als Abbruchdatum. Kurzzeitige Unterbrechungen/Pausierungen jeglicher Ätiologie wurden hingegen, sofern zutreffend (siehe Kapitel 5.3.3.1), als unregelmäßige Einnahme klassifiziert. Dabei musste der Abbruchgrund der Dokumentation verständlich zu entnehmen sein. Folgte nach initialem Therapieabbruch binnen der ersten beiden Therapiejahre eine

Reexposition mit PCSK9i, wurde dies ebenfalls erfasst. Behandlungsabbrüche am Ende der Beobachtungsperiode wurden folglich nicht auf Reexposition überprüft. Zudem wurde angegeben, ob die (sofern erfolgte) erneute Therapieinitiation toleriert wurde. Alle Angaben beziehen sich auf den „Indexfall“, d.h. Nebenwirkungen, CVEs, Adhärenz, Labor-daten usw. wurden nur für die jeweils erste PCSK9i-Exposition aufgeführt.

#### **5.3.3.4 Definition und Umgang mit Änderung der Medikation**

Gründe für Änderungen des PCSK9i-Dosierungsschemas/-Präparates wurden erfasst, wobei in der Wirksamkeitsanalyse inkonstante PCSK9i-Therapien separat aufgeführt worden. Veränderungen der oralen lipidsenkenden Begleitmedikation wurden ebenfalls erfasst. Für die jeweiligen Blutabnahmen wurde angegeben, welche Therapie zu diesem Zeitpunkt bestand und dementsprechend unter welchem medikamentösen Einfluss die Ergebnisse zu Stande kamen. Die Intensität der Statintherapie wurde hierzu in hoch (Atorvastatin 40–80mg/Tag, Rosuvastatin 20–40mg/Tag), moderat (Atorvastatin 10–20mg/Tag, Rosuvastatin 5–10mg/Tag, Simvastatin 20–80mg/Tag, Pravastatin 40mg/Tag, Fluvastatin 80mg/Tag) und niedrig (Simvastatin 10mg/Tag, Pravastatin 10–20mg/Tag, Fluvastatin 20–40mg/Tag) und jeweils nicht unter hohe und moderat fallende Dosierungen) eingeteilt (121). Im Falle besonderer Dosierungsschemata (z.B. Einnahme von Atrovastatin 20mg alle 2 Tage), wurde die Höhe der Dosis auf einen Tag standardisiert und dann in die entsprechende Kategorie eingeordnet.

#### **5.4 Datenmanagement und Statistik**

Die Datenerfassung sowie statistische Auswertung erfolgte mit dem Bearbeitungssystem Statistical Package for Social Sciences® (IBM SPSS®) Version 27 für Mac OS. Die Daten wurden aus der Patientendokumentation der Lipidambulanz extrahiert und bei der Übertragung in die digitale Datenbank pseudonymisiert. Hierzu wurden die Patienten mit fortlaufenden Nummern versehen. Bereits während der Dateneingabe erfolgte eine Prüfung auf inhaltliche Plausibilität und Vollständigkeit der erhobenen Daten. Vor Ausführung nachfolgender Berechnungen und Analysen wurde zudem eine weitere Kontrolle des Datensatzes durchgeführt, indem durch Überprüfung von Extremwerten/Ausreißern, potentielle Eingabefehler erkannt und korrigiert werden konnten. Zur Erstellung der Tabellen wurden Microsoft Word® bzw. Microsoft Excel® verwendet. Die graphische Darstellung der Abbildungen und Diagramme erfolgte mit Hilfe des Programms Microsoft Excel®. Für den deskriptiven statistischen Teil dieser Arbeit wurden entweder Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) oder Mediane mit Interquartilsabständen (IQR) berechnet. Die Auswahl der Darstellung richtete sich nach der Verteilung der entsprechenden Variablen, wobei normalverteilte Daten i.d.R. als Mittelwert und nicht-normalverteilte Daten

i.d.R. als Median berichtet worden. Die Prüfung der einzelnen Variablen auf Normalverteilung erfolgte per Shapiro-Wilk-Test. Kategoriale Variablen wurden mittels Häufigkeiten und Prozenten angegeben, Vergleiche erfolgten hierbei per Chi-Quadrat-Test bzw. Exakter Test nach Fisher. Für univariate Gruppenvergleiche zweier unabhängiger Stichproben wurde der Mann-Whitney-Test genutzt (da nur Vergleiche nicht-normalverteilter Daten). Ein p-Wert  $<5\%$  wurde als signifikant bewertet und führte zum Ablehnen der Nullhypothese. Für Subgruppenvergleiche erfolgte zur Vermeidung von Alphafehler-Kumulierung durch multiples Testen keine Berechnung von p-Werten (122). Diese Ergebnisse wurden daher rein deskriptiv berichtet und bewertet. Die Beantwortung der Fragestellungen stützt sich vornehmlich auf Regressionsanalysen. Um hypothesenfundiert den Einfluss von Risikofaktoren auf eine PCSK9i-Unverträglichkeit zu untersuchen, wurden diese als unabhängige Variablen in eine binär logistische Regression aufgenommen. Zur Untersuchung des Einflusses von Alter, PCSK9i-Präparat und oraler Begleit-LLT auf die PCSK9i-Effektivität erfolgte eine multiple lineare Regressionsanalyse. Da in den Altersgruppen Baseline-Unterschiede in der Verteilung von Drittvariablen existierten, die in der Literatur z.T. als Prädiktoren für ein schlechteres Therapieansprechen diskutiert werden, wurden diese Variablen im Modell als mögliche Confounder berücksichtigt. Durch dieses multivariate Vorgehen erfolgte auch eine Adjustierung für Inhomogenitäten der Gruppen. Eine nähere Erklärung zum konkreten Vorgehen bei der Auswahl und Interpretation der Analysen befindet sich im jeweiligen Themenabschnitt.

## 6. Ergebnisse

### 6.1 Das Patientenkollektiv

#### 6.1.1 Patientenselektion und eingeschlossene Patienten

In Abb. 3 ist der Prozess der Patientenauswahl skizziert. Nachfolgend werden als „ältere Gruppe“ die  $\geq 70$ -Jährigen und als „jüngere Gruppe“ die  $< 70$ -Jährigen bezeichnet.

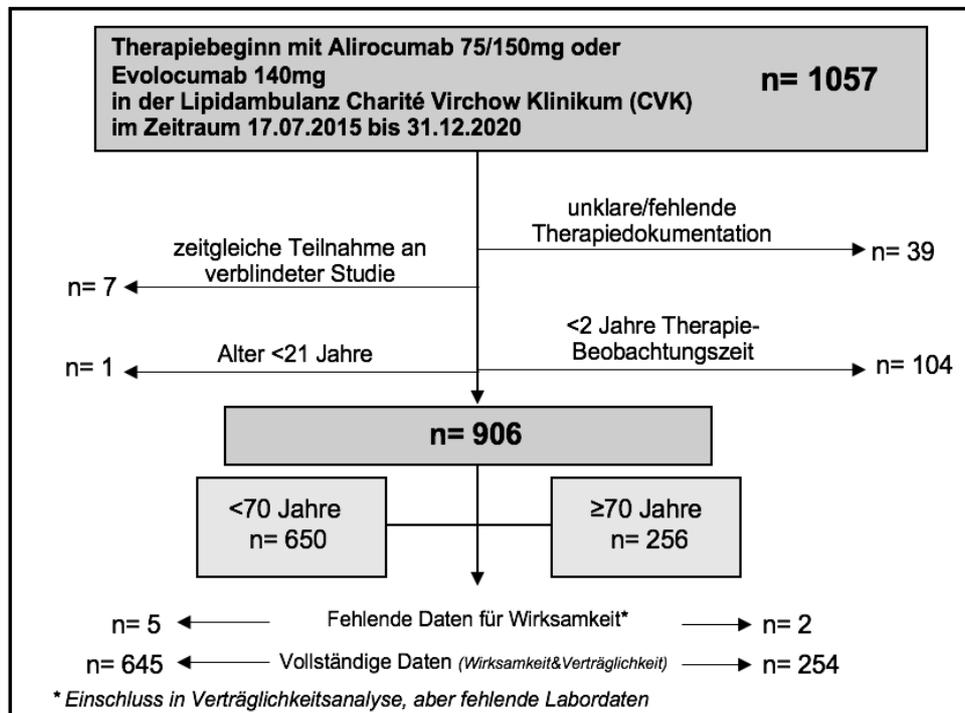


Abb. 3: Patientenauswahl, Auswahl und Anzahl eingeschlossener Patienten im Überblick.

#### 6.1.2 Baseline-Charakteristika

##### 6.1.2.1 Demographische Daten

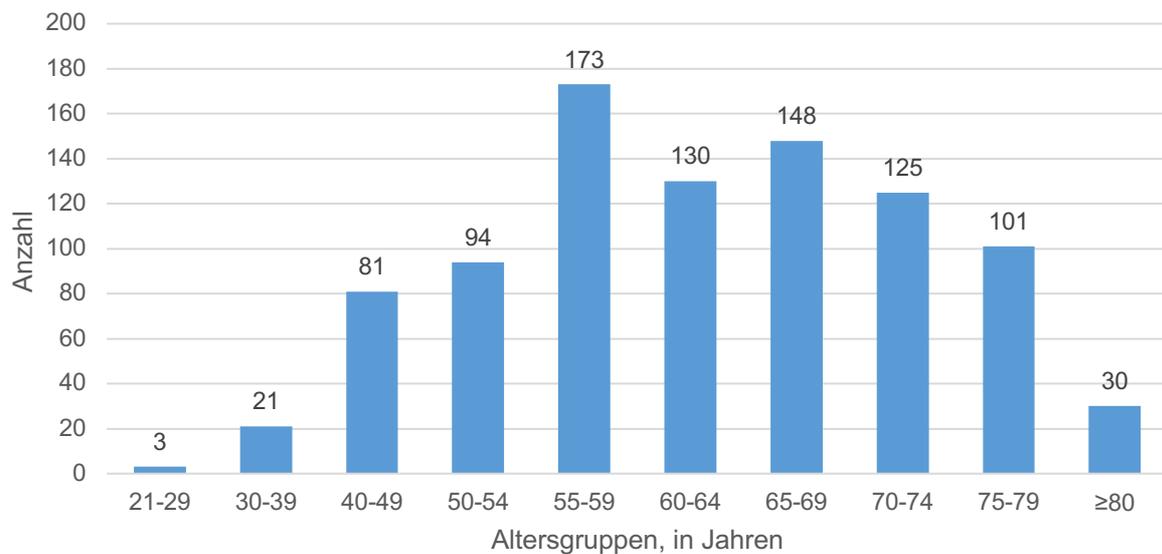
Der Anteil weiblicher Patienten war in der älteren Gruppe größer, wobei in beiden Vergleichsgruppen Frauen je ein etwas höheres medianes Alter aufgewiesen hatten ( $< 70$ J: ♂ – 57J vs. ♀ – 59J,  $\geq 70$ J: ♂ – 74J vs. ♀ – 75J).

	Gesamt	<70 Jahre	$\geq 70$ Jahre	p-Wert
<b>Anzahl, n</b>	906	650	256	
<b>Alter, Jahre</b>				
Median (IQR)	62 (55-71)	58 (53-64)	75 (72-77)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
<b>Geschlecht, n (%)</b>				
männlich	532 (58,7)	400 (61,5)	132 (51,6)	<b>0,006<sup>a</sup></b>
weiblich	374 (41,3)	250 (38,5)	124 (48,4)	
<b>Ethnie, n (%)</b>				
kaukasisch	868 (95,8)	616 (94,8)	252 (98,4)	0,147 <sup>a</sup>
arabisch	29 (3,2)	25 (3,8)	4 (1,6)	
asiatisch	6 (0,7)	6 (0,9)	0	
andere	3 (0,3)	3 (0,5)	0	

<sup>a</sup>Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U-Tests

Tab. 4: Demographische Merkmale der Studienpopulation

Eine detailliertere Darstellung der zahlenmäßigen Zusammensetzung der jeweiligen Altersklassen findet sich in Abb. 4.



**Abb. 4: Verteilung der Altersgruppen, Patientenanzahl je Altersgruppe.**

#### 6.1.1.2 Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Die Ausprägung von CV-Risikofaktoren sowie die Häufigkeit und Art von CVDs in den Gruppen ist in Tab. 5 dargestellt.

In beiden Gruppen erhielt die Mehrheit aller Patienten eine PCSK9i-Therapie bei bestehender CVD, wobei dieser Anteil in der älteren Kohorte um fast 10% größer war. Dieser Unterschied hinsichtlich vorhandener CVD und damit auch Indikationsstellung (Sekundär- vs. Primärprävention) zeigte sich statistisch signifikant. Insgesamt war auch der Anteil jener Patienten mit einer generalisierten Arteriosklerose (im Sinne vom gleichzeitigen Vorliegen mehrerer CVDs) in der älteren Gruppe mit 37,5% (96 Patienten) vergleichsweise größer als in der jüngeren Gruppe mit 23,1% (150 Patienten) ( $p < 0,001$ ). Sowohl die arterielle Hypertonie als auch CKD waren in der älteren Gruppe prävalenter, für Adipositas sowie aktiven Nikotinabusus traf dies auf die jüngere Gruppe zu. Lediglich in Bezug auf das Vorliegen eines DMT1/2 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Kongruent zu dem oben beschriebenen Unterschied in der Indikationsstellung zeigte sich der Anteil jener Patienten mit nach klinischen Kriterien oder molekulargenetisch gesicherter FH in der jüngeren Kohorte größer, signifikant war dies jedoch nur für Patienten mit heterozygoter FH.

	Gesamt	<70 Jahre	≥70 Jahre	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Anzahl, n</b>	906	650	256	
<b>manifeste CVD vorhanden? n (%)</b>				
ja (=Sekundärprävention)	777 (85,8)	540 (83,1)	237 (92,6)	<b>&lt;0,001</b>
nein (=Primärprävention)	129 (14,2)	110 (16,9)	19 (7,4)	
<b>Bestand ein Akut-CVE/ interventionspflichtige CVD? n (%)</b>				
ja	714 (78,8)	499 (76,8)	215 (84)	<b>0,017</b>
davon: ≤12 Monate vor Therapiebeginn?*	195 (27,3)	139 (27,9)	56 (26)	0,619
<b>CVD, n (%)</b>				
<b>pAVK</b>	148 (16,3)	97 (14,9)	51 (19,9)	0,067
<i>Interventionspflichtige pAVK</i>	97 (10,7)	66 (10,2)	31 (12,1)	0,391
<b>Karotisstenose</b>	172 (19)	101 (15,5)	71 (27,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>cAVK</b>	148 (16,3)	92 (14,2)	56 (21,9)	<b>0,005</b>
<i>ischämischer Schlaganfall</i>	111 (12,3)	71 (10,9)	40 (15,6)	0,052
<i>TIA</i>	52 (5,7)	27 (4,2)	25 (9,8)	<b>0,001</b>
<b>KHK</b>	633 (69,6)	441 (67,7)	192 (74,1)	0,06
<i>MI</i>	351 (38,6)	259 (39,8)	92 (35,5)	0,231
<i>Interventionspflichtige KHK</i>	580 (63,7)	406 (62,4)	174 (67,2)	0,183
<i>Stent</i>	516 (56,7)	360 (55,3)	156 (60,2)	0,192
<i>Bypass</i>	158 (17,4)	103 (15,8)	55 (21,2)	<b>0,044</b>
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)</b>				
<b>arterielle Hypertonie</b>	732 (80,8)	489 (75,2)	243 (94,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diabetes mellitus</b>				
Typ I	13 (1,4)	12 (1,8)	1 (0,4)	0,125 <sup>c</sup>
Typ II	191 (21,1)	133 (20,5)	58 (22,7)	0,466
<b>Raucher-Status</b>				
aktiv	154 (17)	139 (21,4)	15 (5,9)	<b>&lt;0,001</b>
ehemals	407 (44,9)	288 (44,3)	119 (46,5)	0,553
nie	345 (38,1)	223 (34,3)	122 (47,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>FH</b>				
heterozygot	109 (12)	97 (14,9)	12 (4,7)	<b>&lt;0,001</b>
homozygot	1 (0,1)	1 (0,2)	0	1 <sup>c</sup>
klinisch	198 (21,9)	151 (23,2)	47 (18,4)	0,11
<b>Niereninsuffizienz</b> GFR <60 ml/min	104 (11,5)	39 (6)	65 (25,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>metabolische Merkmale</b>				
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), Median (IQR)	27,3 (24,8-30,4)	27,7 (25-30,8)	26,6 (24,5-29,2)	<b>0,001</b>
<i>Adipositas, n (%)</i>	258 (28,5)	204 (31,4)	54 (21,1)	<b>0,002</b>
<i>Übergewicht, n (%)</i>	403 (44,5)	284 (43,7)	119 (46,5)	0,446
<i>Normalgewicht, n (%)</i>	239 (26,4)	157 (24,2)	82 (32)	<b>0,015</b>
<i>Untergewicht, n (%)</i>	6 (0,7)	5 (0,8)	1 (0,4)	1 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U-Tests, <sup>c</sup>Exakter Fisher-Test

\* %-Angaben bezogen auf Patienten mit Akut-CVE/interventionspflichtiger CVD vor PCSK9i

**Tab. 5: Kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren**

### 6.1.2.3 Altersspezifische Merkmale

#### 6.1.2.3.1 Charlson-Index, Multimorbidität und nicht-kardiovaskuläre Vorerkrankungen

In der Gruppe der  $\geq 70$ -Jährigen litten signifikant mehr Patienten an mind. 3 chronischen Erkrankungen und erfüllten damit das Merkmal der Multimorbidität als in der Vergleichsgruppe. Ein homogeneres Bild zeigen hingegen die Ergebnisse des CCI (siehe Tab. 6).

	Gesamt	<70 Jahre	$\geq 70$ Jahre	p-Wert <sup>a</sup>
Anzahl, n	906	650	256	
Multimorbidität, n (%)	795 (87,7)	547 (84,2)	248 (96,9)	<0,001
<b>CCI-Komorbidität, n (%)</b>				
MI	350 (38,6)	259 (39,8)	91 (35,5)	0,231
Herzinsuffizienz	66 (7,3)	44 (6,8)	22 (8,6)	0,341
pAVK	148 (16,3)	97 (14,9)	51 (19,9)	0,067
cAVK	149 (16,4)	93 (14,3)	56 (21,9)	<b>0,006</b>
pulmonale Erkrankung	159 (17,5)	105 (16,2)	54 (21,1)	0,078
rheumatische Erkrankung	52 (5,7)	35 (5,4)	17 (6,6)	0,464
Demenz/kognitives Defizit	2 (0,2)	2 (0,3)	0	1 <sup>c</sup>
Ulkrankheit	26 (2,6)	18 (2,8)	8 (3,1)	0,773
leichte Lebererkrankung	76 (8,4)	59 (9,1)	17 (6,6)	0,234
schwere Lebererkrankung	0	0	0	
DMT1/2 unter Medikation	123 (13,6)	87 (13,4)	36 (14,1)	0,789
DMT1/2 mit Endorganschaden	45 (5)	34 (5,2)	11 (4,3)	0,56
Hemiplegie	1 (0,1)	1 (0,2)	0	1 <sup>c</sup>
mäßige-schwere Niereninsuffizienz	1 (0,1)	1 (0,2)	0	1 <sup>c</sup>
Tumor, ohne Metastasen	18 (2)	12 (1,8)	6 (2,3)	0,629
Tumor, mit Metastasen	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0,283 <sup>c</sup>
Leukämie	4 (0,4)	3 (0,5)	1 (0,4)	1 <sup>c</sup>
Lymphom	4 (0,4)	2 (0,3)	2 (0,8)	0,318 <sup>c</sup>
AIDS	0	0	0	
<b>CCI-Score</b>				
Median (IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,088 <sup>b</sup>
Mittelwert* $\pm$ SD	1,44 $\pm$ 1,2	1,39 $\pm$ 1,2	1,55 $\pm$ 1,3	

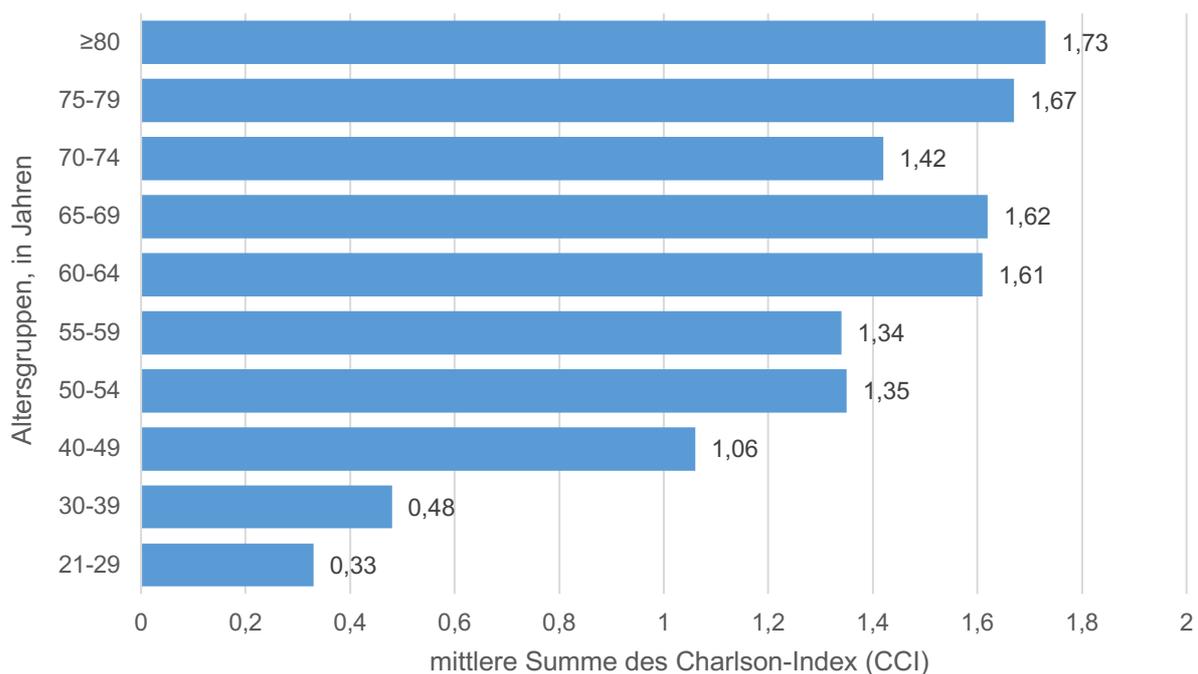
<sup>a</sup>Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U-Tests, <sup>c</sup>Exakter Fisher-Test

\*Darstellung als Mittelwert, da in der Darstellung als Median kein Unterschied erkennbar

**Tab. 6: Analyse der Charlson-Index-Komorbiditäten und deren Bewertung**, Wichtung und nähere Erläuterungen zu den einzelnen Komorbiditäten sind dem methodischen Teil zu entnehmen.

Letztendlich ergaben sich über die Gruppen bis auf die bekannte Abweichung bei der cAVK (s.o.) keine signifikanten Unterschiede. Die hier im Vergleich zur Darstellung der CVDs differente prozentuale Angabe cAVK-betroffener jüngerer Patienten begründet sich durch die Tatsache, dass ein <70-jähriger Patient einen hämorrhagischen Schlaganfall

erlitten hatte (als CVD wurden in den vorherigen Abschnitten jedoch nur jene Schlaganfälle mit einer ischämischen Ätiologie erfasst). Die mittlere CCI-Score-Summe bei den  $\geq 70$ -Jährigen war insgesamt etwas höher als bei den jüngeren Patienten, wobei sich im Median kein signifikanter Unterschied darstellte. Bei detaillierter Betrachtung der jeweiligen CCI-Ergebnisse über die Altersgruppen hinweg (Abb. 5) war dennoch erkennbar, dass insb. bei den  $\geq 75$ -Jährigen die höchsten Mittelwerte vorlagen. Auffallend war aber auch, dass sich die CCI-Werte ab einem Patientenalter von 60 Jahren zwar tendenziell zunehmend zeigten, in der Gruppe der 70- bis 74-Jährigen aber wiederum ein vergleichsweise niedriger mittlerer CCI-Score imponierte.



**Abb. 5: Charlson-Index-Ergebnisse über die Altersklassen**

Als weitere nicht CCI-relevante bzw. nicht CV-Erkrankungen wurden Schilddrüsenfunktionsstörungen, HIV (ohne AIDS-manifestierende Erkrankungen) und neuromuskuläre Erkrankungen erfasst. Schilddrüsenerkrankungen betrafen 28,9% der älteren und 16,3% der jüngeren Patienten, wobei die Hypothyreose mit 21,5% und 14% in beiden Gruppen führend war ( $p < 0,001$ ). Bei einem der älteren (0,4%) und 10 der jüngeren (1,5%) Patienten war eine HIV-Erkrankung bekannt ( $p = 0,196$ ). 3 (1,2%) ältere Patienten litten an einer neuromuskulären Erkrankung. In der jüngeren Vergleichsgruppe betraf dies 11 Patienten (1,7%). Insgesamt ergab sich aber bezüglich des Vorliegens einer solchen Krankheitsentität kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen ( $p = 0,768$ ).

### 6.1.2.3.2 Polypharmazie

Eine polypharmazeutische Versorgung erfuhren in der älteren Gruppe 201 Patienten (78,5%), in der jüngeren Vergleichsgruppe betraf dies 60,8% (395 Patienten) ( $p < 0,001$ ). In der Gruppe der 75- bis 79-Jährigen war der Anteil jener Patienten, die regelmäßig wenigstens 5 verschiedene Medikamente einnahmen, mit 80,2% am höchsten, während bei den unter 30-Jährigen kein einziger Patient von diesem Phänomen betroffen war. Im Altersbereich der 40- bis <50-Jährigen erfüllten jedoch bereits etwas mehr als die Hälfte (50,6%) aller PCSK9i-Anwender das Merkmal der Polypharmazie. Mit zunehmender Altersklasse, stieg damit auch der Anteil polypharmazeutisch versorgter Patienten tendenziell weiter an (30-39J: 38,1%, 50-54J: 56,4%, 55-59J: 60,7%, 60-64J: 66,9%, 65-69J: 68,2%, 70-74J: 77,6%,  $\geq 80$ J: 76,7%).

### 6.1.2.4 Prätherapeutische Labordaten

#### 6.1.2.4.1 Lipidstatus

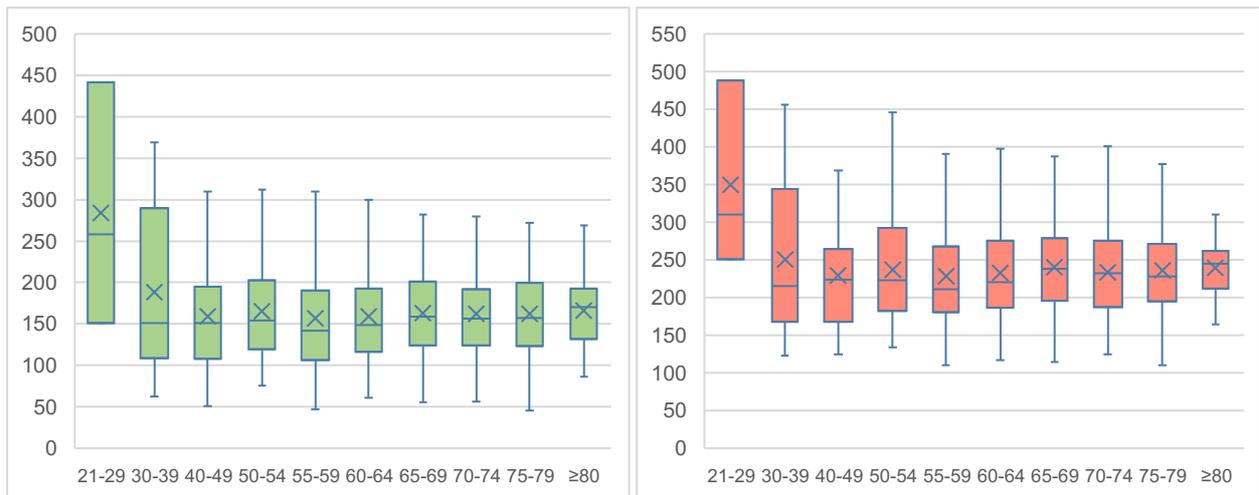
Insgesamt 899 Patienten gehen in die Wirksamkeitsanalyse ein (d.h. für sie gibt es ein Baseline- und mind. ein Verlaufslabor unter PCSK9i).

	Gesamt	<70 Jahre	$\geq 70$ Jahre	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Anzahl</b>	899	645	254	
<b>prätherapeutischer Lipidstatus, Median (IQR) (mg/dl)</b>				
<b>TC</b>	227 (186-275)	226 (184-276)	231 (194,8-270,5)	0,333
<b>LDL-C</b>	153 (119-196)	151 (116-198)	157 (124-195)	0,241
<b>HDL-C<sup>1</sup></b>	51 (42-62)	49 (41-60,8)	53 (45-66)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TG<sup>1</sup></b>	141 (98-203)	142 (97-209,5)	138 (102-185)	0,091
<b>Lp(a)<sup>2</sup> (nmol/l)</b>	43,6 (11,2-187,1)	44,3 (10,8-186,5)	39,2 (11,7-188,3)	0,764
<b>ApoB<sup>3</sup> (g/l)</b>	1,3 (1-1,5)	1,2 (1-1,5)	1,3 (1-1,5)	0,79

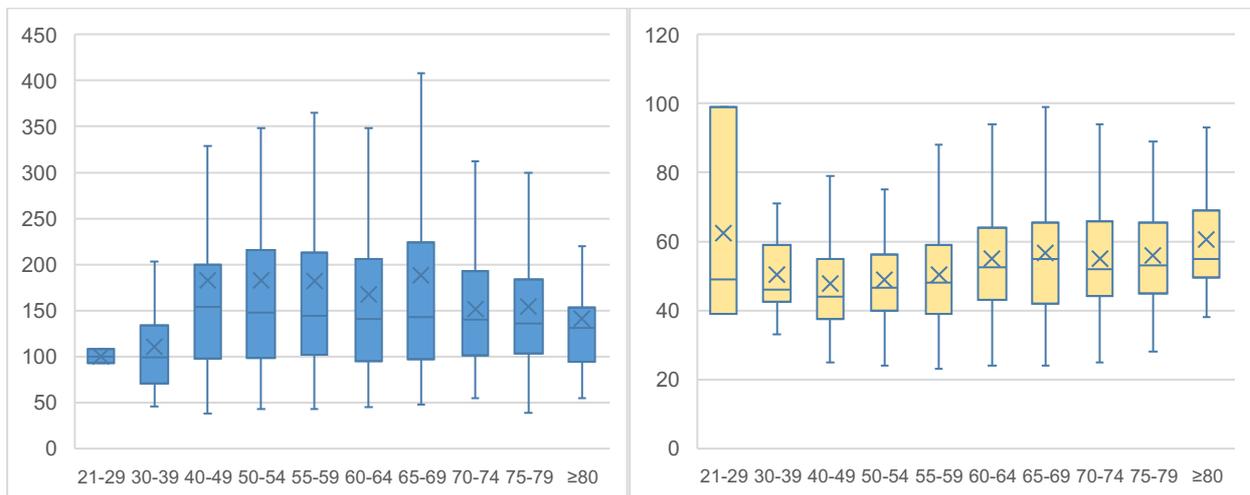
Daten verfügbar für: <sup>1</sup>n=898, <sup>2</sup>n=871, <sup>3</sup>n=797, <sup>a</sup>Mann-Whitney U-Tests

**Tab. 7: Parameter des Lipidstoffwechsels vor Therapiebeginn**, Angaben zur Anzahl der jeweils verfügbaren Werte für die einzelnen Parameter sind als Fußnote angegeben.

Über die Gruppen ergab sich bis auf den HDL-C-Ausgangswert kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die zu untersuchenden Lipidparameter. Abb. 6.1-6.4 zeigen die Verteilung der LDL-C-, TC-, HDL-C- und TG-Werte vor PCSK9i-Therapiebeginn. Bei Betrachtung dieser Parameter über die verschiedenen Alterssubgruppen, fielen insb. bei den <40-jährigen Patienten hohe LDL-C- und TC-Werte auf. Zudem wiesen die TG-Werte v.a. bei den  $\geq 40$ - bis <70-Jährigen relativ große Streuungen auf. Hinweisend auf einen gewissen Anteil von Patienten, die neben einer Hypercholesterinämie unter einer Hypertriglyceridämie im Sinne einer kombinierten Hyperlipidämie litten.



**Abb. 6.1 (links), 6.2 (rechts): prätherapeutisches LDL-C (grün, links) und TC (rot, rechts), auf der x-Achse Altersgruppen in Jahren, auf der y-Achse Konzentration in mg/dl (zur besseren Anschaulichkeit der Grafik keine Darstellung von Ausreißern).**



**Abb. 6.3 (links), 6.4 (rechts): prätherapeutisches TG (blau, links) und HDL-C (gelb, rechts), auf der x-Achse Altersgruppen in Jahren, auf der y-Achse Konzentration in mg/dl (zur besseren Anschaulichkeit der Grafik keine Darstellung von Ausreißern).**

#### 6.1.2.4.2 Nicht-Lipidparameter

Signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen in Bezug auf die Nicht-Lipidparameter zu Therapiebeginn ergaben sich für Leber-, Nieren- und Langzeitblutzuckerwerte (siehe Tab. 8).

Während die ältere Kohorte signifikant höhere HbA1C-Werte sowie signifikant eingeschränkte Nierenfunktionsparameter aufwies, waren bei den jüngeren Patienten signifikant höhere Leberwerte gemessen worden.

	Gesamt	<70 Jahre	≥70 Jahre	p-Wert <sup>a</sup>
<b>prätherapeutische Leberwerte, Median (IQR) (U/l)</b>				
<b>ALT</b>	28 (21-39)	31 (23-43)	23 (19-29)	<b>&lt;0,001</b>
<b>AST</b>	29 (24-35)	29 (25-37)	27 (24-31,5)	
<b>GGT</b>	29,5 (20-48,8)	31 (21-52)	27 (19-38,8)	
<b>AP</b>	67 (56-81)	67 (56-81)	67 (55-79)	0,522
<b>prätherapeutische Nierenwerte, Median (IQR)</b>				
<b>GFR (ml/min)</b>	82 (70-90)	87,5 (75-90)	70 (58,5-81)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0,9 (0,78-1,02)	0,88 (0,77-1)	0,93 (0,8-1,08)	
<b>prätherapeutische Muskelenzyme, Median (IQR) (U/l)</b>				
<b>CK</b>	117 (82,8-178)	118 (84-185)	112,5 (78-169,5)	0,138
<b>prätherapeutische Marker des Glukosestoffwechsels, Median (IQR) (%)</b>				
<b>HbA1C</b>	5,7 (5,4-6)	5,6 (5,4-6)	5,7 (5,5-6,1)	<b>0,002</b>

<sup>a</sup>Mann-Whitney U-Tests

**Tab. 8: Nicht-Lipidparameter vor Therapiebeginn**

### 6.1.2.5 Lipidsenkende Medikation

#### 6.1.2.5.1 Orale lipidsenkende Begleittherapie

Sowohl für Statine als auch Nicht-Statine-LLTs galt, dass sie tendenziell häufiger in der Gruppe der <70-Jährigen eingenommen wurden. Signifikante Unterschiede ergaben sich aber in Bezug auf die Intensität und Häufigkeit der Statintherapie (siehe Tab. 9).

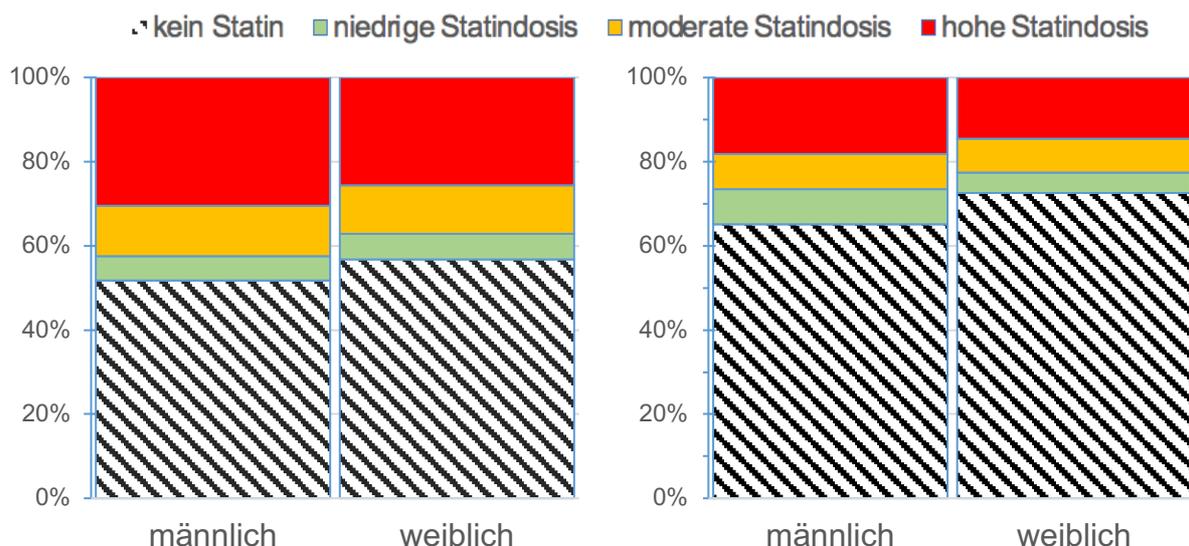
Über beide Gruppen hinweg lag der Anteil von Patienten ohne bestehende Medikation mit einem HMG-CoA-Hemmer bei deutlich mehr als der Hälfte, wobei signifikant weniger der älteren Patienten ein Statin zu PCSK9i-Therapiebeginn einnahmen als die jüngeren Patienten. Ursächlich war wahrscheinlich der statistisch signifikant höhere Anteil komplett Statinintoleranter in der erstgenannten Gruppe. Dagegen ergab sich kein signifikanter Unterschied bzgl. des Anteils an Patienten, die aufgrund von Unverträglichkeiten eine Statineinnahme nur in reduzierter und damit nicht therapiezielerreichender Form (im Sinne einer partiellen Intoleranz) erhalten konnten. Eine moderat- und hochintensive Statintherapie erfolgte häufiger bei den <70-jährigen, signifikant war dies jedoch lediglich für die Hochdosis-Kategorie. Der Anteil an Patienten ohne jegliche Therapielimitierung aufgrund von Statinintoleranz war in der jüngeren Gruppe (22,2%) signifikant größer als in der älteren Kohorte (12,9%) (p=0,002). Gleiches war für die Kombinationstherapie aus Statinpräparat und Ezetimib zu konstatieren, 51 (19,9%) der älteren und 224 (34,5%) der jüngeren Patienten waren zu Therapiebeginn mit beiden Medikamenten versorgt (p<0,001).

	Gesamt	<70 Jahre	≥70 Jahre	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Anzahl, n</b>	906	650	256	
<b>LLT zu Therapiebeginn vorhanden? n (%)</b>				
ja	578 (63,8)	423 (65,1)	155 (60,5)	0,201
nein	328 (36,2)	227 (34,9)	101 (39,5)	
<b>Nicht-Statintherapie, n (%)</b>				
Ezetimib	414 (45,7)	306 (47,1)	109 (42,2)	0,183
Omega-3-Fettsäure	110 (12,1)	85 (13,1)	25 (9,8)	0,169
Fibrate	23 (2,5)	20 (3,1)	3 (1,2)	0,101
Gallensäurebinder	41 (4,5)	31 (4,8)	10 (3,9)	0,574
Bempedoinsäure	0	0	0	
<b>Statintherapie, n (%)</b>				
keine	525 (57,9)	349 (53,7)	176 (68,8)	<0,001
<b>Intensität</b>				
niedrig	55 (6,1)	38 (5,8)	17 (6,6)	0,652
moderat	98 (10,8)	77 (11,8)	21 (8,2)	0,112
hoch	228 (25,2)	186 (28,6)	42 (16,4)	<0,001
<b>Grad der Statintoleranz, n (%)</b>				
partiell	204 (22,5)	157 (24,2)	47 (18,4)	0,06
komplett	525 (57,9)	349 (53,7)	176 (68,8)	<0,001

<sup>a</sup>Chi-Quadrat-Test

**Tab. 9: Lipidsenkende Medikation zu Therapiebeginn und Statin(in)toleranz**

Gemeinsam hatten beide Gruppen, dass Frauen sowohl seltener Statine allgemein als auch Statine in moderat- sowie hochintensiven Dosierungen einnahmen (siehe Abb. 7). Anzuführen ist ebenfalls, dass in dieser Stichprobe zu PCSK9i-Therapiebeginn insgesamt 10 Patienten regelmäßige Lipidapherese in Anspruch nahmen, dies betraf 3 (1,2%) ältere und 7 (1,1%) jüngere Patienten.



**Abb. 7: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Statintherapie**, angegeben sind Prozentangaben für den jeweiligen Anteil der Statinintensität in den Geschlechtern, links für die Gruppe <70 Jahre und rechts für die Gruppe ≥70 Jahre.

### 6.1.2.5.2 PCSK9-Inhibitoren

Hinsichtlich des zu Therapiebeginn eingesetzten PCSK9i-Präparates ergaben sich zwischen den Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 10).

	Gesamt	<70 Jahre	≥70 Jahre	p-Wert <sup>a</sup>
Anzahl, n	906	650	256	
<b>PCSK9i zu Therapiebeginn (alle 2 Wochen), n (%)</b>				
Evolocumab 140mg	536 (59,2)	385 (59,2)	151 (59)	0,863
Alirocumab 75mg	161 (17,8)	113 (17,4)	48 (18,8)	
Alirocumab 150mg	209 (23,1)	152 (23,4)	57 (22,3)	

<sup>a</sup>Chi-Quadrat-Test

**Tab. 10: PCSK9i-Therapiebeginn nach Präparat/Dosierung im Gruppenvergleich**

Aus einem Patentstreit zwischen beiden PCSK9i-Herstellern resultierte, dass Alirocumab von Mitte 2019 bis 2021 in Deutschland nicht zur Verfügung stand (123). Folglich war für diesen Zeitraum i.d.R. weder eine Therapieinitiierung noch Fortsetzung einer bestehenden Therapie mit diesem Präparat möglich. Nur in Einzelfällen konnten bisherige Alirocumab-Therapien durch den Bezug über Auslandsapotheken aufrechterhalten werden, i.d.R. erfolgte aber eine Umstellung auf Evolocumab.

## 6.2 Wirksamkeit der PCSK9-Inhibitor-Therapie

### 6.2.1 Lipidsenkung

#### 6.2.1.1 Veränderung der Lipidparameter im Therapieverlauf

Es wurden absolute und relative Veränderungen der Lipidparameter berechnet und gruppenvergleichend in Tab. 11 dargestellt.

Die Blutentnahmen für den Zeitpunkt T2 (=Blutentnahme nach ca. 1 Jahr) waren bei den <70-Jährigen im Mittel nach 11,8 (SD: 1,6) und bei den ≥70-Jährigen nach 12 (SD: 1,7) Monaten erfolgt. Für den Zeitpunkt T3 (=Blutentnahme nach ca. 2 Jahren) war diese bei den <70-Jährigen im Mittel nach 23,7 (SD: 2) und bei den ≥70-Jährigen nach 23,9 (SD: 2,3) Monaten abgenommen worden.

Zeitpunkt	Gesamt	<70 Jahre	≥70 Jahre	p-Wert <sup>a</sup>
<b>LDL-C, Median (IQR)</b>				
<b>absolute LDL-C-Reduktion (mg/dl)</b>				
T1*	84 (61-109)	84 (61-110)	85 (62-107)	0,896
T2**	86 (59-114)	85 (59-115,5)	88,5 (60-112,3)	0,925
T3***	84 (58-113)	83 (57-113)	87 (63,8-115,3)	0,531
<b>relative LDL-C-Reduktion (%)</b>				
T1*	56,1 (44,9-67,6)	57,4 (44,7-68,2)	54,1 (45,7-63,2)	<b>0,036</b>
T2**	58,4 (46,9-67,5)	58,8 (46,9-68,7)	56,9 (47,1-65,7)	0,128
T3***	57,2 (45,6-67,4)	56,9 (45,8-67,6)	57,7 (44,7-66,7)	0,984
<b>TC, Median (IQR)</b>				
<b>absolute TC-Reduktion (mg/dl)</b>				
T1	86 (61-112)	85 (61-115)	87 (60-106,3)	0,636
T2	87 (58-119)	86 (58-120)	87 (57,5-116)	0,827
T3	87 (56-118)	85 (54-118)	90 (58-118)	0,74
<b>relative TC-Reduktion (%)</b>				
T1	38,4 (30-46,7)	38,8 (30,1-48)	38 (29,9-44,6)	0,148
T2	39,4 (29,9-47,8)	39,8 (30-48)	38,6 (29,3-46,5)	0,357
T3	38,8 (28,3-48,2)	38,8 (27,8-48,4)	38,9 (29,5-46,7)	0,88
<b>TG, Median (IQR)</b>				
<b>absolute TG-Reduktion (mg/dl)</b>				
T1	21 (0-56)	23 (-1-61)	19 (0-40,5)	0,197
T2	16 (-13-51)	18 (-13-55)	12,8 (-13-40,5)	0,173
T3	13 (-17-51)	13,3 (-18-52)	12,7 (-13,8-47,8)	0,797
<b>relative TG-Reduktion (%)</b>				
T1	16,5 (0-33,2)	17,7 (-0,7-34,5)	15,1 (0-21,7)	0,335
T2	13,4 (-10,8-31,1)	14,7 (-11,1-31,9)	10,6 (-10,7-28)	0,306
T3	10,1 (-15,4-32,7)	10,2 (-16-33,5)	9,4 (-13,1-29,6)	0,98
<b>HDL-C, Median (IQR)</b>				
<b>absoluter HDL-C-Anstieg (mg/dl)</b>				
T1	4 (0-8)	4 (0-8)	3 (0-8)	0,553
T2	3 (-2,5-8)	3 (-3-8)	3 (-2-8)	0,9
T3	3 (-2-8)	3 (-2-8)	3 (-2,2-8)	0,779
<b>relativer HDL-C-Anstieg (%)</b>				
T1	7,5 (0-16,7)	7,9 (0-16,7)	6,4 (0-15,6)	0,288
T2	6,2 (-4,6-16,7)	6,7 (-4,7-17,1)	4,9 (-3,9-16,1)	0,615
T3	5,8 (-4,4-17,9)	6,3 (-4,1-18,2)	5,1 (-4,7-16,4)	0,699
<b>ApoB und Lp(a), Median (IQR)</b>				
<b>ApoB, relative Reduktion (%)</b>				
T1	47,2 (37,3-56,3)	47,4 (36,5-56,6)	47 (37,6-54)	0,496
<b>Lp(a), relative Reduktion (%)</b>				
T1	16,8 (2-32,3)	17,1 (1,4-32,2)	16,5 (3,2-33,1)	0,872

T1=nach 4 Wochen, T2=nach ca. 1 Jahr, T3=nach ca. 2 Jahren  
 Daten verfügbar für: \*n=898, \*\*n=795, n\*\*\*=767

<sup>a</sup>Mann-Whitney U-Tests

**Tab. 11: PCSK9i-Einfluss auf Lipidparameter nach 4 Wochen, 1 und 2 Jahren, gruppenweise Darstellung ohne Unterteilung nach PCSK9i-Präparat und Begleit-LLT.**

1) Gruppe der ≥70-Jährigen: Bei 2 (0,8%) Patienten wurde initial keine LDL-C-Senkung beobachtet. Zu bemerken ist jedoch, dass diese Patienten nach der ersten Injektion ihre Statineinnahme abbrachen (das Baseline-Labor zeigte Lipidwerte unter Statineinfluss,

die Verlaufskontrolle hingegen nicht). Bei allen anderen Patienten dieser Gruppe sanken die LDL-C-Werte unter initialer PCSK9i-Anwendung.

2) Gruppe der <70-Jährigen: In dieser Gruppe wurde bei 7 (1,1%) Patienten keine initiale LDL-C-Senkung beobachtet. Allerdings war auch bei 6 dieser Patienten das Baseline-Labor unter Statineinnahme abgenommen wurden. 5 Patienten brachen diese Einnahme aber noch vor der ersten laborchemischen Verlaufskontrolle ab und ein weiterer Patient unterbrach die Einnahme zwischen dem Zeitraum der ersten Injektion und Blutentnahme nach 4 Wochen vorübergehend. Bei einem Patienten war aber keine Beeinflussung durch etwaige orale Begleittherapie und deren Veränderung festzustellen. Zu den späteren Zeitpunkten nach 1 und 2 Jahren konnte dieser Patient dennoch LDL-C-Reduktionen um wenigstens 18% aufweisen konnte (es erfolgte allerdings währenddessen auch eine Anpassung der Begleit-LLT).

Gruppen im Vergleich: Für die untersuchten Nicht-LDL-C-Parameter des Lipidstoffwechsels ergaben sich zu allen 3 Messzeitpunkten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich absoluter und relativer Effekte unter PCSK9i-Therapie. Auffallend war bei einigen Patienten beider Altersgruppen allerdings ein erneuter Anstieg des TG-Spiegels unter PCSK9i-Anwendung, erkennbar am IQR mit negativer Untergrenze insb. nach 1 und 2 Jahren. Ähnliches galt für die Entwicklung der HDL-C-Konzentration im Therapieverlauf, so war bei einigen Patienten nach 1 und 2 Jahren der HDL-C-Spiegel wieder abgesunken (erkennbar an der negativen Untergrenze des IQR).

Für LDL-C als Zielparameter der PCSK9i-Wirksamkeit ergaben sich zu allen 3 Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich absoluter Reduktionen. Die relative LDL-C-Abnahme zum Messzeitpunkt nach 4 Wochen unterschied sich allerdings signifikant zwischen den Gruppen. Zu den zwei späteren Verlaufskontrollen ergaben sich hierbei jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr.

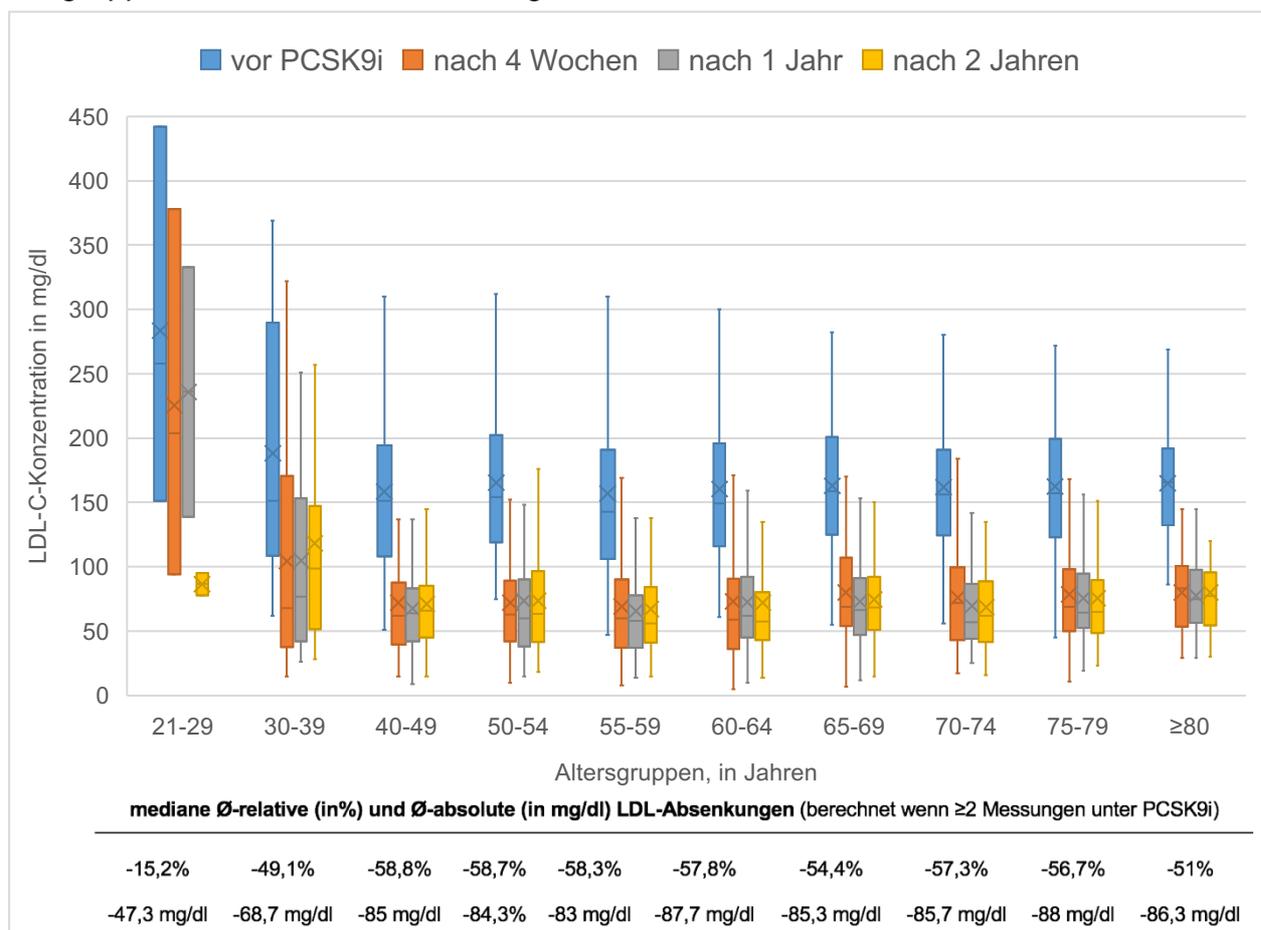
In Tab. 12 sind die über den gesamten 2-jährigen Therapieverlauf durchschnittlich erreichten Veränderungen der Lipidparameter angegeben. Jüngere PCSK9i-Anwender erreichten durchschnittlich niedrigere mediane LDL-C- und TC-Werte. Bei den Älteren ließen sich im Therapieverlauf durchschnittlich etwas niedrigere TG-Werte sowie höhere HDL-C-Konzentrationen messen, wobei dieser Unterschied nur signifikant für den letztgenannten Parameter war.

	LDL-C			TC		
Median <sup>1</sup> (IQR)	Ø-Wert unter PCSK9i	Ø-absolute Reduktion	Ø-relative Reduktion	Ø-Wert unter PCSK9i	Ø-absolute Reduktion	Ø-relative Reduktion
<70 Jahre	62,2 (47-88,1)	84,3 (60,4-111,8)	56,6 (47,2-65,1)	134,3 (111-167)	87 (58,9-117,5)	39 (30,5-46,1)
≥70 Jahre	68,8 (47,4-93,5)	86,3 (61,8-112,5)	56,3 (47,3-62,9)	137,3 (116-168)	88,3 (60,9-111,8)	38,3 (31-45,5)
p-Wert <sup>a</sup>	0,264	0,964	0,322	0,338	0,874	0,451
	TG			HDL-C		
Median <sup>1</sup> (IQR)	Ø-Wert unter PCSK9i	Ø-absolute Reduktion	Ø-relative Reduktion	Ø-Wert unter PCSK9i	Ø-absoluter Anstieg	Ø-relativer Anstieg
<70 Jahre	126,9 (91,3-174,4)	13,7 (-9,3-50,4)	11,8 (-8,1-28,5)	53 (43,7-62,7)	3 (-0,7-7)	6,4 (-1,4-15,3)
≥70 Jahre	120,9 (86,9-164)	13 (-6,3-41,7)	11,2 (-5,4-26,8)	56,5 (47,3-67)	3 (-1,2-7,4)	6 (-1,6-14,6)
p-Wert <sup>a</sup>	0,145	0,631	0,941	<b>0,004</b>	0,891	0,542

<sup>1</sup>Einheiten: "Wert" & "absolute Reduktion" in mg/dl, "relative Reduktion" in %, <sup>a</sup>Mann-Whitney U-Tests

**Tab. 12: PCSK9i-Einfluss auf Lipidparameter über den Gesamtzeitraum**, durchschnittlich erreichte Werte von allen Patienten mit ≥2 Messungen unter PCSK9i.

In Abb. 8 wurde die LDL-C-Entwicklung unter PCSK9i-Therapie für die jeweiligen Alterssubgruppen noch einmal einzeln aufgeschlüsselt.



**Abb. 8: LDL-C-Senkung unter PCSK9i nach Alterssubgruppen**, angegeben sind die prätherapeutischen und therapeutisch-erreichten LDL-C-Werte sowie durchschnittliche absolute und relative LDL-C-Reduktionen (zur besseren Anschaulichkeit der Grafik keine Darstellung von Ausreißern).

Die über alle Subgruppen hinweg stärkste mediane relative LDL-C-Reduktion erreichten Patienten im Alter von 40 bis 59 Jahren. In der Subgruppe der <30-jährigen Patienten war die Höhe der relativen LDL-C-Absenkung über den beobachteten 2-jährigen Therapieverlauf am niedrigsten. Es handelte sich dabei allerdings auch um die Gruppe mit dem kleinsten Patientenumfang (n= 3, zusätzlich –1 Patient wegen vorzeitigem Therapieabbruch). In einem Patienten dieser Subgruppe war es zudem nach 1 Jahr zu einem im Vergleich zum prä-PCSK9i-Niveau LDL-C-Anstieg gekommen. Bei Ausschluss dieses Patienten aus den Berechnungen ergab sich dann in der genannten Gruppe eine durchschnittliche mediane relative LDL-C-Senkung von -45,6% (absolut: -117,7 mg/dl). In der Gruppe der ≥70-Jährigen imponierte ein relativ ähnliches LDL-C-Reduktionsniveau, wobei auch hier, allerdings in der ältesten Subgruppe (≥80-Jährige), die vergleichsweise niedrigste LDL-C-Absenkung erreicht worden war.

## 6.2.1.2 Einflussfaktoren auf Effektivität der Lipidsenkung

### 6.2.1.2.1 Effektivität der Lipidsenkung nach PCSK9i-Präparat

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden in den folgenden Darstellungen Patienten, die im Therapieverlauf eine Änderung des PCSK9i-Präparats und/oder der -Dosierung erfahren hatten, in einer separaten Gruppe zusammengefasst.

		Alirocumab 75mg (n=57)	Alirocumab 150mg (n=87)	Evolocumab 140mg (n=330)	Mix† (n=171)
		<70 Jahre	T1	50 (36,1-58,3)	64,2 (51,6-73,2)
T2	51,7 (40,7-66,1)		59,2 (48,4-69,2)	60 (49,2-69,3)	57,1 (44,1-65,8)
T3	49,3 (38,4-68,2)		58 (46,6-65,1)	58,9 (48,3-69,3)	52,7 (40,9-63,4)
		Alirocumab 75mg (n=24)	Alirocumab 150mg (n=32)	Evolocumab 140mg (n=126)	Mix† (n=72)
		≥70 Jahre	T1	54,9 (41-57,1)	53 (37,8-61,8)
T2	49,7 (33,3-65,3)		54,8 (42,9-65,3)	58,9 (50,1-67,9)	56,1 (42,4-63,9)
T3	59,7 (49,8-65)		56,4 (34,9-61,1)	61,4 (48,2-69,2)	52,5 (40,7-63,1)

Relative LDL-C-Senkung in %, Median (IQR) T1=nach 4 Wochen, T2=nach ca. 1 Jahr, T3=nach ca. 2 Jahren  
 † inkonstanter PCSK9i (d.h. Präparat- und/oder Dosierungsänderung im Verlauf)

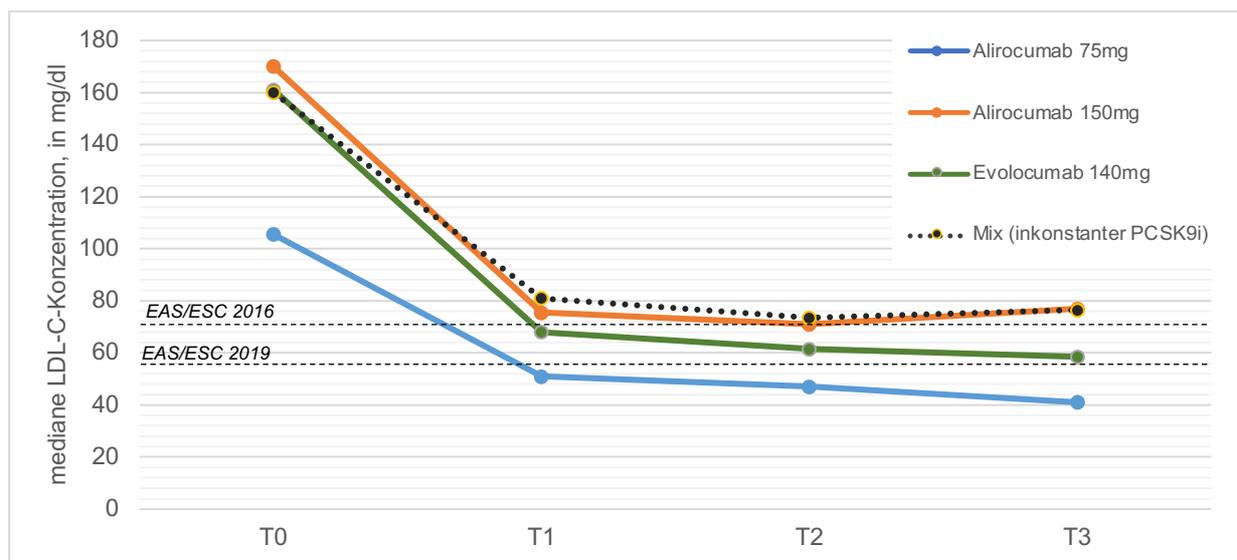
**Tab. 13: Relative LDL-C-Senkung nach PCSK9i-Präparat in den Altersgruppen**

In der jüngeren Gruppe waren unter Evolocumab und Alirocumab 150mg jeweils die größeren relativen LDL-C-Reduktionen als unter Alirocumab 75mg erreicht worden. Nach 4-wöchiger PCSK9i-Anwendung, hatte sich bei den jüngeren Patienten zudem eine um ca. 6% stärkere LDL-C-Absenkung unter Alirocumab 150mg als unter Evolocumab ergeben. In den nachfolgenden Messungen ergab sich dann jedoch ein vergleichbares LDL-C-Reduktionsniveau zwischen Alirocumab 150mg und Evolocumab (Abweichungen je <1%).

Bei den  $\geq 70$ -Jährigen führte die Anwendung von Evolocumab tendenziell zu den größten LDL-C-Reduktionen. Die Behandlung mittels Alirocumab war in der älteren Gruppe sowohl in der 75mg- als auch der 150mg-Variante mit vergleichsweise geringeren relativen LDL-C-Absenkungen verbunden, wobei sich das Reduktionsniveau im 75mg-Behandlungsarm undulierend zeigte.

Der Evolocumab-Therapieeffekt war damit zwischen den Vergleichsgruppen ähnlich. Auffallende Abweichungen zwischen den Altersgruppen stellten sich in den Alirocumab-Behandlungsarmen dar. Die Messung nach 4 Wochen zeigte für Alirocumab 150mg eine um ca. 10% stärkere LDL-C-Senkung in jüngeren Anwendern an. Beide späteren Messungen wiesen diesen Effekt weiterhin, allerdings in geringerer Ausprägung auf, sodass sich die Werte unter Alirocumab 150mg zwischen beiden Altersgruppen im Verlauf angleichen. Unter Alirocumab 75mg wiesen hingegen ältere Patienten stärkere relative LDL-C-Senkungen auf (außer nach 1 Jahr). Damit war Alirocumab in der 75mg-Variante bei den  $\geq 70$ -Jährigen im Gegensatz zu den  $< 70$ -Jährigen auch nicht mit einer geringeren prozentualen LDL-C-Absenkung gegenüber der 150mg-Variante verbunden.

Die Abb. 9 und 10 zeigen die Entwicklung des LDL-Cs über die drei Messzeitpunkte in beiden Altersgruppen. Sowohl ältere als auch jüngere Patienten wiesen unter Alirocumab 75mg zu fast allen Messungen die niedrigsten medianen LDL-C-Konzentrationen auf. Für Alirocumab in der doppelten Dosierung und Evolocumab 140mg bestanden bei höheren Ausgangswerten, auch unter Therapie höhere LDL-C-Konzentrationen. Patienten mit wechselndem PCSK9i-Therapieschema hatten in beiden Gruppen zu fast allen Messungen die höchsten medianen LDL-C-Werte aufgewiesen.



**Abb. 9: Mediane LDL-C-Werte bei  $\geq 70$ -Jährigen nach PCSK9i-Präparat, mit LDL-C-Zielwerten für Sekundärprävention nach EAS/ESC-Leitlinie (6, 32).**



**Abb. 10: Mediane LDL-C-Werte bei <70-Jährigen nach PCSK9i-Präparat, mit LDL-C-Zielwerten für Sekundärprävention nach EAS/ESC-Leitlinie (6, 32).**

#### 6.2.1.2.2 Effektivität der Lipidsenkung in Abhängigkeit von einer oralen lipidsenkenden Begleitmedikation

Zur Untersuchung modellierender Einflüsse einer oralen Begleit-LLT wurde immer die zum Abnahmezeitpunkt bestehende lipidsenkende Komedikation berücksichtigt. Patienten, bei denen die Abnahme des Baseline-Labors unter Einfluss oraler LLT erfolgt war, deren Einnahme sie aber direkt nach PCSK9i-Therapieinitiierung und damit ersten Verlaufskontrolle nach 4 Wochen beendeten, wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. Dies betraf 6 jüngere und 2 ältere Patienten (alle nachfolgenden Angaben exkludieren diese 8 Patienten und beziehen sich zudem nur auf Patienten mit verfügbaren Labordaten, n=891). Die Beurteilung des Therapieeffekts in Abhängigkeit einer oralen LLT ist bei diesen Patienten nicht fraglos möglich, da retrospektiv nicht hinreichend sicher beurteilt werden kann, inwieweit die Wirkung der oralen Medikation aus pharmakologischer Sichtweise noch anhaltend und damit lipid-beeinflussend war.

Anzumerken ist zudem, dass in beiden Gruppen Umstellungen der oralen LLT erfolgt waren. Von den älteren PCSK9i-Anwendern wiesen 59,9% in den ersten 2 Therapiejahren eine unveränderte Begleit-LLT auf. Bei 25% waren Anpassungen aufgrund von Nebenwirkungen und bei weiteren 15,1% Anpassungen zur Therapiezieloptimierung (d.h. Auf- und Abtitrierungen sowohl bei zu hohen als auch zu „niedrigen“ Lipidwerten) erfolgt. In der jüngeren Vergleichsgruppe hatten weniger als die Hälfte (48,7%) ein konstantes orales LLT-Schema. Allerdings nur 20,2% in Folge von Nebenwirkungen, wohingegen mit 31,1% ein mehr als doppelt so großer Anteil jüngerer Patienten Modifikationen der oralen LLT aufgrund der Lipidkonzentrationen erhielt. Von den jüngeren Patienten mit einer zu PCSK9i-Therapiebeginn bestehenden Statinmedikation (n=294) behielten nur

36,1% diese in gleicher Form (d.h. Dosis und Präparat) bei, bei den älteren Anwendern (n=79) waren es mit 32,9% noch weniger. Insgesamt 19% der älteren und 11,2% der jüngeren Patienten brachen die Statin-Einnahme während der ersten 2 PCSK9i-Therapiejahren ab. In beiden Gruppen reduzierte zudem fast die Hälfte der Patienten (<70J: 47,3%, ≥70J: 45,6%) die anfängliche Statindosierung.

Die PCSK9i-Effektivität in Abhängigkeit einer oralen Begleittherapie wurde in Tab. 14 berichtet. In beiden Altersgruppen bedeutete eine fehlende orale Begleittherapie geringere und eine vorhandene orale Begleittherapie höhere relative LDL-C-Reduktionen.

		Statintherapie*				
<70 Jahre	PCSK9i +	keine orale LLT (Monotherapie)	Nicht-Statins-LLT	niedrige Intensität	moderate Intensität	hohe Intensität
	T1	51,7 (40-61,1)	59,9 (46-68)	60,3 (48,5-68,4)	62,7 (47,3-73,8)	64,4 (51,6-74,4)
	T2	56,5 (48,2-64,3)	59,1 (45,5-68,8)	59 (43,2-65)	62,9 (47-73,1)	62,5 (47-72)
	T3	53,2 (41-62)	60,2 (49,4-68,1)	60 (46,6-68,8)	60,8 (48,2-71)	55,7 (45,8-69,8)
≥70 Jahre	PCSK9i +	keine orale LLT (Monotherapie)	Nicht-Statins-LLT	niedrige Intensität	moderate Intensität	hohe Intensität
	T1	51 (41,3-57,9)	55,1 (46,1-67,6)	53,4 (42,6-71,8)	58,7 (52,8-75,7)	58,2 (53,6-73,3)
	T2	52,2 (46,8-62,5)	56,8 (45,8-65,1)	57,7 (41,2-66,6)	63,2 (49,4-67,9)	63,4 (55,1-75,3)
	T3	53,4 (43,8-62,5)	59,6 (44,1-66,9)	62,4 (43,9-70,6)	61,2 (41-72,1)	66,1 (57,8-75,3)

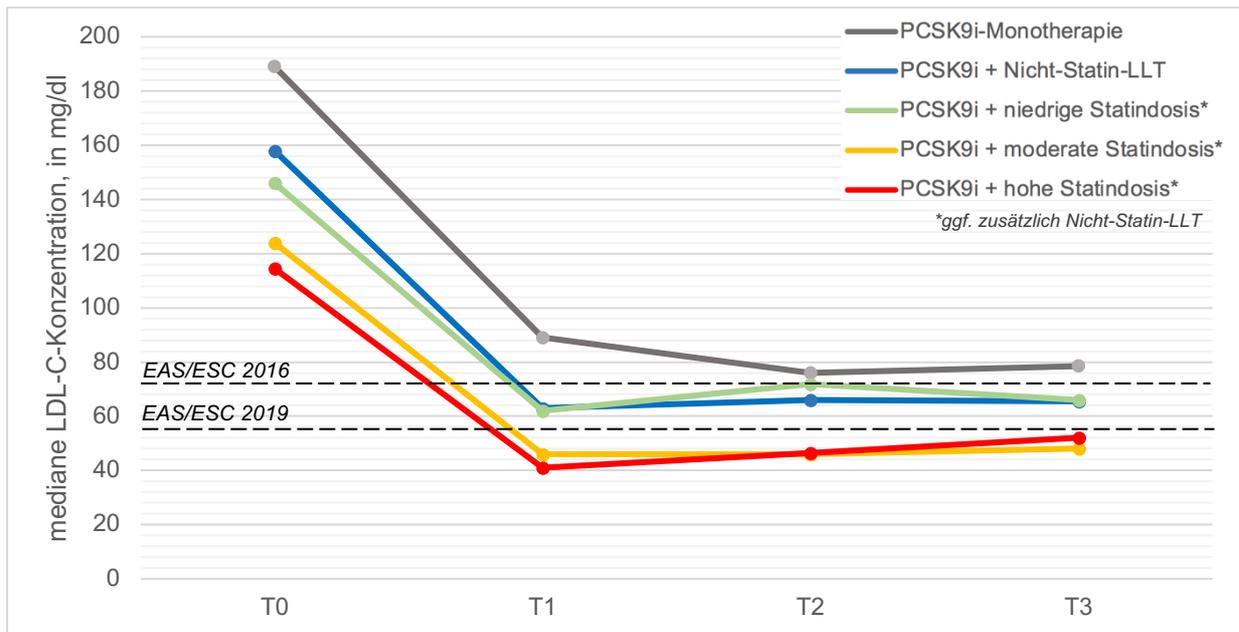
Relative LDL-C-Senkung in %, Median (IQR)

T1=nach 4 Wochen, T2=nach ca. 1 Jahr, T3=nach ca. 2 Jahren

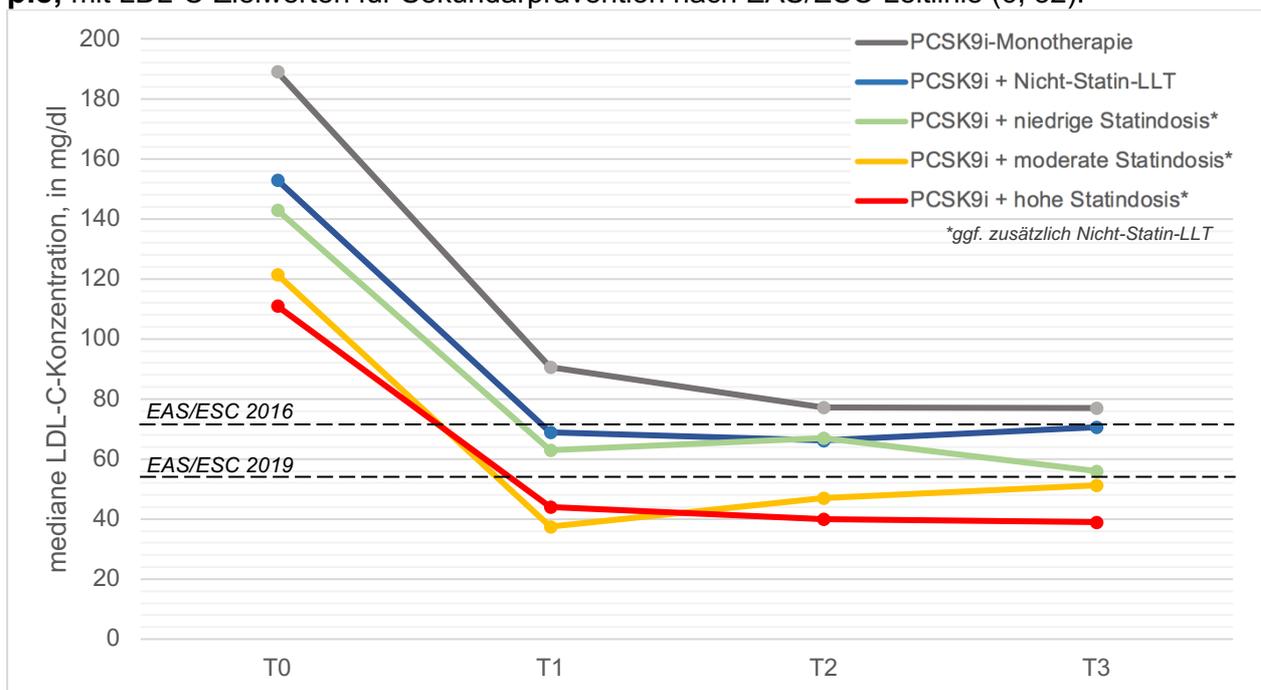
\*ggf. zusätzlich auch Nicht-Statins-LLT

**Tab. 14: PCSK9i-Effekte in Abhängigkeit bestehender oraler Begleittherapien**

Die Abb. 11 und 12 zeigen die medianen LDL-C-Werte für beide Gruppen im Therapieverlauf unterteilt nach Kombinations- und Monotherapie-Schemata. Beiden Altersgruppen gemein war, dass Patienten unter PCSK9i ohne jegliche begleitende orale LLT die höchsten medianen LDL-C-Konzentrationen über den gesamten Beobachtungszeitraum aufwiesen. Bestand additiv eine Nicht-Statins-LLT oder niedrig dosierte Statintherapie, konnten in beiden Gruppen zumeist mediane LDL-C-Spiegel unterhalb der 70 mg-Marke erzielt werden. Patienten mit begleitender Statineinnahme in moderater sowie hoher Intensität, konnten hingegen zu allen erfassten Messzeitpunkten mediane LDL-C-Konzentrationen unterhalb der 55 mg-Marke erzielen.



**Abb. 11: Mediane LDL-C-Werte unter PCSK9i bei <70-Jährigen nach Begleittherapie, mit LDL-C-Zielwerten für Sekundärprävention nach EAS/ESC-Leitlinie (6, 32).**



**Abb. 12: Mediane LDL-C-Werte unter PCSK9i bei ≥70-Jährigen nach Begleittherapie, mit LDL-C-Zielwerten für Sekundärprävention nach EAS/ESC-Leitlinie (6, 32).**

### 6.2.1.2.3 Einflussfaktorenanalyse

Bisher wurden die potentiellen Einflussfaktoren auf die PCSK9i-Effektivität im Altersgruppenvergleich isoliert betrachtet. Um den Einfluss der interessierenden unabhängigen Variablen auf die PCSK9i-Effektivität gleichzeitig zu untersuchen, erfolgte eine multiple lineare Regressionsanalyse. Zur Confounder-Adjustierung wurden in diesem Modell neben den fragestellungsrelevanten Faktoren noch weitere Variablen aufgenommen, die in der

Literatur als möglicherweise PCSK9i-Effektivität-beeinflussend diskutiert werden sowie Variablen, die aus theoretischen Überlegungen durch den deskriptiven Teils dieser Arbeit hervorgehen: FH (klinisch oder genetisch), Baseline-LDL-C, Geschlecht und Therapieadhärenz (letztere nur für die Gesamtzeitraumanalyse) (18, 21, 62, 85, 88, 94, 111, 112, 124). Als Zielvariable wurde die relative LDL-C-Reduktion definiert (im Modell als absolute Zahl). Die Analysen erfolgten für die Messung nach 4 Wochen sowie für den Zeitraum insgesamt. Hintergrund dieses Vorgehens war folgende Überlegung: Die Laborergebnisse nach 4 Wochen dürften die geringste „Störanfälligkeit“ aufgewiesen haben, da sie routinemäßig nach 2-maliger Anwendung erhoben worden und damit a.e. die tatsächliche PCSK9i-Wirkung widerspiegeln. Die gemessenen Werte im weiteren Therapieverlauf hingegen unterlagen u.a. Einflüssen von veränderter Begleit-LLT, unterschiedlichen Einnahmezeitpunkten und potentiell abweichender Therapietreue. Dennoch zeigte die deskriptive Statistik insb. im Alirocumab-Arm Schwankungen im Therapieverlauf. Es war daher auch von Interesse, diese Messungen für mögliche Confounder zu adjustieren. Für die Gesamtzeitraumanalyse wurde sich methodisch am Vorgehen der RWS von *Vicente-Valor* orientiert (s.u.) (94). Methodisch wurde die Untersuchung des Einflusses eines höheren Alters auf die PCSK9i-Effektivität durch eine Moderationsanalyse realisiert. Der moderierenden Variablen „höheres Alter“ wurde dabei als Interaktionsterm ein zusätzlicher Einfluss auf die fragestellungsrelevanten unabhängigen Variablen unterstellt. Konkret konnten so potentiell abweichende Effekte in den Altersgruppen <70 vs. ≥70 Jahre detektiert werden (bewirkt das höhere Alter eine Abschwächung oder Verstärkung des Einflusses der unabhängigen Variablen?). Bei der Ergebnisinterpretation sind Haupt- von Interaktionseffekten zu unterscheiden. Haupteffekte entsprechen in diesem Modell dem Einfluss der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable. Der Interaktionseffekt hingegen beschreibt, ob bei Zugehörigkeit zur Gruppe der ≥70-Jährigen der Einfluss der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable stärker oder schwächer wird. Sobald Interaktionsterme im Modell inkludiert sind, sollten die Haupteffekte der interessierenden Faktoren allerdings nicht mehr isoliert interpretiert werden (125). Die Modelle mit Moderation sind daher v.a. relevant, um Unterschiede zwischen den Altersgruppen zu detektieren. Eine unkonditionale Bewertung ermöglichen die Modelle ohne Interaktionsterme. Um die interessierenden Haupteffekte (insb. die des am Interaktionsterm beteiligten Faktors „≥70 Jahre“) auch unkonditional interpretieren zu können, wurden daher stets zwei Modelle berechnet: eines mit und eines ohne Interaktionsterme. In den moderierten Modellen entsprechen die im oberen Tabellenteil angegebenen Effekte denen der jüngeren Gruppe (da Moderator als dichotome Variable mit dem Wert 0=<70Jahre kodiert) und stellen eine Art „Basiseffekt“ dar. Die Moderatoreffekte im unteren Teil der Tabellen

zeigen wiederum potentielle Abweichungen im Einfluss der fragestellungsrelevanten unabhängigen Variablen auf die relative LDL-C-Senkung im Falle eines Alters  $\geq 70$  Jahren an. Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Regression waren für alle vier Analysen erfüllt. Die Durbin-Watson-Statistik ergab keinen Hinweis auf Autokorrelation der Residuen. Multikollinearität konnte durch Überprüfung der jeweiligen Werte für Toleranz und VIF (*variance influence factor*) ebenso ausgeschlossen werden. Alle Modelle hatten eine signifikante prädiktive Leistung. Die jeweilige Modellgüte ist unter den Tabellen berichtet. Evolocumab wurde jeweils als PCSK9i-Referenzkategorie definiert, da sich in den unadjustierten Analysen nur geringe Abweichungen im Altersgruppenvergleich gezeigt hatten.

Kovariaten [Referenzkategorie]	nicht-standardisiert		Beta - standardi- siert	T	p-Wert	95% KI	
	Regressions- Koeffizient B	Std.-Fehler				untere Grenze	obere Grenze
Altersgruppe [<70 Jahre]	-1,067	1,147	-0,028	-0,93	0,353	-3,319	1,185
<i>Geschlecht [männlich]</i>	-4,554	1,052	-0,132	-4,329	<b>&lt;0,001</b>	-6,619	-2,489
<i>Baseline-LDL [metrisch]</i>	-0,033	0,01	-0,122	-3,279	<b>0,001</b>	-0,053	-0,013
<i>FH [nein]</i>	-4,28	1,202	-0,12	-3,559	<b>&lt;0,001</b>	-6,64	-1,92
Nicht-Statin-LLT [nein]	6,258	1,149	0,184	5,444	<b>&lt;0,001</b>	4,001	8,514
Statintherapie [keine]							
niedrig	1,447	2,181	0,02	0,664	0,507	-2,833	5,727
moderat	5,341	1,81	0,096	2,95	<b>0,003</b>	1,788	8,894
hoch	6,567	1,502	0,168	4,373	<b>&lt;0,001</b>	3,62	9,515
PCSK9i [Evolocumab 140mg]							
Alirocumab 75 mg	-12,657	1,403	-0,284	-9,019	<b>&lt;0,001</b>	-15,412	-9,903
Alirocumab 150mg	1,328	1,238	0,033	1,072	0,284	-1,103	3,759

$R^2=0,221$ , korrigiertes  $R^2=0,213$ ,  $F(10, 879)=25,006$ ,  $p<0,001$  (in kursiv: Adjustierungsvariablen)

**Tab. 15.1: Ergebnisse multiple lineare Regression ohne Moderation für relative LDL-C-Senkung nach 4 Wochen – Modell I**, Einschluss von Patienten mit vorhandener LDL-C-Messung (exklusive der 8 Patienten mit unklarer Basis-LLT zu Therapiebeginn, n=890).

Kovariaten [Referenzkategorie]	nicht-standardisiert		Beta - standardi- siert	T	p-Wert	95% KI	
	Regressions- Koeffizient B	Std.-Fehler				untere Grenze	obere Grenze
Altersgruppe [<70 Jahre]	1,272	1,908	0,034	0,667	0,505	-2,472	5,017
Geschlecht [männlich]	-4,462	1,045	-0,129	-4,269	<0,001	-6,513	-2,41
Baseline-LDL [metrisch]	-0,034	0,01	-0,123	-3,338	0,001	-0,054	-0,014
FH [nein]	-4,134	1,198	-0,116	-3,452	0,001	-6,484	-1,783
Nicht-Stat-in-LLT [nein]	6,994	1,37	0,205	5,105	<0,001	4,305	9,683
Statintherapie [keine]							
niedrig	1,436	2,618	0,02	0,548	0,584	-3,703	6,574
moderat	3,708	2,053	0,067	1,806	0,071	-0,321	7,737
hoch	5,817	1,692	0,149	3,438	0,001	2,496	9,138
PCSK9i [Evolocumab 140mg]							
Alirocumab 75 mg	-13,495	1,654	-0,303	-8,161	<0,001	-16,74	-10,249
Alirocumab 150mg	4,208	1,444	0,105	2,913	0,004	1,373	7,042
<b>Moderatoreffekte von Alter ≥70 Jahre</b> (Kovariate * Altersgruppe)							
Nicht-Stat-in-LLT [nein]	-2,352	2,411	-0,049	-0,975	0,33	-7,084	2,381
Statintherapie [keine]							
niedrig	-0,033	4,616	-0,000266	-0,007	0,994	-9,093	9,027
moderat	4,924	4,095	0,043	1,203	0,229	-3,112	12,96
hoch	1,476	3,137	0,018	0,471	0,638	-4,68	7,632
PCSK9i [Evolocumab 140mg]							
Alirocumab 75 mg	2,662	3,025	0,035	0,88	0,379	-3,276	8,6
Alirocumab 150mg	-10,384	2,754	-0,149	-3,77	<0,001	-15,791	-4,978

R<sup>2</sup>=0,239, korrigiertes R<sup>2</sup>=0,225, F(16, 873)=17,134, p<0,001 (in kursiv: Adjustierungsvariablen)

**Tab. 15.2: Ergebnisse multiple lineare Regression mit Moderation für relative LDL-C-Senkung nach 4 Wochen – Modell II**, Einschluss von Patienten mit vorhandener LDL-C-Messung (exklusive der 8 Patienten mit unklarer Basis-LLT zu Therapiebeginn, n=890).

Konsistent zu den Ergebnissen der bisherigen Analyse zeigte sich eine signifikant stärkere relative LDL-C-Senkung nach 4 Wochen in Patienten mit begleitender oraler LLT. Eine Komedikation mit moderat und hoch-dosierten Statinen sowie oralen Nicht-Stat-in-LLTs bewirkten signifikant größere Reduktion. Gruppenübergreifend resultierte die Anwendung von Alirocumab 75mg im Vergleich zu Evolocumab in einer signifikant geringeren relativen LDL-C-Absenkung (<70J: -13,5%, ≥70J: -10,8%). Für Alirocumab in der doppelten Dosierung ergab sich diese Beobachtung im Modell I nicht. Es imponierten aber Interaktionseffekte in Bezug auf das eingesetzte PCSK9i-Präparat (Modell II), d.h. das Ansprechen auf Alirocumab 150mg nach 4 Wochen unterschied sich signifikant zwischen den Altersgruppen. Modell II zeigte in der Gruppe der jüngeren Patienten eine um ca. 4% stärkere relative LDL-C-Reduktion unter Alirocumab 150mg im Vergleich zu Evolocumab 140mg an. Wohingegen ältere Patienten unter Alirocumab 150mg eine um ca. 10% geringere relative LDL-C-Reduktion als jüngere Patienten unter diesem Präparat erreichten.

Im Vergleich zu Evolocumab war also die relative LDL-C-Reduktion bei  $\geq 70$ -Jährigen unter der genannten Dosierung von Alirocumab um ca. 6% geringer.

Ein weiteres Modell schloss alle Patienten mit mind. 2 verfügbaren, unter PCSK9i zustande gekommenen relativen LDL-C-Veränderungen ein (abhängige Variable=gemittelte relative LDL-C-Reduktion über alle verfügbaren Messungen, wenn  $\geq 2$  Messungen) (94). Hierbei wurden auch all jene Patienten berücksichtigt, deren PCSK9i-Therapie in Dosierung und/oder Präparat über den Therapieverlauf verändert wurde. Diese Patienten wurden in einer eigenen Kategorie zusammengefasst und wie auch eine konstante Alirocumab-Therapie im Vergleich zu einer konstanten Evolocumab-Therapie untersucht. Weiterhin schloss dieses Modell das Kriterium der Adhärenz (hier in Bezug auf den Gesamtzeitraum der patientenindividuellen Behandlungsdauer) ein. Statin- sowie Nicht-Statin-Therapien wurden als vorhanden kodiert, wenn alle eingegangenen Messungen unter Einfluss der jeweiligen oralen Therapie zustande gekommen waren. Aufgrund der häufigen Umstellungen der oralen LLT im Therapieverlauf wurde in dieser Analyse aber keine Unterteilung nach Statinintensität vorgenommen.

Kovariaten [Referenzkategorie]	nicht-standardisiert		Beta - standardi- siert	T	p-Wert	95% KI	
	Regressions- Koeffizient B	Std.- Fehler				untere Grenze	obere Grenze
Altersgruppe [<70 Jahre]	-0,067	1,239	-0,002	-0,054	0,957	-2,498	2,365
Geschlecht [männlich]	-4,702	1,123	-0,145	-4,185	<b>&lt;0,001</b>	-6,907	-2,497
Baseline-LDL [metrisch]	0,034	0,01	0,134	3,364	<b>0,001</b>	0,014	0,054
Adhärenz [ja]	-5,735	1,395	-0,151	-4,112	<b>&lt;0,001</b>	-8,474	-2,997
FH [nein]	-3,167	1,248	-0,096	-2,538	<b>0,011</b>	-5,616	-0,718
Nicht-Statint-LLT <sup>1</sup> [nein]	3,145	1,152	0,099	2,73	<b>0,006</b>	0,883	5,407
Statin <sup>2</sup> [nein]	4,675	1,317	0,143	3,549	<b>&lt;0,001</b>	2,089	7,26
PCSK9i [Evolocumab 140mg, konstant]							
inkonstantes Präparat/Dosis	-4,19	1,356	-0,118	-3,089	<b>0,002</b>	-6,853	-1,528
Alirocumab 75 mg, konstant	-7,277	2,127	-0,122	-3,422	<b>0,001</b>	-11,451	-3,103
Alirocumab 150mg, konstant	-2,472	1,636	-0,054	-1,511	0,131	-5,684	0,74

$R^2=0,111$ , korrigiertes  $R^2=0,1$ ,  $F(10, 777)=9,741$ ,  $p<0,001$  (in kursiv: Adjustierungsvariablen)

<sup>1</sup> zu allen Messungen begleitende Nicht-Statint-LLT-Einnahme (inkl. mögliche Dosis-/Präparat-Wechsel)

<sup>2</sup> zu allen Messungen begleitende Statint-Einnahme (inkl. mögliche Dosis-/Präparat-Wechsel)

**Tab. 16.1: Ergebnisse multiple lineare Regression ohne Moderation für durchschnittlich erreichte mittlere relative LDL-C-Senkung über Gesamtzeitraum – Modell III**, Einschluss von Patienten mit  $\geq 2$  LDL-C-Messung unter PCSK9i (exklusive der 8 Patienten mit unklarer Basis-LLT zu Therapiebeginn,  $n=788$ ).

Kovariaten [Referenzkategorie]	nicht-standardisiert		Beta - standardi- siert	T	p-Wert	95% KI	
	Regressions- Koeffizient B	Std.- Fehler				untere Grenze	obere Grenze
Altersgruppe [<70 Jahre]	-1,002	2,032	-0,028	-0,493	0,622	-4,991	2,987
<i>Geschlecht [männlich]</i>	-4,688	1,123	-0,144	-4,173	<b>&lt;0,001</b>	-6,893	-2,482
<i>Baseline-LDL [metrisch]</i>	0,034	0,01	0,134	3,363	<b>0,001</b>	0,014	0,054
<i>Adhärenz [ja]</i>	-5,796	1,398	-0,152	-4,145	<b>&lt;0,001</b>	-8,54	-3,051
<i>FH [nein]</i>	-3,132	1,245	-0,095	-2,515	<b>0,012</b>	-5,576	-0,687
Nicht-Statin-LLT <sup>1</sup> [nein]	2,592	1,358	0,081	1,908	0,057	-0,074	5,258
Statin <sup>2</sup> [nein]	3,838	1,481	0,118	2,592	<b>0,01</b>	0,931	6,746
PCSK9i [Evolocumab 140mg, konstant]							
inkonstantes Präparat/Dosis	-3,873	1,547	-0,109	-2,504	<b>0,012</b>	-6,909	-0,837
Alirocumab 75 mg, konstant	-7,78	2,409	-0,131	-3,23	<b>0,001</b>	-12,509	-3,051
Alirocumab 150mg, konstant	-0,486	1,885	-0,011	-0,258	0,796	-4,187	3,214
<b>Moderatoreffekte von Alter ≥70 Jahre (Kovariate * Altersgruppe)</b>							
Nicht-Statin-LLT <sup>1</sup> [nein]	2,315	2,547	0,046	0,909	0,364	-2,685	7,316
mit Statin <sup>2</sup> [nein]	3,966	2,776	0,062	1,428	0,154	-1,485	9,416
PCSK9i [Evolocumab 140mg, konstant]							
inkonstantes Präparat/Dosis	-1,199	2,841	-0,02	-0,422	0,673	-6,776	4,377
Alirocumab 75 mg, konstant	2,435	4,927	0,02	0,494	0,621	-7,236	12,107
Alirocumab 150mg, konstant	-7,749	3,769	-0,088	-2,056	<b>0,04</b>	-15,148	-0,35

R<sup>2</sup>=0,121, korrigiertes R<sup>2</sup>=0,104, F(15, 772)=7,083, p<0,001 (in kursiv: Adjustierungsvariablen)

<sup>1</sup> zu allen Messungen begleitende Nicht-Statin-LLT-Einnahme (inkl. mögliche Dosis-/Präparat-Wechsel)

<sup>2</sup> zu allen Messungen begleitende Statin-Einnahme (inkl. mögliche Dosis-/Präparat-Wechsel)

**Tab. 16.2: Ergebnisse multiple lineare Regression mit Moderation für durchschnittlich erreichte mittlere relative LDL-C-Senkung über Gesamtzeitraum – Modell IV,** Einschluss von Patienten mit ≥2 LDL-C-Messung unter PCSK9i (exklusive der 8 Patienten mit unklarer Basis-LLT zu Therapiebeginn, n=788).

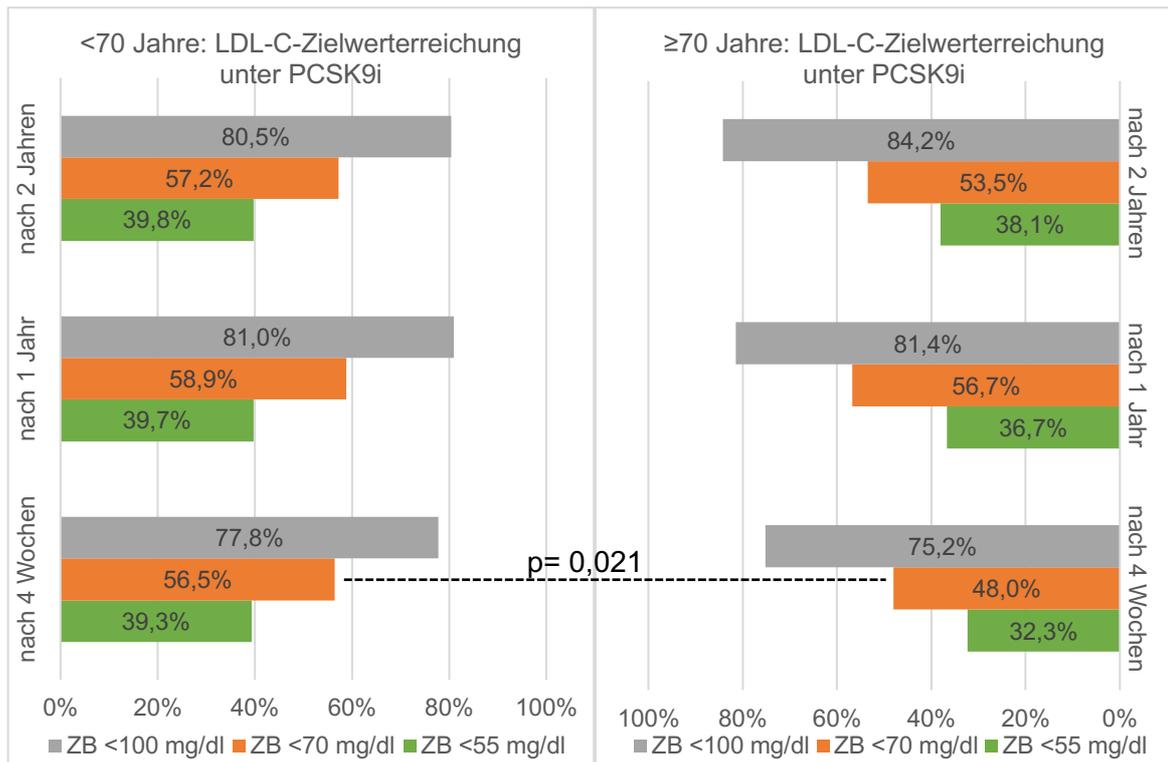
Es resultierte auch in der Analyse über den Gesamtzeitraum sowohl die konstante Einnahme von Statinen als auch von Nicht-Statin-LLTs (Modell III) in signifikant größeren relativen LDL-C-Absenkungen. Beiden Altersgruppen gemein war, dass die Anwendung von Alirocumab 75mg (<70J: -7,8%, ≥70J: -5,3%) sowie auch von im Therapieverlauf wechselnder PCSK9i-Therapeutika (<70J: -3,9%, ≥70J: -5,1%) im Vergleich zur konstanten Evolocumab-Therapie in signifikant geringeren relativen LDL-C-Reduktionen mündete. Bei Patienten mit konstanter Alirocumab 150mg-Einnahme ergab sich auch in der Gesamtzeitraumanalyse ein signifikanter altersabhängiger Effekt. Im Vergleich zu jüngeren Patienten erzielten ältere Patienten eine um 7,7% geringere LDL-C-Senkung unter dieser PCSK9i-Variante. Im Vergleich zu Evolocumab war die LDL-C-senkende Potenz von Alirocumab 150mg in älteren Anwendern damit um ca. 8,2% reduziert. Das höhere Alter per se (≥70J) stellte indes in keinem Modell eine signifikante Einflussvariable auf die Höhe der relativen LDL-C-Reduktion dar.

### 6.2.1.3 Therapiezieleerreichung

Die aktuellen Leitlinien der EAS/ESC von 2019 geben niedrigere LDL-C-Zielwerte als vorherigen die Leitlinien von 2016 vor. Beide Versionen fordern aber wenigstens eine 50%ige Reduktion des LDL-C-Ausgangswertes (6, 32). Da diese Arbeit PCSK9i-Behandlungen seit 2015 berücksichtigt und damit auch Patienten einschloss, die gemäß den älteren Empfehlungen eingestellt wurden, erfolgten die Analysen für beide LDL-C-Zielwertformulierungen (zwecks Übersichtlichkeit ungeachtet des patientenindividuellen Therapiebeginns, Einschluss aller Patienten mit  $\geq 1$  Verlaufslabor unter PCSK9i). Es wurden jeweils die Zielwerte für die Risikokategorien „sehr hoch“ und „hoch“ berücksichtigt. Die nachfolgenden Analysen und p-Wertberechnungen erfolgten per Chi-Quadrat-Test.

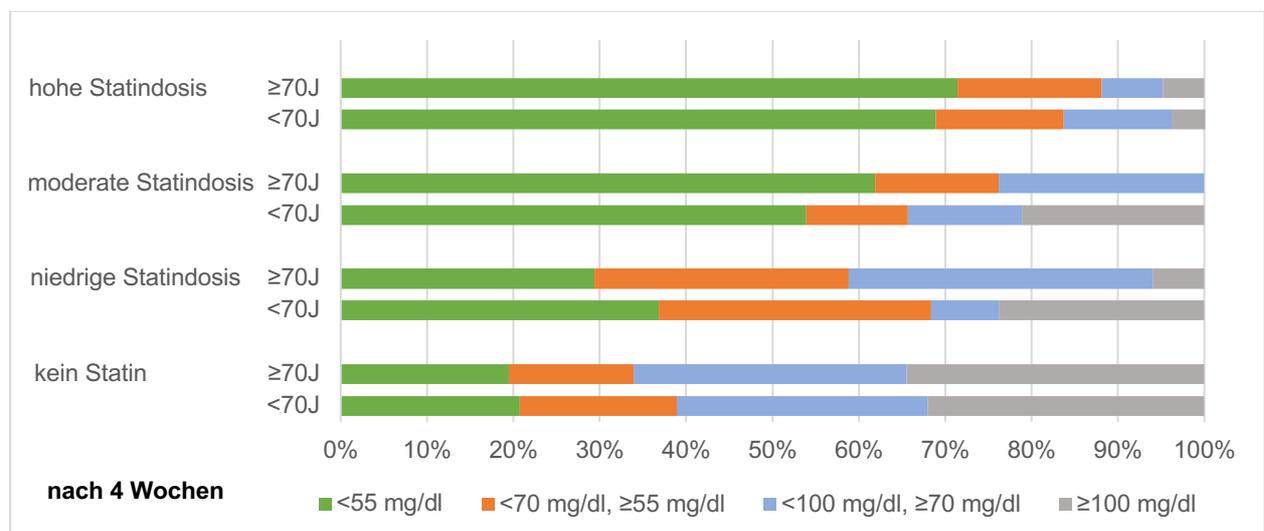
Eine mind. 50%ige Reduktion des PCSK9i-naiven Ausgangswertes erreichten nach 4 Wochen 64,6% der älteren und 66,5% der jüngeren Patienten. Ähnliche Zahlen zeigten sich bei der Messung nach etwa 1 Jahr Therapie, hier wiesen 66,2% der älteren und 69,1% der jüngeren Patienten LDL-C-Werte auf, die wenigstens um die Hälfte niedriger waren als die PCSK9i-prätherapeutischen Spiegel. Zum letzten erfassten Messzeitpunkt nach etwa 2 Jahren erfüllten 66,8% der älteren und 64,1% der jüngeren PCSK9i-Anwender dieses Kriterium. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. dieses Therapieziels (mind. 50%ige LDL-C-Reduktion) ergaben sich dabei bei keiner der erhobenen laborchemischen Verlaufskontrollen.

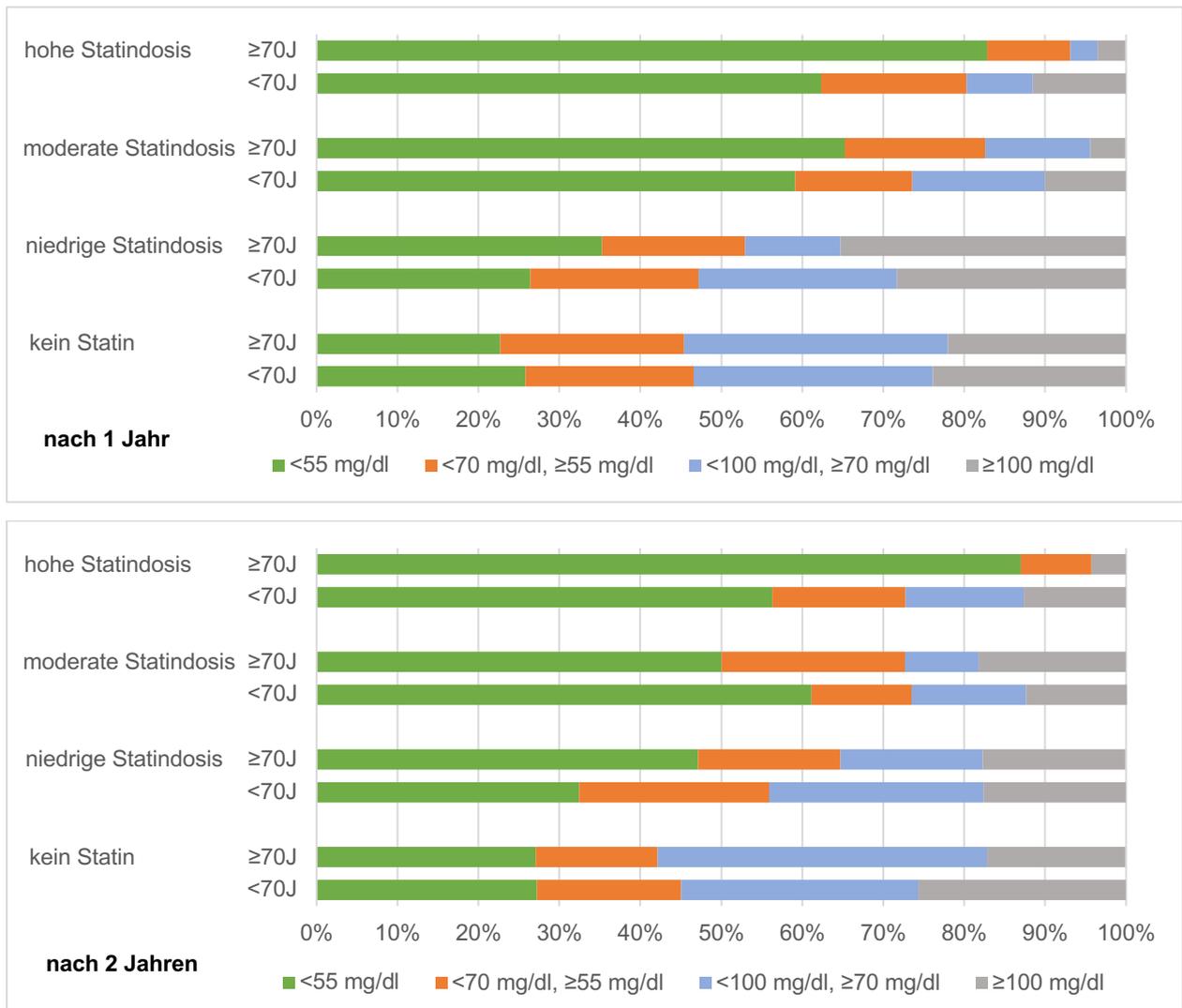
Der Anteil jener Patienten, der unter PCSK9i die Zielwerte leitliniengerecht erfüllte, wurde in Abb. 13 gruppenvergleichend dargestellt. Erkennbar war, dass jüngere Patienten zu allen drei Messungen häufiger als ältere Patienten die LDL-Zielwerte von  $<55$  und  $<70$  mg/dl erreichen konnten. Signifikant gestaltete sich allerdings nur die Erreichung des  $<70$  mg/dl-LDL-ZBs nach 4-wöchiger PCSK9i-Anwendung. Über alle erhobenen Messungen betrachtet, konnten 63,4% der Älteren und 71,6% der Jüngeren mind. einmal den  $<70$ mg-Zielwert erfüllen. 45,3% der Älteren und 55,8% der Jüngeren erreichten zudem mind. einmal den  $<55$ mg-Zielwert.



**Abb. 13: LDL-C-Therapiezielerreichung gemäß der EAS/ESC-Leitlinien 2016/2019,** Anteil an Patienten, die zum jeweiligen Messzeitpunkt die angegebenen LDL-C-Zielwerte aufwiesen (ZB= Zielbereich) (6, 32).

Die vorherigen Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass eine begleitende orale LLT wesentlichen Einfluss auf die PCSK9i-Effizienz nimmt. Abb. 11 und 12 ließen erkennen, dass PCSK9i-Anwender beider Altersgruppen unter oraler Kombinationstherapie mit Statinen niedrigere LDL-C-Werte erzielten und die empfohlenen LDL-C-Grenzwerte im Median damit auch eher erreichten. Es erfolgte daher hypothesengerecht eine gruppenvergleichende Darstellung der Zielerreichung in Abhängigkeit einer Komedikation mit dieser Wirkstoffklasse (siehe Abb. 14.1-14.3).





**Abb. 14.1 bis 14.3 (von oben nach unten): LDL-C-Therapiezieleerreichung unter PCSK9i in Abhängigkeit einer Statin-Komedikation im Gruppenvergleich nach 4 Wochen, 1 Jahr und 2 Jahren, Anteil an Patienten, die zum jeweiligen Messzeitpunkt die LDL-C-Zielwerte nach EAS/ESC-Empfehlungen erfüllten (6, 32).**

Erkennbar war über beide Altersgruppen hinweg, dass der Anteil an Patienten mit Erfüllung der Zielwertvorgaben unter den Statin-Einnehmenden größer war als jener unter den Patienten ohne eine solche Komedikation. Mit höherer Statinintensität sank über alle drei erhobenen Messungen auch der Anteil an Patienten, der die Zielwerte unter PCSK9i verfehlten. Insgesamt ließ sich aber altersübergreifend konstatieren, dass eine Statin-begleitete PCSK9i-Therapie häufiger zur Erreichung der EAS/ESC-Empfehlungen führte als jene ohne entsprechende Komedikation.

### 6.2.2 Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse unter Therapie

Während der beobachteten Therapiedauer waren max. 3 CVEs pro Patienten aufgetreten. In Tab. 17 sind Art und Häufigkeiten an CVEs unter PCSK9i aufgeführt.

Gruppe	Gesamt	<70 Jahre	≥70 Jahre	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Anzahl</b>	906	650	256	
<b>≥1 CVE unter PCSK9i erlitten?, n (%)</b>				
<b>ja</b>	106 (11,7%)	69 (10,6)	37 (14,5)	0,106
<b>CVE-Anzahl unter PCSK9i, n (%)</b>				
<b>1 x CVE</b>	81 (8,9)	54 (8,3)	27 (10,5)	0,288
<b>2 x CVE</b>	17 (1,9)	13 (2)	4 (1,6)	0,791 <sup>b</sup>
<b>3 x CVE</b>	8 (0,9)	2 (0,3)	6 (2,3)	<b>0,008<sup>b</sup></b>
<b>CVE, n (%)</b>				
<b>MI</b>	20 (2,2)	9 (1,4)	11 (4,3)	<b>0,007</b>
<b>koronare Revaskularisierung</b>				
<i>PCI/PTCA/Stent</i>	48 (5,3)	33 (5,1)	15 (5,9)	0,636
<i>Bypass</i>	5 (0,6)	4 (0,6)	1 (0,4)	1 <sup>b</sup>
<b>ischämischer Apoplex</b>	10 (1,1)	4 (0,6)	6 (2,3)	<b>0,035<sup>b</sup></b>
<b>TIA</b>	7 (0,8)	4 (0,6)	3 (1,2)	0,410 <sup>b</sup>
<b>pAVK-Intervention</b>	22 (2,4)	16 (2,5)	6 (2,3)	0,917
<b>Hospitalisierung bei iAP*</b>	7 (0,8)	5 (0,8)	2 (0,8)	1 <sup>b</sup>
<b>Intervention bei Karotisstenose</b>	5 (0,6)	4 (0,6)	1 (0,4)	1 <sup>b</sup>
<b>Sonstige, n (%)</b>				
<b>Neudiagnose KHK</b>	7 (0,8)	5 (0,8)	2 (0,8)	1 <sup>b</sup>
<b>nicht-CV-Tod</b>	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,4)	0,488 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>Exakter Fisher-Test

\* ohne Notwendigkeit der koronaren Revaskularisierung

**Tab. 17: Kardiovaskuläre Ereignisse unter PCSK9i-Therapie im Gruppenvergleich**

### 6.3 Verträglichkeit der PCSK9-Inhibitor-Therapie

#### 6.3.1 Einfluss auf andere Laborparameter (abnormale Werte)

Die folgenden Angaben beziehen sich auf Patienten mit verfügbaren Verlaufslabordaten zu den Nicht-Lipidparametern zu den jeweiligen Messzeitpunkten.

Gruppe	Gesamt	<70 Jahre	≥70 Jahre	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Leber: ALT oder AST &gt;2 UNL, n (%)<sup>*</sup></b>				
T1	8 (0,9)	6 (1)	2 (0,8)	1
T2	14 (1,9)	13 (2,4)	1 (0,5)	0,128
T3	8 (1,1)	7 (1,4)	1 (0,5)	0,453
<b>Muskelenzyme: CK &gt;4 UNL, n (%)<sup>**</sup></b>				
T1	4 (0,5)	3 (0,5)	1 (0,4)	1
T2	7 (1)	7 (1,3)	0	0,199
T3	2 (0,3)	2 (0,4)	0	1
<b>Neu-Diabetes<sup>1</sup> (%)</b>				
n= 906 (alle Patienten mit Verlaufsdokumentation)	14 (1,6)	9 (1,4)	5 (2)	0,554

<sup>\*</sup> exklusive 27 Patienten <70 Jahre mit ALT/AST >2UNL bereits prätherapeutisch

<sup>\*\*</sup> exklusive 7 Patienten <70 Jahre und 1 Patient ≥70 Jahre mit CK>4UNL bereits prätherapeutisch

<sup>1</sup> Erstdokumentation in Patientenakte, einschließlich Patienten mit prädiabetischem HbA1C zu Therapiebeginn

x>UNL= mehr als das x-fache der oberen Normgrenze, <sup>a</sup>Exakter Fisher-Test

T1= nach 4 Wochen, T2= nach ca. 1 Jahr, T3= nach ca. 2 Jahren

**Tab. 18: Laboranomalitäten unter PCSK9i im Gruppenvergleich**

#### 6.3.2 Patientenberichtete unerwünschte Ereignisse

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich nur auf jene Patienten, bei denen UEs über den beobachteten Therapieverlauf auch erfasst worden waren (siehe Kapitel 5.3.3.2).

Gruppe	Gesamt	<70 Jahre	≥70 Jahre	p-Wert <sup>a</sup>
Anzahl, n <sup>1</sup>	857	604	253	
<b>UE, n (%)</b>				
Nasopharyngitis	284 (33,1)	202 (33,4)	82 (32,4)	0,77
Husten	129 (15,1)	95 (15,7)	34 (13,4)	0,393
Halsschmerzen	125 (14,6)	97 (16,1)	28 (11,2)	0,059
grippeähnliche Symptome	97 (11,3)	67 (11,1)	30 (11,9)	0,747
Fieber	19 (2,2)	16 (2,6)	3 (1,2)	0,184
Rückenschmerzen	170 (19,8)	125 (20,7)	45 (17,8)	0,33
Arthralgien	219 (25,6)	152 (25,2)	67 (26,5)	0,687
Myalgien	315 (36,8)	206 (34,1)	109 (43,1)	<b>0,013</b>
Übelkeit	81 (9,5)	62 (10,3)	19 (7,5)	0,209
Erbrechen	9 (1,1)	7 (1,2)	2 (0,8)	1 <sup>b</sup>
GI-Beschwerden	90 (10,5)	61 (10,2)	29 (11,5)	0,553
Kopfschmerzen	144 (16,8)	103 (17,1)	41 (16,2)	0,762
Schwindel	111 (13)	76 (12,6)	35 (13,8)	0,619
allergische Reaktion	25 (2,9)	15 (2,5)	10 (4)	0,244
Pruritus	110 (12,8)	68 (11,3)	42 (16,6)	<b>0,033</b>
Gewichtszunahme	106 (12,4)	76 (12,6)	30 (11,9)	0,769
vermehrtes Schwitzen	154 (18)	110 (18,2)	44 (17,4)	0,775
Müdigkeit	269 (31,4)	205 (33,9)	64 (25,3)	<b>0,013</b>
Nervosität/ innere Unruhe	104 (12,1)	77 (12,7)	27 (10,7)	0,396
Reaktion an der Einstichstelle	73 (8,5)	63 (10,4)	10 (4)	<b>0,002</b>
Dyspnoe	58 (6,8)	31 (5,1)	27 (10,7)	<b>0,003</b>
<b>Sonstige*, n (%)</b>				<b>p-Wert<sup>b</sup></b>
Blutdruckentgleisungen nach Injektion	11 (1,3)	6 (1)	5 (2)	0,316
Palpitationen nach Injektion	9 (1,1)	4 (0,7)	5 (2)	0,134
Benommenheit	10 (1,2)	3 (0,5)	7 (2,8)	<b>0,009</b>
Gedächtnisprobleme	11 (1,3)	5 (0,8)	6 (2,4)	0,092
Hypersalivation	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,4)	0,504
Haarausfall	7 (0,8)	5 (0,8)	2 (0,8)	1
Schlafstörungen	24 (2,8)	15 (2,5)	9 (3,6)	0,385 <sup>a</sup>
Mundtrockenheit	5 (0,6)	1 (0,2)	4 (1,6)	<b>0,029</b>
depressive Verstimmung (Antriebsarmut, Lustlosigkeit, getrübe Stimmung o.ä.)	10 (1,2)	7 (1,2)	3 (1,2)	1
Konzentrationsstörungen	12 (1,4)	8 (1,3)	4 (1,6)	0,756
Raynaud-Phänomen	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0,295
Sodbrennen	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,4)	0,504
rezidivierende Zystitiden	1 (0,1)	0	1 (0,4)	0,295
rezidivierender Herpes labialis	1 (0,1)	1 (0,2)	0	1
Libidoverlust	3 (0,4)	2 (0,3)	1 (0,4)	1
Sehstörungen	8 (0,9)	5 (0,8)	3 (1,2)	0,7
Geschmacksstörungen	1 (0,1)	1 (0,2)	0	1
Konjunktivitis nach Injektion	2 (0,2)	2 (0,3)	0	1
Parästhesien	4 (0,5)	2 (0,3)	2 (0,8)	0,586
Heiserkeit	2 (0,2)	2 (0,3)	0	1
Exanthem	48 (5,6)	25 (4,1)	23 (9,1)	<b>0,004<sup>a</sup></b>

<sup>a</sup>Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>Exakter Fisher-Test <sup>1</sup>Patienten mit UE-Erfassung über den beobachteten Therapiezeitraum  
\*Ereignisse, die Patienten als Folge der PCSK9i-Anwendung berichteten, Angaben z.B. aus UAW-Meldebögen ans PEI, Patientenbemerkungen in Visitendokumentation etc.

**Tab. 19: Nebenwirkungen unter PCSK9i im Gruppenvergleich, alle Angaben auf Patienten bezogen mit verfügbaren Daten zur Verträglichkeit.**

Bei den älteren Patienten hatten 75,9% und bei den jüngeren Patienten 75% wenigstens

ein UE als Folge der PCSK9i-Anwendung angegeben (p=0,783). Gruppenübergreifend gehörten Myalgien, Arthralgien, Müdigkeit und Nasopharyngitis zu den häufigsten berichteten UEs. Muskuloskeletale Beschwerden waren in beiden Gruppen häufiger von Patienten mit dokumentierter Statintoleranz berichtet worden (Rückenschmerzen/Myalgien/Arthralgien bei *keine Statintoleranz* vs. Statintoleranz (ohne Differenzierung in partiell oder komplett) – <70J: 15,5% vs. 22,1%/ 24% vs. 36,8%/ 19,4% vs. 26,7%; ≥70J: 9,1% vs. 19,1%/ 30,3% vs. 45%/ 21,2% vs. 27,3%).

### 6.3.3 Therapieabbrüche

#### 6.3.3.1 Häufigkeiten und Gründe

Der Anteil an Therapieabbrechern war in älteren signifikant höher als jener unter den jüngeren PCSK9i-Nutzern. Die Gründe für etwaige Therapieabbrüche unterschieden sich hingegen zwischen den Altersgruppen nicht signifikant (nur auf Therapieabbrecher bezogen:  $\chi^2(4)=1,472$ , p=0,832). In beiden Altersgruppen war die häufigste zum Abbruch führende Ursache das Auftreten von Nebenwirkungen. Bei 88,9% der jüngeren und 91,1% der älteren Therapieabbrecher war dieser Grund dokumentiert. Bei den Patienten mit Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen waren subjektiv empfundene Beschwerden bei 93,1% bzw. 96,1% der jüngeren bzw. älteren Patienten ursächlich. Lediglich bei 6,9% bzw. 3,9% der jüngeren bzw. älteren PCSK9i-Anwendern mit Abbruch bei Nebenwirkungen stellten abnorme Biomarker die Ursache der Therapiebeendigung dar. Eine fragliche bzw. fehlende Indikation führte hingegen bei 7,4% dieser jüngeren und 7,1% dieser älteren Patienten zur Beendigung der Therapie. Organisatorische bzw. administrative Aspekte (z.B. fehlende Kostenübernahme durch Krankenkasse oder mangelnde Adhärenz des Patienten) waren bei 1,2% der jüngeren und keinem der älteren Therapieabbrecher ausschlaggebend.

Gruppe	Gesamt	<70 Jahre	≥70 Jahre	p-Wert <sup>a</sup>
<b>Anzahl n (%)</b>	906	650	256	
<b>Therapieabbruch innerhalb der ersten 2 Therapiejahre?, n (%)</b>				
<b>ja</b>	137 (15,1)	81 (12,5)	56 (21,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Abbruchgründe, n (%)</b>				
<b>Nebenwirkungen</b>	123 (13,6)	72 (11,1)	51 (19,9)	<b>&lt;0,001</b>
<i>subjektiv empfundene UE</i>	116 (12,8)	67 (10,3)	49 (19,1)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Laboranomalitäten</i>	7 (0,8)	5 (0,8)	2 (0,8)	1 <sup>b</sup>
<b>Organisation</b>	1 (0,1)	1 (0,2)	0	1 <sup>b</sup>
<b>Indikation</b>	10 (1,1)	6 (0,9)	4 (1,6)	0,481 <sup>b</sup>
<b>Schwangerschaft</b>	1 (0,1)	1 (0,2)	0	1 <sup>b</sup>
<b>Tod</b>	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,4)	0,486 <sup>b</sup>

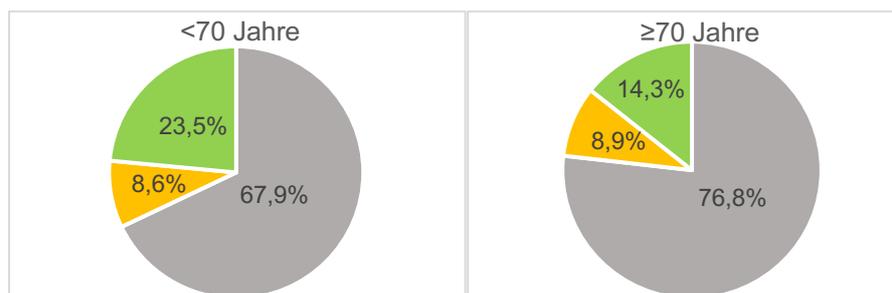
<sup>a</sup>Chi-Quadrat-Test, <sup>b</sup>Exakter Fisher-Test

**Tab. 20: Häufigkeiten und Gründe für Therapieabbrüche im Altersgruppenvergleich**

Tab. 20 listet die Abbruchgründe noch einmal in Bezug auf die gesamte Kohorte auf. Hierbei ließ sich erkennen, dass in Bezug auf die Gesamtheit, ein signifikant größerer Anteil in der älteren Kohorte die PCSK9i-Applikationen aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr fortsetzen konnte bzw. wollte.

Die Abbruchraten unterschieden sich altersgruppenübergreifend im Hinblick auf das Statintoleranzniveau auf. Bei den jüngeren Patienten hatten 14,6% der Statintoleranten und 4,9% der Statintoleranten die PCSK9i-Einnahme abgebrochen. Bei den  $\geq 70$ -Jährigen war der Anteil an Therapieabbrechern unter den Statintoleranten ebenfalls höher (22,9% vs. 15,2%). Betrachtete man die Abbruchraten unter einer differenzierteren Unterteilung der Statinunverträglichkeit in partiell und komplett fiel weiterhin auf, dass komplett Intolerante in beiden Altersgruppen die jeweils höchsten Abbruchraten gezeigt hatten. Die Kreisdiagramme in Abb. 15 veranschaulichen diese Beobachtung noch einmal in Bezug auf die Gesamtheit der Therapieabbrecher.

■ komplette Statintoleranz ■ partielle Statintoleranz ■ kein Statintoleranz



**Abb. 15: Zusammensetzung der Therapieabbrecher nach Statintoleranz in beiden Altersgruppen, 100% entsprechen allen Therapieabbrechern in der jeweiligen Gruppe.**

Eine ähnliche Beobachtung ergab sich für die Geschlechterzugehörigkeit. Sowohl bei den jüngeren (19,6% vs. 8%) als auch bei den älteren Patienten (26,6% vs. 17,4%) brachen Frauen häufiger als Männer die PCSK9i-Therapie ab.

### 6.3.3.2 Reexposition mit PCSK9-Inhibitor nach Therapieabbruch

Nach Behandlungsabbruch erfolgte bei 10 von 81 jüngeren Patienten (12,3%) ein erneuter PCSK9i-Therapieversuch. Bei den älteren Patienten war eine Reinitiation nur bei 3 der 56 Fälle (5,4%) erfolgt. In der Gruppe der  $\geq 70$ -Jährigen tolerierten 2 Patienten nach erneutem Beginn die PCSK9i-Behandlung, nur bei einem Patienten mussten die Applikationen aufgrund von erneut auftretenden Beschwerden unter PCSK9i wieder beendet werden. In der jüngeren Vergleichsgruppe war die Therapiereinitiation bei 7 der 10 Patienten erfolglos. Bei den 3 anderen dieser Patienten gelang die Wiederaufnahme der PCSK9i-Anwendung (darunter 2 Patienten mit initialem nebenwirkungsinduziertem Abbruch, 1 Patientin mit Wiederaufnahme nach Schwangerschaft).

### 6.3.4 Anpassungen der PCSK9-Inhibitor-Therapie

n, (%)	<70 Jahre (n=171)	≥70 Jahre (n=72)	
<b>PCSK9i-Umstellung wegen Unverträglichkeit</b>	n=82	n=45	
<i>Dosisreduktion (Alirocumab 150mg → 75mg)</i>	8 (9,8)	7 (15,6)	
<i>Präparatwechsel (Evolocumab ↔ Alirocumab)</i>	62 (75,6)	30 (66,7)	
<i>Präparatwechsel + Dosisreduktion</i>	12 (14,6)	8 (17,8)	
Effekt der PCSK9i-Umstellung			
	<i>bessere Verträglichkeit</i>	44 (54,3)	26 (56,5)
	<i>gleiche Verträglichkeit</i>	31 (38,3)	18 (39,1)
<i>schlechtere Verträglichkeit</i>	6 (7,4)	2 (4,3)	
<b>PCSK9i-Umstellung zur LDL-C-Optimierung</b>	n=51	n=15	
Grund	LDL zu hoch	45 (88,2)	15 (100)
	LDL „zu niedrig“	6 (11,8)	0
<b>PCSK9i-Umstellung aus anderen Gründen</b>	n=65	n=23	
Patentstreit (Alirocumab → Evolocumab)	64 (98,5)	22 (95,7)	
Sonstige (nicht medizinisch begründet)	1 (1,5)	1 (4,3)	

**Tab. 21: Gründe für PCSK9i-Therapieanpassungen und Effekte der Anpassungen für beide Altersgruppen,** Prozentangaben bezogen auf die angegebene Gesamtanzahl in der jeweiligen Kategorie zur Umstellungsursache, es erfolgten z.T. pro Patienten mehrere Umstellungen aus verschiedenen Gründen).

Bei 171 jüngeren (26,3%) und 72 älteren (28,1%) Patienten erfolgten binnen der ersten 2 Therapiejahre Umstellungen der PCSK9i-Therapie. Bei älteren Patienten war diese Anpassung etwas häufiger als bei jüngeren Patienten aufgrund von Nebenwirkungen erfolgt (17,6% vs. 12,6%,  $\chi^2(1)=3,753$ ,  $p=0,053$ ). In beiden Altersgruppen führten darauffolgende PCSK9i-Umstellungen in etwa der Hälfte der Fälle zu einer verbesserten Verträglichkeit. Bei Patienten, die die PCSK9i-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen hatten, waren Therapieumstellungen zuvor in etwa einem Drittel aller Fälle erfolgt (<70J: 34,7%, ≥70J: 35,3%).

Nur in der jüngeren Kohorte erfolgten PCSK9i-Veränderungen auch in Folge niedriger LDL-C-Messungen. Insgesamt machte ebenfalls der in Kapitel 6.1.1.5.2 genannte Patentstreit zwischen den Herstellern bei 9,8% der jüngeren und 8,6% der älteren Patienten eine Therapieumstellung von Alirocumab auf Evolocumab erforderlich (123).

### 6.3.5 Einflussfaktoren auf PCSK9-Inhibitor-Verträglichkeit

Zur Untersuchung potentieller Einflussfaktoren, erfolgte die Durchführung einer multiplen binär logistischen Regression. Als PCSK9i-Unverträglichkeit und damit auch abhängige Variable wurde der nebenwirkungsindizierte Therapieabbruch (ja/nein) definiert.

Als Einfluss- bzw. unabhängige Variablen wurden aufgenommen: Altersgruppe (<70 vs. ≥70 Jahre), Geschlecht, Polypharmazie, CCI-Score und Grad der Statintoleranz. Da bis

auf die o.g. Faktoren bisher kaum Daten zu anderen Risikogruppen einer PCSK9i-Unverträglichkeit existieren, erfolgte zur Auswahl weiterer für die Confounder Adjustierung zu berücksichtigender Variablen zunächst eine univariate Überprüfung von Faktoren (siehe Tab. 22), die bereits als Prädiktoren der Statinintoleranz bekannt sind (15, 36). Auch das Vorhandensein einer CVD wurde univariat untersucht (aus der theoretischen Überlegung heraus, dass dadurch womöglich eine größere Motivation zur Aufrechterhaltung der PCSK9i-Therapie und damit auch höhere Barriere für den Therapieabbruch bestanden haben könnte). In diesen Analysen hatte aber lediglich DM einen signifikanten (protektiven) Einfluss auf das Auftreten einer PCSK9i-Unverträglichkeit, diese Variable wurde daher als Kontrollvariable ins multivariate Modell inkludiert.

Kovariaten [Referenzkategorie]	Regressions- koeffizient B	Odds Ratio	95% KI		p-Wert
			untere Grenze	obere Grenze	
Hypothyreose [nein]	0,146	1,158	0,703	1,908	0,566
CKD [nein]	0,329	1,389	0,803	2,403	0,239
HIV [negativ]	0,456	1,578	0,2	12,439	0,665
neuromuskuläre Erkrankung [nein]	-0,723	0,485	0,063	3,745	0,488
Diabetes [nein]	-0,597	0,55	0,325	0,931	<b>0,026</b>
Untergewicht [nein]	0,243	1,275	0,148	11,01	0,825
Adipositas [nein]	-0,192	0,825	0,534	1,276	0,387
manifeste CVD [nein]	-0,037	0,964	0,562	1,651	0,893

**Tab. 22: Univariate logistische Regressionen zur Auswahl von Adjustierungsvariablen für multivariate PCSK9i-Unverträglichkeits-Analyse, Einschluss aller Patienten mit bekanntem Therapieverlauf (n=906).**

Methodisch wurde die Untersuchung des Einflusses eines höheren Alters auf möglichen Prädiktoren einer PCSK9i-Unverträglichkeit erneut durch eine Moderationsanalyse realisiert. Um, wie bereits in Kapitel 6.2.1.2.3 erläutert, die Haupteffekte der unabhängigen Variablen auch unkonditional interpretieren zu können, erfolgten die Analysen jeweils mit und ohne Interaktionsterme (125). Da Ziel der Analyse die Überprüfung der aufgestellten Hypothesen war, wurde als Methode der Regression „Einschluss“ gewählt. Vor Durchführung erfolgte zudem eine Überprüfung der eingeschlossenen Variablen auf Multikollinearität. Die Korrelationen zwischen den interessierenden Prädiktoren waren in beiden Modellen gering ( $r < 0,85$ , nach Schroeder 1990), Multikollinearität dürfte die Analysen daher nicht konfundiert haben (126). Beide Regressionsmodelle hatten eine signifikante prädiktive Leistung (Modellgüte jeweils unterhalb der Tabellen angegeben). Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigte jeweils eine hohe Anpassungsgüte an (Modell V:  $\chi^2(8)=3,348$ ,  $p=0,911$ ; Modell VI:  $\chi^2(8)=2,021$ ,  $p=0,980$ ).

Kovariaten [Referenzkategorie]	Regressionskoeffizient B	Odds Ratio	95% KI		p-Wert
			untere Grenze	obere Grenze	
Altersgruppe [<70 Jahre]	0,548	1,731	1,143	2,62	<b>0,01</b>
Geschlecht [männlich]	0,828	2,289	1,535	3,414	<b>&lt;0,001</b>
Grad der Statintoleranz [keine Statintoleranz]					
partielle	0,675	1,964	0,867	4,451	0,106
komplette	1,26	3,525	1,719	7,228	<b>0,001</b>
Polypharmazie [nein]	-0,138	0,871	0,557	1,362	0,545
CCI-Score	0,044	1,045	0,865	1,264	0,646
<i>Diabetes [nein]</i>	-0,669	0,512	0,282	0,932	<b>0,028</b>

$\chi^2(7)=55,23$   $p<0,001$ , Cox&Snell  $R^2=0,059$ , Nagelkerkes  $R^2=0,108$  (in kursiv: Adjustierungsvariable)

**Tab. 23.1: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für PCSK9i-Unverträglichkeit, ohne Moderation – Modell V**, Einschluss aller Patienten mit bekanntem Therapieverlauf (n=906).

Kovariaten [Referenzkategorie]	Regressionskoeffizient B	Odds Ratio	95% KI		p-Wert
			untere Grenze	obere Grenze	
Altersgruppe [<70 Jahre]	1,67	5,313	1,013	27,855	<b>0,048</b>
Geschlecht [männlich]	0,982	2,671	1,602	4,454	<b>&lt;0,001</b>
Grad der Statintoleranz [keine Statintoleranz]					
partielle	0,928	2,528	0,878	7,279	0,086
komplette	1,54	4,664	1,806	12,042	<b>0,001</b>
Polypharmazie [nein]	-0,098	0,906	0,517	1,59	0,732
CCI-Score [metrisch]	0,043	1,043	0,81	1,343	0,742
<i>Diabetes [nein]</i>	-0,624	0,536	0,294	0,976	<b>0,042</b>
<b>Moderatoreffekte von Alter <math>\geq 70</math> Jahre (Kovariate * Altersgruppe)</b>					
Geschlecht [männlich]	-0,413	0,661	0,291	1,503	0,324
Grad der Statintoleranz [keine Statintoleranz]					
partielle	-0,731	0,482	0,088	2,634	0,399
komplette	-0,812	0,444	0,102	1,937	0,28
Polypharmazie [nein]	-0,161	0,851	0,335	2,163	0,735
CCI-Score [metrisch]	-0,026	0,974	0,683	1,389	0,885

$\chi^2(11)=57,429$ ;  $p<0,001$ , Cox&Snell  $R^2=0,061$ , Nagelkerkes  $R^2=0,112$  (in kursiv: Adjustierungsvariable)

**Tab. 23.2: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse für PCSK9i-Unverträglichkeit, mit Moderation – Modell VI**, Einschluss aller Patienten mit bekanntem Therapieverlauf (n=906).

Modell V: Die Zugehörigkeit zur Altersgruppe der  $\geq 70$ -Jährigen erhöhte die Wahrscheinlichkeit für eine PCSK9i-Unverträglichkeit signifikant. Ältere Patienten hatten damit ein um ca. 73,1% erhöhtes relatives Risiko verglichen mit den  $<70$ -Jährigen. Als signifikanter Risikofaktor erwies sich ebenfalls die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht. Weiterhin zeigte das Vorhandensein einer partiellen Intoleranz gegenüber keiner Statintoleranz auch ein prinzipiell (nahezu um ein zweifaches) erhöhtes Risiko an, signifikant erhöht war dies allerdings nicht. Bei Vorliegen einer kompletten Statintoleranz war die Wahrscheinlichkeit eines nebenwirkungsinduzierten Therapieabbruchs ca. 3,5-fach hö-

her, das relative Risiko bei kompletter Statintoleranz auch eine PCSK9i-Unverträglichkeit aufzuweisen war damit gegenüber keiner Statintoleranz statistisch signifikant erhöht. Im Modell VI mit Einbezug der Interaktionsterme glichen die Effektrichtungen der Haupteffekte denen des ersten Modells. Auffallend war hier aber, dass die ermittelten Odds Ratios (OR) der Haupteffekte (=denen der <70-Jährigen entsprechend) für die interessierenden Prädiktoren größere Werte annahmen als im Modell V. Dies war hinweisend auf einen entsprechend ausgeprägteren Einfluss dieser Faktoren beim jüngeren Patientenkollektiv. Die Betrachtung der Interaktionseffekte unterstützt diese Annahme. Die negativen Regressionskoeffizienten für Geschlecht, beide Grade der Statintoleranz sowie den CCI-Score deuten auf eine Abschwächung und für Polypharmazie auf eine weitere Verstärkung des Einflusses dieser (Risiko-)Faktoren bei höherem Patientenalter hin. Die angegebenen Regressionskoeffizienten sowie OR-Werte der Interaktionsterme entsprechen hierbei allerdings nicht „wahren“ Angaben für die Gruppe der älteren Kohorte. Um eine bessere Interpretation der Effekte zu ermöglichen, wurden diese Werte zunächst umgerechnet (hierzu: Addition der Regressionskoeffizienten des Interaktionsterms mit den jeweiligen Regressionskoeffizienten der am Term beteiligten Variablen sowie dem der Konstante des Modells (Summe=logOdds); diese Summe wurde potenziert ( $\exp(\log\text{Odds})=\text{Odds}$ ); aus den so berechneten Odds konnten die Wahrscheinlichkeiten und Odds Ratios separiert für die Altersgruppen ermittelt werden ( $\text{Odds}/(1+\text{Odds})=\text{Wahrscheinlichkeit}$ ,  $\text{Odds}/\text{Odds}=\text{OR}$ ). Die geringste Abweichung ergab sich für den Einfluss des CCI-Scores. In der älteren Kohorte betrug das zugehörige OR 1,016. Das Risiko für das Auftreten einer PCSK9i-Unverträglichkeit stieg damit für jede Erhöhung des CCI-Scores um 1 Punktwert um 1,6% bei den älteren und 3,4% bei den jüngeren Patienten. Die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht bedeutete auch in älteren Patienten ein größeres Risiko (OR=1,767). Allerdings erhöhte sich die relative Wahrscheinlichkeit für eine PCSK9i-Unverträglichkeit bei weiblichem Geschlecht nur um 76,7% in der älteren gegenüber 167,1% in der jüngeren Gruppe. Ähnlich verhielt sich der Einfluss vom Grad der Statintoleranz. Auch hier wiesen partielle (OR=1,217) und komplette Statintoleranz (OR=2,071) jeweils gegenüber keiner Statin-Unverträglichkeit auch bei Älteren ein erhöhtes relatives Risiko auf. Für das Vorliegen einer partiellen verglichen mit keiner Intoleranz bedeutete dies in älteren Patienten eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,2 vs. den Faktor 2,5 in jüngeren Patienten. Für die komplette Statintoleranz ergab sich in der älteren Kohorte eine Risikoerhöhung um den Faktor 2,1 vs. den Faktor 4,7 in der jüngeren Kohorte. Die polypharmazeutische Versorgung prädispositionierte in beiden Altersgruppen auch nicht signifikant für das Auftreten einer PCSK9i-Unverträglichkeit (OR für  $\geq 70\text{J}$ =0,771).

Für alle genannten Prädiktoren waren die Interaktionseffekte nicht signifikant, d.h. das höhere Alter ( $\geq 70$  Jahre) beeinflusste die Wirkung dieser Faktoren auf die abhängige Variable der PCSK9i-Unverträglichkeit nicht überzufällig.

### **6.3.6 Therapieadhärenz**

Im ersten Behandlungsjahr applizierten 21% der älteren und 17,6% der jüngeren Patienten die PCSK9i nicht regelhaft (bezogen auf  $n=868$ , d.h. Ausschluss von Patienten, die bereits nach 4 Wochen die Therapie beendeten). Es ergab sich dabei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Therapietreue,  $\chi^2(1)=1,313$ ,  $p=0,252$ . Der häufigste Grund für Non-Adhärenz war in beiden Gruppen das Auftreten von Nebenwirkungen gewesen ( $<70$ J: 14%,  $\geq 70$ J: 19,7%). Im 2. Therapiejahr zeigte sich in beiden Gruppen eine gebesserte Adhärenz, hier hatten nur noch 12,4% bzw. 13,3% der älteren bzw. jüngeren Patienten die PCSK9i-Injektionen nicht regelmäßig durchgeführt (bezogen auf  $n=796$ , d.h. Ausschluss von Patienten, die innerhalb des 1. Therapiejahrs abgebrochen hatten),  $\chi^2(1)=0,118$ ,  $p=0,732$ . Nebenwirkungen waren in diesem Jahr auch nur noch bei 7,5% der jüngeren und 8,6% der älteren Patienten ursächlich für ein unregelmäßiges Einnahmeverhalten. Weitere Gründe für unregelmäßiges Einnahmeverhalten stellten v.a. patientenindividuelle Faktoren dar (z.B. mangelnde Motivation zur Rezeptbeschaffung, administrative Schwierigkeiten, versetzte Applikationen aufgrund anderer Erkrankung). Diese Gründe waren anteilmäßig etwas häufiger bei jüngeren Patienten dokumentiert worden, in beiden Altersgruppen stellten sie aber sowohl im 1. als auch 2. Behandlungsjahr eher nachrangige Ursachen dar.

## **7. Diskussion**

### **7.1. Diskussion der Datengrundlage anhand der Studienpopulation**

#### **7.1.1 Diskussion des Baseline-Lipidprofils**

Das PCSK9i-prätherapeutische Lipidprofil hatte sich zwischen älteren und jüngeren Patienten nicht wesentlich unterschieden. In der jüngeren Kohorte waren teilweise aber stärkere Streuungen der Lipidparameter zu vermerken gewesen. Insb. bei den jüngsten Patienten ( $<40$  Jahre) dieser Kohorte waren auffallend höhere prä-PCSK9i LDL-C und TC-Werte gemessen worden. Eine wahrscheinliche Erklärung für diese Beobachtung bietet der verhältnismäßig größere Anteil von FH-Patienten in diesen Subgruppen, erhebliche LDL-C-Erhöhungen sind wesentliches Merkmal dieser Krankheitsentität (117). Daneben zeigte sich ebenfalls in der jüngeren Kohorte, hier allerdings v.a. bei den mittelaltrigen Patienten (50-69J), eine relativ starke Streuung der TG-Werte. In der jüngeren Gruppe gab es damit einen nicht unwesentlichen Anteil an Patienten, die neben der reinen Hy-

percholesterinämie eine ausgeprägte Hypertriglyceridämie aufgewiesen hatten. In der älteren Kohorte waren diese Streuungen insgesamt geringer ausgeprägt, sodass sich hier ein etwas homogeneres prätherapeutisches Lipidprofil darstellte. Signifikante Abweichungen stellten sich aber lediglich in Bezug auf das HDL-C dar, sodass insgesamt vergleichbare Startbedingungen bzgl. der Baseline-Lipidparameter zwischen beiden Altersgruppen gegeben waren. Ähnliche Tendenzen wie in dieser Studie hatten sich auch in den Subanalysen der Studienprogramme gezeigt. So hatten auch die älteren Patienten ( $\geq 65$ J) in ODYSSEY OUTCOMES etwas höhere LDL-C-Ausgangswerte aufgewiesen (12). In FOURIER waren ältere Patienten ( $>69$ J) zwar abweichend durch etwas niedrigere LDL-C-Baseline-Werte gekennzeichnet, die HDL-C-Ausgangswerte waren aber auch hier in älteren Patienten höher und TG-Konzentrationen tendenziell niedriger als in den jüngeren Gruppen (14). Im Vergleich zu den Studien FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES hatten die Patienten dieser Studie allerdings ein ungünstigeres prätherapeutisches Lipidprofil aufgewiesen, in beiden Altersgruppen waren die TC-, LDL-C- und TG-Baseline-Konzentrationen höher als in den genannten Studien (63, 68, 70). Im Vergleich zu anderen RWS-Patientenpopulationen ergaben sich hingegen weniger starke Abweichungen. Daten aus der klinischen Praxis zeigen, dass prä-PCSK9i ebenfalls eher ungünstigere Lipidprofile imponieren. Insbesondere im Hinblick auf die LDL-C-Baseline-Konzentration zeigte sich das Profil der hier eingeschlossenen Patienten beider Altersgruppen vergleichbar (16-20, 22, 74-110). Das Ausgangs-Lipidprofil der älteren Patientenkohorte ähnelte zudem auch dem der RWS von *Davis*, in welcher nur  $\geq 65$ -Jährige eingeschlossen waren. Patienten der *Davis*-RWS hatten allerdings höhere prätherapeutische TG-Spiegel aufgewiesen (186 mg/dl) als das ältere Patientenklientel dieser Kohorte (19). Ausgeprägte Hypertriglyceridämien, wie in dieser Stichprobe, stellten sich allerdings nur in wenigen weiteren RWS dar (22, 74, 79, 86, 91, 101, 104, 106).

### **7.1.2 Diskussion der Patientencharakteristika**

Zwischen der älteren und jüngeren Gruppe hatten sich Unterschiede hinsichtlich der Statinverträglichkeit, Geschlechterverteilung sowie auch Indikationsstellung gezeigt. Einige Merkmale der hier untersuchten Patientenkohorte, insb. in Bezug auf das Baseline-Lipidprofil sowie das Statintoleranzniveau, unterschieden sich zudem teils auch deutlich von denen der Endpunktstudien, wobei im Vergleich zu anderen RWS wiederum geringere Abweichungen imponierten.

In beiden Gruppen hatten zu PCSK9i-Therapiebeginn je mehr als ein Drittel aller Patienten keinerlei orale LLT eingenommen, sodass bei diesen eine PCSK9i-Monotherapie initiiert worden war. Bei älteren Patienten war dieser Anteil tendenziell noch etwas höher.

Ältere hatten auch alle Nicht-Statintoleranzen seltener als jüngere Patienten eingenommen, wenngleich sich hierbei keine signifikanten Abweichungen dargestellt hatten. Sowohl in der jüngeren als auch älteren Kohorte hatten jeweils mehr als die Hälfte aller Patienten zu PCSK9i-Therapiebeginn keine Statintherapie bei kompletter Intoleranz erhalten. Lediglich 12,9% der Älteren hatten in der Vorgeschichte keine Beschwerden unter Statinen erfahren, wohingegen dies in der jüngeren Kohorte mit 22,2% auf fast doppelt so viele zugetroffen hatte. Infolgedessen divergierte der Anteil an Patienten, die sowohl eine Statintherapie allgemein als auch in hochintensiver Form zu PCSK9i-Therapiebeginn erhielten signifikant. Diese Unterschiede bzgl. der Statintoleranz bedeuten einerseits eine Einschränkung bei der Vergleichbarkeit der Gruppen, andererseits spiegeln sie wahrscheinlich auch zu einem gewissen Grad die Behandlungsrealität wider, da ein höheres Alter einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten eben dieser Unverträglichkeit darstellt und so das Phänomen einer Statintoleranz mit steigendem Alter ebenfalls prävalenter wird (3, 5). In beiden Kohorten erhielten zudem auch weibliche Patienten seltener eine Statin-Komedikation, auch diese Beobachtung ist gut mit der aktuellen Datenlage zur Statintoleranz vereinbar (36). Gleichzeitig war der Anteil weiblicher Patienten in der älteren Kohorte auch signifikant größer als jener in der jüngeren Gruppe. Diese Abweichung lässt sich anhand epidemiologischer Daten begründen, die zeigen, dass Frauen erst in vergleichsweise höherem Alter CVDs sowie behandlungsbedürftige Hyperlipidämien entwickeln (7, 23). Des Weiteren ergaben sich auch signifikante Abweichungen in Bezug auf die Indikationsstellung: CVDs waren prävalenter in älteren Patienten, FH-Diagnosen hingegen (bei fehlender CVD) in jüngeren Patienten. Eine Beobachtung die abermals kongruent zur Evidenz steigender CVD-Raten in älteren Personen ist (1). Der mit dem Alter ansteigende Anteil weiblicher sowie CV-Erkrankter PCSK9i-Nutzer kann dementsprechend als Bestandteil der *Real World* Gegebenheiten dieser Studie verstanden werden. In Kontrast zu den Endpunktstudien, die je ein Mindestalter von 40 Jahren definiert hatten, schloss diese Studie schon Patienten ab 21 Jahren ein (68, 70). Mit insgesamt 24 Patienten (2,6%) war aber auch in dieser Studie der Anteil <40-Jähriger eher gering. Das mediane Alter der hier als Vergleichsgruppe dienenden <70-jährige Kohorte war hingegen ähnlich zu dem in FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES. Das Geschlechterverhältnis dieser Stichprobe war ausgeglichener als in den Endpunktstudien, die zu etwa Dreiviertel männliche Probanden umfasst hatten. Abweichend war auch der Anteil statintoleranter Patienten. Während eine Statineinnahme in FOURIER sogar obligat und in ODYSSEY lediglich in weniger als 3% aller Patienten nicht etabliert war, zeigte sich in beiden Altersgruppen dieser Studie mit je über 50% aller Patienten ohne Einnahme von Statinen bei Intoleranz ein deutlicher Unterschied. Es resultierte dementsprechend auch

ein relevanter Unterschied hinsichtlich des Anteils an Patienten mit hochdosierter Statin-Einnahme. Die deutlich höheren Lipidspiegel (für LDL-C, TC, TG) dieser Stichprobe zu Therapiebeginn lassen sich vor diesem Hintergrund entsprechend plausibel begründen (68, 70). Für Nicht-Statins-LLTs (insb. Ezetimib) galt hingegen, dass sie deutlich häufiger als in den Endpunktstudien eingenommen worden (62). RWS legen aber nahe, dass die Behandlungsrealität eher den Charakteristika der hier eingeschlossenen Patienten zu entsprechen scheint. Bisherige RWS wiesen ebenfalls eher hohe Raten an statinintoleranten Patienten auf, wobei zumeist wenigstens bei der Hälfte der PCSK9i-Behandelten eine Unverträglichkeit gegenüber Statinen zu einer Therapielimitierung geführt hatte. „Optimierte“ Therapiekombinationen aus hoch dosiertem Statin und PCSK9i scheinen in der klinischen Routine also eher seltener vorzukommen (16, 17, 19, 20, 22, 74-82, 84, 86-94, 96-108). Der verhältnismäßig höhere Anteil an Statinintoleranten in der älteren Kohorte glich auch dem von *Davis*, wobei das dort eingeschlossene Kollektiv etwas seltener vom Phänomen der Statinintoleranz betroffen war (*Davis* 71% vs. in dieser Studie 87,1%) (19). Beim Vergleich mit altersstratifizierten Subanalysen der Endpunktstudien ließen sich jedoch ähnliche Tendenzen wie auch in dieser Patientenkohorte erkennen. Mit höherem Alter stieg auch dort der Anteil weiblicher Patienten, die Rate an CV-Risikofaktoren (Hypertonie, DM, CKD, Ausnahme: aktiver Nikotinabusus) und die Häufigkeit der CVDs (c/pAVK, KHK) an. Der Anteil an Patienten mit höheren Statindosierungen sank indes, wenngleich mit Evolocumab Behandelte in allen Fällen Statine einnahmen und bei Alirocumab lediglich 4,7% der  $\geq 65$ -Jährigen kein Statin erhielten (11, 12, 14).

## **7.2 Diskussion der Wirksamkeitsanalyse**

### **7.2.1 Wirksamkeit im Gesamtvergleich**

Die Höhe der LDL-C-Reduktion bewegte sich in beiden Altersgruppen zwischen 50-60%, sodass diese Werte in etwa dem zu erwartenden Niveau (basierend auf Ergebnissen der Studienprogramme) entsprachen (9, 63, 127). Im Vergleich zu den Endpunktstudien wurden bei höheren LDL-C-Baseline-Werten in beiden Altersgruppen im Therapieverlauf aber entsprechend höhere mediane LDL-C-Konzentrationen gemessen (62, 68, 70). In Kapitel 6.2.1.1 wurden zudem absolute und relative LDL-C-Veränderungen deskriptiv in den jeweiligen Alterssubgruppen dargestellt. Bei den jüngsten Patienten dieser Stichprobe (<40J) waren die vergleichsweise schwächsten LDL-C-Absenkungen über den Therapieverlauf aufgefallen. Für die Erklärung dieser Beobachtung dürfte v.a. das Vorliegen von FH-Diagnosen bedeutsam gewesen sein, da dysfunktionale Mutationen im LDL-C-Rezeptor aus der Literatur bereits als Prädiktoren einer PCSK9i-Hypo-/Non-Response

bekannt sind (9, 62). In den adjustierten Analysen hatte sich das Vorliegen einer FH zudem auch als signifikanter Prädiktor einer schlechteren PCSK9i-Response gezeigt (Modell I-IV). Es muss hierzu aber erwähnt werden, dass in den Regressionsmodellen keine nähere Unterteilung der FH-Formen erfolgt war. Je nach Mutationssubtyp (und damit Funktionszustand des LDL-C-Rezeptors) können sich deutlichere Abweichungen zeigen, sodass dies interindividuell stärkere Abweichungen in der PCSK9i-Response bedeuten könnte (75, 128).

Die für mögliche Störgrößen adjustierten Analysen (siehe Kapitel 6.2.1.2.4) ergaben keinen signifikanten Einfluss der Altersgruppenzugehörigkeit auf die PCSK9i-Behandlungseffektivität. Ein Alter  $\geq 70$  Jahre führte dementsprechend zu keiner signifikanten Abnahme der relativen LDL-C-Reduktion unter PCSK9i, wobei sich eine Ausnahme für Alirocumab 150mg ergab. Damit zeigen die Ergebnisse dieser Studie weitestgehend konsistent zu den Studienprogrammen der Hersteller eine gleiche PCSK9i-Wirksamkeit in älteren Patienten an (11-14). Abweichend davon hatten einige RWS aber Tendenzen zu einer geringeren PCSK9i-Response bei älteren Patienten in der klinischen Praxis beschrieben (86, 88, 94). In der RWS von *Oren* war eine abnehmende prozentuale LDL-C-Reduktion bei höherem Patientenalter (adjustiert für Statinmedikation) berichtet worden (86). Die Daten von *Leitner* zeigten ebenfalls eine etwas geringere LDL-C-Absenkung bei  $\geq 65$ -Jährigen an, wobei sich diese Daten nur auf Alirocumab bezogen und damit gewisse Parallelen zu den Ergebnissen dieser Arbeit aufweisen (88). In einer explorativen Untersuchung der RWD von *Vicente-Valor* hatte sich ein höheres Patientenalter auch als Prädiktor einer schlechteren PCSK9i-Response dargestellt, in einem multivariaten Modell war dieser Unterschied aber nicht reproduzierbar (94). Diesen Einzelbeobachtungen steht jedoch die o.g. Datenlage in Form Placebo-kontrollierter Studien mit vergleichsweise großen Patientenumfängen, anderen RWS sowie auch weitestgehend den Ergebnissen dieser Studie entgegen. Vielmehr werden unter *Real World* Bedingungen teils sehr heterogene Therapieerfolge beobachtet, wobei die relativen LDL-C-Reduktionen je nach RWS teils deutlich variieren (40,1-75,2%) (16, 17, 19, 20, 22, 74-109). Insb. Abweichungen in Bezug auf begleitende orale LLT-Schemata und Patientencharakteristika erschweren die Vergleichbarkeit der einzelnen RWS-Ergebnisse zusätzlich. Die überwiegende Mehrzahl der Studien spricht jedoch gegen einen relevanten Wirkverlust von PCSK9i in älteren Patienten aufgrund des höheren Alters per se. Vielmehr scheinen andere Prädiktoren (siehe Kapitel 7.2.3 und 7.2.4) entscheidend, welche die Ergebnisse der zuvor genannten RWS ggf. konfundiert haben könnten (86, 88, 94). Die Ergebnisse dieser Studie sprechen ebenfalls gegen einen generellen PCSK9i-Wirkverlust bei älteren

Patienten in der klinischen Anwendung, wobei sich für Alirocumab in der höheren Dosierungsvariante eine Ausnahme ergab, die im nachfolgenden Kapitel näher diskutiert wird. Daneben stellten auch die PCSK9i-Therapieeffekte auf Nicht-LDL-Lipidparameter interessante Größen im Altersgruppenvergleich dieser Arbeit dar. Die durchschnittliche relative Senkung von TC und TG sowie der durchschnittliche relative HDL-C-Anstieg zeigte sich in beiden Altersgruppen ebenfalls in vergleichbarer Größenordnung wie in den klinischen Studien (9, 11, 62, 70). Es hatten sich hierbei allerdings Besonderheiten im Therapieverlauf ergeben. Während sich die Höhe der initial erreichten TG-Absenkung bzw. HDL-C-Steigerung in beiden Altersgruppen vereinbar mit den Angaben zu den erwartbaren PCSK9i-Effekten zeigte, blieben die Messungen zu beiden späteren Zeitpunkten unterhalb dieses Niveaus. Zu den Messungen nach etwa 1 und 2 Jahren beinhaltete der IQR in beiden Gruppen sogar negative Werte, d.h. bei einem nicht unwesentlichen Anteil war es sogar zu einem prozentualen Anstieg der TG- bzw. Abfall der HDL-C-Werte im Vergleich zum prä-PCSK9i-Niveau gekommen. Für diese Entwicklung lassen sich mehrere Erklärungsansätze diskutieren:

1) Ursächlich könnten veränderte orale Begleittherapieschemata gewesen sein: Die TG-senkende Potenz von Statinen ist bspw. höher als jene von PCSK9i (62). Die Statineinnahme wurde allerdings in beiden Altersgruppen von mehr als der Hälfte aller Patienten reduziert oder gänzlich abgebrochen. Dies könnte bei entsprechend fehlender simultaner Statinwirkung den Anstieg der TG-Konzentrationen erklären. In den PCSK9i-Studien bei Statinintoleranten hatte sich so auch keine signifikante TG-senkende Wirkung von Evolocumab und Alirocumab nachweisen lassen (129, 130). Für die Entwicklung der Effekte auf HDL-C kann ebenfalls als ursächlich bzw. beitragend die Veränderung der oralen LLT diskutiert werden (129).

2) Auch die Umstände der Datengewinnung müssen kritisch hinterfragt werden: Bei den Messungen nach 1 und 2 Jahren handelte es sich vorwiegend um externe Laborergebnisse (z.B. Blutentnahme beim Hausarzt) mit ggf. fehlender Einhaltung der Abnahmebedingungen (insb. Nüchternheit bei Blutentnahme). Alimentäre Einflüsse sowie veränderte „Lifestyle“-Faktoren (z.B. Gewichtszunahme, Alkoholkonsum) wären ebenfalls denkbare Einflussvariablen (v.a. auf die TG-Spiegel) (6). Diese Faktoren konnten jedoch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht weiter berücksichtigt werden.

3) Nicht zuletzt waren die prätherapeutischen TG-Werte in einigen Patienten bereits vor PCSK9i sehr hoch, die Erprobung von PCSK9i erfolgte aber vorwiegend in Patienten mit normwertigen TG-Konzentrationen. Inwieweit Abweichungen bei Patienten mit einer stark ausgeprägten Hypertriglyceridämie zu erwarten sind, ist hingegen kaum bekannt (62).

Zudem waren die IQRs für die TG- und HDL-C-Veränderungen sehr groß, d.h. alle beobachteten Werte haben weit um den Median gestreut und wiesen damit auf eher heterogene PCSK9i-Therapieeffekte in den Patienten hin. Da diese Phänomene aber sowohl in älteren als auch jüngeren Patienten deutlich wurden, kann hier auf keinen altersabhängigen Effekt geschlossen werden.

Insgesamt scheint also auch die PCSK9i Wirkung auf Nicht-LDL-C-Lipidparameter in älteren Patienten nicht abgeschwächt zu sein. In den altersstratifizierten Subanalysen der Endpunktstudien wurden für diese Parameter allerdings keine Angaben gemacht (12, 14). Eine Subanalyse der Alirocumab-Studien in FH-Patienten zeigte aber konsistent zu den Ergebnissen dieser Untersuchung eine über alle Altersgruppen hinweg vergleichbare PCSK9i-Effektivität auf HDL-C, TG und TC (11).

### **7.2.2 Wirksamkeit im Vergleich nach PCSK9i-Präparat und -Dosis**

Für Evolocumab hatte sich im Altersgruppenvergleich eine gleichwertige Wirksamkeit ergeben, für Alirocumab zeigten sich hingegen deutliche Unterschiede hinsichtlich der LDL-C-senkenden Potenz zwischen älteren und jüngeren Patienten.

In beiden Altersgruppen hatte die Anwendung von Alirocumab 75mg im Vergleich zu Evolocumab zu geringeren LDL-C-Absenkungen geführt. Patienten, die mit diesem Präparat behandelt worden, hatten aber auch die günstigsten prätherapeutischen Lipidprofile aufgewiesen, sodass sie über den Therapieverlauf im Median dennoch die niedrigsten LDL-C-Konzentrationen aufgewiesen hatten (siehe Abb. 9 und 10). In der deskriptiven Darstellung (Kapitel 6.2.1.2.1) war im Altersgruppenvergleich aber aufgefallen, dass ältere Patienten unter Alirocumab 75mg größere LDL-C-Reduktionen erzielt hatten. Bei Betrachtung der adjustierten Analysen (Modell I-IV), ergaben sich aber keine signifikanten Interaktionseffekte, sodass diese Beobachtung auch Störfaktoren (z.B. durch die orale LLT, s.u.) unterlegen sein könnte. Konsistent zu der aktuellen Datenlage scheint die LDL-C-senkende Potenz unter Alirocumab 75mg daher in beiden Altersgruppen (gegenüber Evolocumab) reduziert. Es ist dementsprechend davon auszugehen, dass unabhängig vom Alter schlechtere Behandlungseffekte unter dieser PCSK9i-Variante zu erwarten sind (131). Auch das Ansprechen auf Evolocumab war in beiden Altersgruppen ähnlich. Die Response auf Alirocumab 150mg unterschied sich zwischen den Altersgruppen jedoch merklich. Ältere Patienten wiesen unter dieser Variante keine relevant stärkere LDL-C-Absenkungen als unter der 75mg-Dosierung auf und im Vergleich zu Evolocumab hatte sich über den Gesamtzeitraum eine numerische Abweichung von ca. 8% gezeigt. Diese Beobachtung warf die Frage auf, ob Evolocumab und Alirocumab damit überhaupt äquivalente Therapeutika darstellen, denn zumindest in der älteren Patientenkohorte war zu

allen erhobenen Messungen eine deutliche Abweichung im Vergleich zu Evolocumab 140mg deutlich geworden. Da diese Angaben auch potentiell Confoundern (Adhärenz, oraler Begleit-LLT etc.) unterlegen sein könnten, sind v.a. die adjustierten Ergebnisse der Regressionsanalysen zur Beantwortung dieser Frage entscheidend. Dabei ergaben sich signifikante Interaktionseffekte, d.h. das Alter  $\geq 70$  Jahre führte zu einer überzufälligen Abschwächung des Therapieeffekts von Alirocumab 150mg. Die Einordnung dieser Beobachtung anhand der aktuell verfügbaren Literatur ist allerdings auch nur eingeschränkt möglich, da die bisherige Datenlage zu direkten Vergleichen beider PCSK9i eher limitiert ist. Im Wesentlichen stützt sich die derzeitige Kenntnis über potentielle Unterschiede zwischen Alirocumab und Evolocumab auf indirekte Vergleiche durch Metaanalysen, bei denen wiederum bspw. unzureichende Kontrollierbarkeit von Confoundern Einschränkungen in der Aussagekraft bedingen. In diesen Analysen ergaben sich aber Hinweise auf eine stärkere LDL-C-senkende Potenz von Evolocumab im Vergleich zu Alirocumab 150mg (131). Eine bessere Datengrundlage bieten allerdings die Ergebnisse der RWS, in welchen meist beide PCSK9i eingesetzt waren. *Vicente-Valor* berichtete unter Alirocumab eine im Vergleich zu Evolocumab um 9% geringere LDL-C-Reduktion (94). *Cordero* hatte in seinen Analysen ebenfalls eine signifikante Abweichung (um 27%) zwischen beiden Präparaten beobachtet (106). Auch bei *Monge* war Evolocumab gegenüber Alirocumab mit einer um 17,5% stärkeren LDL-C-Absenkung verbunden (84). In der RWS von *Rallidis* war eine Abweichung von 7% aufgetreten (87). Auch *Zafzir* und *Bashir* sahen eine Tendenz zugunsten der Anwendung von Evolocumab, wobei diese im Gegensatz zu den Ergebnissen der zuvor genannten RWS nicht von Signifikanz war (20, 77). *Kaufmans* Daten zeigten auch eine um ca. 10% stärkere LDL-C-Senkung unter Evolocumab an. Hierbei hatte sich noch die Besonderheit ergeben, dass Alirocumab 75mg sogar stärkere Senkungen als 150mg bewirkt hatte (ohne Angabe von Signifikanz) (82). Bei *Chng* war nur zu einem Messzeitpunkt eine signifikante Abweichung zugunsten von Evolocumab aufgetreten (102). Abweichend davon hatte *Altschmiedová* eine signifikant stärkere Reduktion unter Alirocumab detektiert, wobei dies auch nur zu einem Messzeitpunkt imponierte (101). In den genannten RWS (außer *Kaufman*) waren allerdings keine Dosis-separierten Analysen erfolgt, d.h. Alirocumab wurde ungeachtet einer 75 oder 150mg Variante mit Evolocumab verglichen (20, 77, 82, 87, 94, 101, 102, 106). Zudem wurden bislang in keiner RWS Präparatunterschiede altersabhängig analysiert. Auch die RWS von *Davis* mit ausschließlich älteren Patienten hatte in seinen Analysen keine Unterteilung nach PCSK9i vorgenommen, sodass aktuell keine weiteren Daten zur besseren Einordnung der hier gemachten Beobachtungen vorliegen (19).

Festzustellen bleibt dennoch, dass es in Bezug des Ansprechens auf Alirocumab im Altersgruppenvergleich zumindest Auffälligkeiten gab. Im vorherigen Kapitel wurde bereits erwähnt, dass in der RWS von *Leitner* geringere LDL-C-Reduktionen in älteren Patienten berichtet wurden (<65J: -52% vs. ≥65J: -49%). Da bei *Leitner* nur mit Alirocumab behandelt wurde, könnten diese Ergebnisse die hier gemachten Beobachtungen unterstützen. Leitners Analysen waren allerdings nicht für mögliche Confounder adjustiert und potentielle Verzerrungen durch bspw. altersverschiedene orale LLTs erfuhren somit keine Berücksichtigung. Weiterhin wurde auch bei *Leitner* nicht zwischen der 75mg und 150mg-Variante differenziert, jüngere Patienten hatten dort aber vergleichsweise öfter als ältere die 150mg-Dosierung erhalten (<65: 54,7% vs. ≥65J: 32,2%) (88). Die Datengrundlage aus RWS bzgl. dieser altersdifferenten Präparat-Wirkung ist damit auch eher unzureichend. Zu erwähnen wäre auch, dass in ODYSSEY OUTCOMES ein Großteil der Behandlungsperiode auf Alirocumab 75mg (77,8%) entfiel (nur 22,2% auf 150mg). Die Daten beziehen sich dementsprechend vornehmlich auch auf diese Variante (68). Bei jüngeren Patienten in dieser Stichprobe ergab sich unter Alirocumab 150mg zudem initial eine deutlich stärkere Absenkung als in älteren Patienten, wobei dieses Niveau nicht konstant blieb und im Therapieverlauf wieder deutlich abfiel. Bei älteren Patienten war das Reduktionsniveau im gesamten Therapieverlauf zwar niedriger, aber insgesamt konstanter als bei den <70-Jährigen. In der altersstratifizierten Subanalyse von ODYSSEY OUTCOMES hatte sich eine ähnliche Tendenz gezeigt. Hierbei war zwar das initiale Ansprechen jüngerer und älterer Patienten gleich, im Therapieverlauf stiegen die LDL-C-Konzentrationen in jüngeren Patienten allerdings wieder etwas stärker, während in älteren Patienten ein stabileres Niveau imponierte (12). Die LDL-C-Senkungen unter Evolocumab waren hingegen in beiden Altersgruppen relativ konstant. In den Subanalysen von FOURIER hatte sich ebenfalls eine konstante LDL-C-Senkung unabhängig von der Altersgruppenzugehörigkeit gezeigt (14).

Um auch die stärkeren Schwankungen der LDL-C-Senkung unter Alirocumab in der deskriptiven Darstellung zu kommentieren, können erneut die Ergebnisse anderer RWS herangezogen werden. Auch in einigen dieser Studien wurden teils stärkere (bis zu 20%ige) Schwankungen der relativen LDL-C-Reduktionshöhe im Therapieverlauf beobachtet (98, 102, 105, 107). Da die Messungen nach 1 und 2 Jahren in dieser Studie auch nicht einzeln für mögliche Confounder adjustiert worden, sollte aus diesen Schwankungen allerdings nicht unbedingt auf einen „Wirkverlust bzw. -verstärkung“ geschlossen werden. Vielmehr bedingen *Real World* Gegebenheiten teils suboptimaleres Einnahmeverhalten und auch das Modulieren der oralen LLT-Therapien kann zu einem inkonstan-

ten Reduktionsniveau beigetragen haben. Das undulierende Reduktionsniveau unter Alirocumab 75mg bei den  $\geq 70$ -Jährigen und das im Therapieverlauf abfallende Reduktionsniveau unter Alirocumab 150mg bei den  $< 70$ -Jährigen könnte somit durch die o.g. Einflussvariablen verzerrt worden sein, daneben sind diese Ergebnisse auch nicht für fehlende Werte korrigiert worden. Bedeutsamer ist daher die adjustierte Analyse für alle Messungen im Therapieverlauf (Modell III/IV), die Alirocumab 150mg als nicht-äquivalentes Therapeutikum für ältere und jüngere Patienten beschrieb.

Im Gesamtmodell (III/IV) war weiterhin auch der Therapieerfolg bei inkonstanter PCSK9i-Therapie untersucht worden. In beiden Altersgruppen hatte sich ein wechselndes PCSK9i-Schema signifikant weniger effektiv als eine konstante Evolocumab-Therapie erwiesen. Effekte dieser PCSK9i-Therapieumstellungen auf die LDL-C-Senkung sind bislang in der Literatur wenig beschrieben, insb. da in den klinischen Studien Alirocumab und Evolocumab jeweils einzeln untersucht worden und Dosisanpassungen dementsprechend auch nur innerhalb der jeweiligen Präparat-Varianten erfolgt waren (9, 63, 68, 70). Die meisten RWS exkludierten Patienten mit inkonstanter PCSK9i-Therapie zudem aus ihren Wirksamkeitsanalysen. Festzustellen bleibt dennoch, dass unabhängig vom Alter wahrscheinlich geringere Therapieerfolge bei wechselhafter PCSK9i-Therapiestrategie zu erwarten sind. Einschränkend muss aber erwähnt werden, dass unter der Kategorie „inkonstanter PCSK9i“ alle Arten von Anpassungen, also sowohl Auf- und Abtitrierungen als auch Präparatwechsel subsumiert wurden. Gründe für solche Anpassungen waren bspw. auch bei ungenügendem Therapieerfolg gegeben, sodass unter dieser Kategorie womöglich auch verhältnismäßig mehr Patienten mit einer vergleichsweise generell schlechteren PCSK9i-Response erfasst worden.

### **7.2.3 Wirksamkeit im Vergleich nach oraler Begleittherapie**

Unabhängig von der Altersgruppenzugehörigkeit verbesserte eine begleitende orale LLT die LDL-C-Senkung sowie auch Therapiezielerreichung unter PCSK9i.

In den unadjustierten Analysen (siehe Kapitel 6.2.1.2.2) hatte sich in beiden Altersgruppen ein höheres LDL-C-Reduktionsniveau unter oraler Begleittherapie gezeigt. Mit höherer Statinintensität war es in beiden Altersgruppen tendenziell auch zu größeren relativen LDL-C-Absenkungen gekommen. Auch Nicht-Statins-LLTs hatten in beiden Altersgruppen einen günstigen Effekt auf die PCSK9i-Effektivität, wenngleich dieser sich tendenziell etwas höher im jüngeren Patientenkontext gezeigt hatte. Die Ergebnisse der adjustierten Analysen (Modelle I/II) für die Messung nach 4 Wochen hatten höhere relative LDL-C-Reduktionen bei Einnahme von Statinen in moderaten und hohen Dosierungen gezeigt.

Für niedrige Dosierungskonzepte imponierten tendenziell zwar auch stärkere Absenkungen, gegenüber keiner Statineinnahme war diese so erzielte zusätzliche LDL-C-Reduktion aber nicht signifikant.

Wie bereits bei den Analysen separiert nach PCSK9i-Präparat ergaben sich auch in der deskriptiven Darstellung unterteilt nach oraler LLT Schwankungen des LDL-C-Reduktionsniveaus im Therapieverlauf. So hatte sich im jüngeren Patientenkontext eine Abnahme der Höhe der relativen LDL-C-Reduktion unter hochdosierten Statinen zu den Zeitpunkten nach 1 und insb. 2 Jahren (im Vergleich zu nach 4 Wochen) gezeigt. Wohingegen bei den Älteren unter niedrig- und hochdosierten Statinen sogar ein Anstieg des Reduktionsniveaus imponiert hatte. Diese Ergebnisse sind aber entsprechend einzuordnen. Zum einen war auch hier keine Korrektur für fehlende Werte erfolgt. Zum anderen wurde im beobachteten Therapiezeitraum in beiden Altersgruppen bei je mehr als einem Drittel aller Patienten die orale Begleit-LLT angepasst. Insb. Auf- und Abdosierungen der Statinmedikation erschweren die Beurteilung, der über die Zeit detektierten, teils sehr verschiedenen Reduktionsniveaus. War bspw. die Bestimmung des Baseline-Labors unter höher dosierter Statindosis erfolgt, war der LDL-C-Ausgangswert entsprechend niedriger. Dosisreduktionen im Therapieverlauf bedingten dann Vergleiche mit eben diesem vergleichsweise niedrigen Ausgangswert. Auch die häufigen Therapieumstellungen schränken die Aussagefähigkeit dieser Beobachtungen ein. Statinintensitäten wurden in dieser Arbeit zudem nur in 3 Kategorien differenziert, ein Patient, der die Therapie bspw. mit Atorvastatin 80mg begonnen hatte und im Verlauf auf 40mg umgestellt wurde, war trotz 50%iger Dosisreduktion weiterhin unverändert in der Hochdosiskategorie eingeordnet. Weiterhin wurde die Adhärenz der Statineinnahme nicht erfasst, womit nicht sicher davon auszugehen ist, dass die verordnete Therapie regelhaft eingenommen und die Messungen damit auch tatsächlich unter dem Einfluss der dokumentierten Therapie erfolgt waren. Vor dem Hintergrund einer Patientenpopulation, die bereits in der Vorgeschichte mehrheitlich Beschwerden unter Statinen erfahren hatte, muss eine Konfundierung durch Non-Adhärenz zumindest in Betracht gezogen werden. Nichtsdestotrotz war unabhängig dieser Schwankungen im Therapieverlauf festzustellen, dass die zusätzliche Gabe von Statinen mit einer Erhöhung der relativen LDL-C-Reduktion in beiden Altersgruppen verbunden war (Modell III/IV). Diese Beobachtung ist auch plausibel in Anbetracht des Mechanismus einer PCSK9-Hochregulation unter Statinen, die den synergistischen Therapieeffekt erklärt (9). Von der Aussage, dass ältere oder jüngere Patienten unterschiedlich stark von der simultanen Statinmedikation profitierten, sollte aber angesichts der o.g. Argumente eher Abstand genommen werden. Wesentlicher ist die Erkenntnis, dass der PCSK9i-Therapieerfolg in Älteren nicht weniger stark als in Jüngeren

durch eine begleitende Statintherapie moduliert wird. Selbiges war altersunabhängig auch für Nicht-Statins-LLTs zu konstatieren, die ebenfalls einen signifikanten Effekt auf die PCSK9i-Response bewirkten. Der synergistische Therapieeffekt lässt sich auch hier mit der PCSK9-Hochregulation zumindest unter Ezetimib und Fibrate begründen (9). Auffallen war hier aber, dass jüngere Patienten tendenziell etwas größere zusätzliche LDL-C-Reduktionen durch Nicht-Statins-LLTs erzielt hatten, wenngleich dies ohne signifikanten Interaktionseffekt (Modell I-IV) imponierte. Einschränkend muss aber erwähnt werden, dass unter Nicht-Statins-LLTs alle Arten und Dosierungen von LLTs subsumiert wurden. Die z.T. unterschiedliche LDL-C-senkende Potenz der verschiedenen Substanzen erfuhr somit keine Wichtung und kann daher auch Einfluss auf die beobachtete leichte Diskrepanz zwischen den Altersgruppen genommen haben. Die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich des positiven Einflusses einer oralen Begleittherapie in der klinischen Praxis werden auch durch die Resultate anderer RWS gestützt, in denen variierend nach Substanz und Intensität der oralen LLT zusätzliche LDL-C-Abnahmen meist in einer Größenordnung von ca. 10% beobachtet werden konnten (18, 22, 75, 85-87, 90, 91, 93-95, 101). Die Bedeutsamkeit einer simultanen Statineinnahme wurde weiterhin besonders deutlich bei Betrachtung der Therapiezielerreichung. Bei Statin-freien PCSK9i-Therapien verfehlten zu allen Messungen je deutlich über 50% aller Patienten die 70mg/dl- und meist mehr als 20% sogar die 100mg/dl-Marke. Die Einhaltung der <55mg/dl-Grenze war ohne Statin-Einnahme nur in ca. 25% der Fälle möglich gewesen. Wurde wenigstens eine niedrige Statindosis eingenommen, hatten bereits über die Hälfte der Patienten beider Altersgruppen mind. die 70mg/dl-Grenze erfüllt, bei moderat und hoch intensiven Statintherapien konnte sogar in einer ähnlichen Größenordnung die strengere 55mg/dl-Marke erzielt werden. Diese Beobachtung verdeutlicht, dass PCSK9i-Mono- bzw. Statin-freie-Therapien sowohl in jüngeren als auch älteren Patienten allein eher nicht ausreichend sind um die Zielwerte leitliniengerecht zu erfüllen. Angesichts der neueren stringenteren EAS/ESC-Empfehlungen sowie auch der Tatsache, dass für ältere Patienten, die meist im Sinne einer Sekundärprävention behandelt wurden, entsprechend die 55mg/dl-Grenze anvisiert werden sollte, scheint eine PCSK9i-Monotherapie in Hinblick auf das Erreichen des LDL-C-Zielwertes oftmals keine ausreichende Lösung der Problematik Statintoleranz darzustellen (6). Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten vielmehr darauf hin, dass mit PCSK9i nicht unbedingt eine Statin- bzw. orale LLT-Einnahme umgangen werden kann. Vielmehr scheint aber schon die zusätzliche Einnahme wenigstens niedriger Dosierungen eine deutlich bessere Therapiezielerreichung zu ermöglichen, sodass ggf. Probleme, die insb. hoch-dosierte Statintherapien (z.B. durch SAMS) für ältere Patienten bedeuten können,

durch die Anwendung von PCSK9i in Kombination mit geringeren Statindosierungen vermieden bzw. zumindest reduziert werden können (3). Zudem zeigten auch Nicht-Statin-LLTs günstige Effekte auf die PCSK9i-Effektivität, auch deren additiver Einsatz könnte so womöglich zu einer optimaleren Versorgung älterer Patienten beitragen (die Zielwerterreichung unter Nicht-Statin-LLTs wurde hier allerdings nicht separat untersucht). Die Ergebnisse dieser Arbeit legen also nahe, dass in der klinischen Praxis orale LLTs weiterhin einen wichtigen Bestandteil der leitliniengerechten Versorgung darstellen, wobei dies sowohl für ältere als auch jüngere Patienten zutrifft. Auch diese Aussage wird durch die Ergebnisse anderer RWS gestützt. RWS, in denen Patienten zu größeren Anteilen begleitend mit Statinen/Nicht-Statin-LLTs versorgt waren, beobachteten in ihren Kohorten Zielwerterreichungen in Größenordnungen von 47-81% (17, 19, 75, 85, 87-90, 94, 95, 98, 99, 104-106, 108). Wohingegen RWS, bei denen Patienten vergleichsweise häufiger PCSK9i als Monotherapie erhalten hatten, i.d.R. zu geringeren Anteilen die Therapieziele (20-58%) realisieren konnten (16, 22, 74, 77, 79, 92). RWS, die PCSK9i-Monotherapien mit kombinierten Therapien verglichen hatten, konnten ebenfalls einen Trend zugunsten der additiven Einnahme oraler LLTs feststellen (96, 97, 106, 107). Bei der Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit fiel zudem auf, dass sowohl in älteren als auch jüngeren Patienten vergleichsweise eher seltener als in anderen RWS die Umsetzung der Therapieempfehlungen mit PCSK9i gelungen war. Neben z.T. höheren LDL-C-Ausgangswerten, Ausschluss non-adhärenter Patienten, Abweichungen der Begleittherapien etc., hatten aber auch die meisten RWS ihre Ergebnisse für die EAS/ESC-Empfehlungen von 2016 ausgegeben (32). In anderen RWS, die die neueren stringenteren Zielwerte von 2019 berücksichtigt hatten, beobachteten die Autoren, ähnlich wie in der hier vorliegenden Arbeit, eher geringere Anteile an therapiezielerreichenden Patienten (meist <50%) (20, 90, 94, 96, 97, 99, 100, 105, 109).

#### **7.2.4 Weitere Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit**

In den Regressionsanalysen waren Kontrollvariablen mitberücksichtigt worden. Da diese nicht als Interaktionsterme in das jeweilige Modell inkludiert worden, können hierzu zwar keine Aussagen zu potentiell altersdifferenten Effekten gemacht werden, allerdings scheinen diese Faktoren relevanten Einfluss auf die PCSK9i-Wirksamkeit zu nehmen, sodass hier eine kurze Diskussion zur klinischen Relevanz selbiger erfolgt.

So war das weibliche Geschlecht Prädiktor einer schlechteren PCSK9i-Response. Dieses Ergebnis ist gut mit dem bisherigen Wissenstand zu geschlechtsdifferenten PCSK9-Spiegeln vereinbar (18, 94, 112). Die Beobachtung einer geringen PCSK9i-Response in

Frauen wurde auch in einer Subanalyse von FOURIER gemacht (14). Weitere RWS unterstützen diese Aussage, sodass letztendlich auch in der klinischen Praxis geschlechts-differente PCSK9i-Therapieeffekte erwartbar scheinen (18, 21, 88, 94, 104, 111, 112). Da der Anteil an zu behandelnden Frauen mit höherem Alter ebenfalls zunimmt, könnte dieser Aspekt bei der Behandlung älterer Patienten eine noch stärkere Gewichtung erhalten (23). Überdies wäre vor diesem Hintergrund denkbar, dass die simultane Einnahme einer oralen LLT für weibliche PCSK9i-Anwender noch bedeutsamer sein könnte als für männliche. In dieser Kohorte hatten allerdings Frauen seltener eine Statinmedikation (wahrscheinlich bei Intoleranz, siehe Abb. 7) erhalten, sodass dies die Etablierung einer optimierten lipidsenkenden Therapie weiter erschweren dürfte.

Ein niedrigerer LDL-C-Ausgangswert war nach 4 Wochen (Modell I/II) Therapie mit einer signifikant stärkeren LDL-C-Absenkung verbunden. In der Gesamtzeitraumanalyse (Modell III/IV) war dieser Effekt umgekehrt, d.h. ein höherer Baseline-Wert resultierte in einer signifikant stärkeren Reduktion. Die aktuelle Literatur unterstützt allerdings den hier gesehenen Effekt nach 4 Wochen (124). Diese Beobachtung lässt sich aber auch plausibel durch das „Problem“ mit dem Baseline-Wert erklären. Wie bereits im vorherigen Kapitel erwähnt, resultieren die relativen LDL-C-Senkung zu den Messungen nach 1 und 2 Jahren aus Vergleichen mit einem Ausgangswert, der z.T. unter dem Einfluss einer anderen oralen LLT zustande gekommen war, sodass vor dem Hintergrund der häufigen Therapieumstellungen in dieser Patientenkohorte der Baseline-Wert über den Gesamtzeitraum ggf. keinen geeigneten Prädiktor darstellte. Insgesamt scheint allerdings auch die klinische Relevanz dieser Einflussgröße nachrangig, bedeutsamer ist dabei wohl eher die Schlussfolgerung, dass auch bei Patienten mit bereits niedrigem LDL-C zu Therapiebeginn keine geringe PCSK9i-Response zu befürchten sein muss (124).

Eine mangelnde Therapietreue bedeutete eine signifikant geringere LDL-C-Senkung im Gesamtzeitraum. Einschränkend muss hierzu erwähnt werden, dass je nach Zeitpunkt der Nicht-Einnahme, Non-Adhärenz einen stärkeren oder weniger starken Einfluss auf die LDL-C-Reduktion gehabt haben dürfte (je nachdem, ob die erhobene Messung in den Zeitraum der Non-Adhärenz gefallen war). Prinzipiell scheinen jedoch die relativ lange PCSK9i-Halbwertszeit und damit auch Nicht-Erforderlichkeit einer täglichen Einnahme eine günstige Wirkung auf die Einnahmetreue zu haben (3, 9).

Der Einfluss einer FH war ebenfalls signifikant (Diskussion dazu in Kapitel 7.2.1).

### **7.2.5 Wirksamkeit in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse**

Die CVE-Raten unter PCSK9i-Therapie hatten sich zwischen älteren und jüngeren Patienten nicht in signifikantem Ausmaß (Ausnahme: MI und Apoplex) unterschieden, wobei

ältere Patienten etwas häufiger betroffen waren. In dieser Studie wurden tendenziell etwas höhere CVE-Raten als in anderen RWS beobachtet (22, 89, 90, 95, 110). Angesichts teils kürzerer Beobachtungsdauer, unterschiedlichen Patientencharakteristika und CVE-Erfassungsmethoden ist die Vergleichbarkeit mit diesen RWS allerdings auch nur bedingt aussagekräftig. Die altersstratifizierten Analysen der Endpunktstudien hatten ebenfalls höhere CVE-Raten in älteren Patienten berichtet, wobei sich dies (für Alirocumab) auch in einen höheren absoluten Nutzen der PCSK9i-Therapie für Ältere übersetzt hatte (12, 14). Diese Aussage kann allerdings angesichts fehlender Placebo-Kontrollgruppe aus den Ergebnissen dieser Studie nicht abgeleitet werden.

### **7.3 Diskussion der Verträglichkeitsanalyse**

#### **7.3.1 Nebenwirkungen im Gesamtüberblick**

Das Auftreten von subjektiv empfundenen (UEs) sowie auch laborchemischen Nebenwirkungen unter PCSK9i hatte sich zwischen den Altersgruppen im Wesentlichen nicht signifikant unterschieden.

In beiden Altersgruppen hatten etwa dreiviertel aller Patienten beider Altersgruppen UEs im Therapieverlauf angegeben. In den Endpunktstudien waren diese nahezu in gleicher Häufigkeit erfasst worden (68, 70). Die etwas höhere UE-Rate in älteren Patienten war auch in den Subanalysen der Zulassungsstudien beobachtet worden, wenngleich sich (wie auch in dieser Arbeit) kein signifikanter Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten ergeben hatte (12, 14). In anderen RWS waren hingegen meist deutlich niedrigere UE-Raten (1,2-47,1%) als in den Endpunktstudien und damit auch als in dieser Studie berichtet worden (16, 17, 19, 20, 22, 74-78, 80-94, 96-104, 106-109). Auch *Davis* hatte trotz Einschluss ausschließlich älterer und damit potentiell vulnerablerer Patienten lediglich eine Rate von 25% berichtet (19). Einerseits könnte man daraus schlussfolgern, dass die Patienten dieser Arbeit ungewöhnlich häufig UEs beklagt haben und damit ggf. abweichend von Beobachtungen anderer klinischer PCSK9i-Erfahrungen ein generell empfindlicheres Patientenkollektiv dargestellt haben könnten. Andererseits sind die Ergebnisse dieser Arbeit nicht unbedingt direkt mit denen anderer RWS zu vergleichen. Insb. die unterschiedlichen Methoden zur Erfassung von Nebenwirkungen müssen berücksichtigt werden. Die Daten zur Verträglichkeit hatten die meisten RWS aus den Patientenakten extrahiert (19, 77, 79, 80, 90, 91, 93, 95, 97, 99, 102, 103, 106). Andere Autoren verzichteten auf nähere Angaben zur UE-Erfassung (17, 18, 20, 74, 76, 78, 85-87, 89, 91, 92, 94, 96, 98, 100, 101, 107, 109, 110). Nur vereinzelt war angegeben worden, die UEs systematisch erfasst zu haben (16, 22, 75, 82-84, 88, 104, 108). In der Lipidambulanz waren UEs durch Fragebögen im Rahmen der klinischen Routine erfasst worden,

wobei die vom Patienten angegebenen UEs nicht weiter bewertet wurden. D.h. in dieser Arbeit wurden alle vom Patienten bejahten UEs auch als solche registriert, eine weitere Überprüfung inwiefern die wahrgenommenen Beschwerden tatsächlich auch (plausibel) auf die PCSK9i-Anwendung zurückzuführen sind, erlaubte das retrospektive Studiendesign nicht. Durch den Fragebogeneinsatz als Datengrundlage kann es also auch zu einer Art „*over-reporting*“ gekommen sein, die Häufigkeit von Nebenwirkungen könnte somit überschätzt worden sein. Auch inwieweit die angegeben Nebenwirkungen damit tatsächlich auf die PCSK9i-Anwendung zurückzuführen waren, muss vor diesem Hintergrund kritisch hinterfragt werden. Gleichzeitig interessierte in dieser Studie aber die Verträglichkeit in älteren Patienten. Durch das Vorhandensein einer jüngeren Vergleichsgruppe als Referenz können die Ergebnisse daher im entsprechenden Kontext sinnvoll eingeordnet werden. In den RWS von *Chng* und *Galema-Boers* war das Alter als potentieller Prädiktor für das Auftreten von UEs unter PCSK9i untersucht worden, in beiden nahm dieses keinen signifikanten Einfluss (18, 102). Inwiefern ältere Patienten aber andere Arten von UEs als jüngere Patienten unter PCSK9i erfahren, ist bislang in Form von anderen RWD nicht verfügbar.

Gruppenübergreifend gehörten in dieser Studie zu den häufigsten angegeben UEs: Myalgien, Nasopharyngitis, Müdigkeit sowie Arthralgien. Sowohl in Placebo-kontrollierten Studien als auch in anderen RWS wurden diese Arten von Nebenwirkungen ebenfalls mit am häufigsten registriert (17-20, 22, 64, 65, 74-77, 79-95, 97-110, 113).

Die einzelnen UEs waren zu relativ gleichen Anteilen von älteren und jüngeren Patienten bejaht worden. Nur Myalgien und Luftnot wurden signifikant öfter durch ältere Patienten, Müdigkeit und Reaktionen an der Einstichstelle hingegen signifikant häufiger durch jüngere Patienten berichtet. Neurokognitive Nebenwirkungen, wie Gedächtnisprobleme und Konzentrationsstörungen, waren zwar auch von älteren Patienten häufiger angegeben wurden, es ergab sich hierbei aber keine signifikante Abweichung gegenüber den jüngeren PCSK9i-Nutzern. Neurokognitive UEs im Rahmen einer PCSK9i-Therapie stellen ein kontrovers diskutiertes Thema dar. Insb. für ältere Patienten mit ohnehin erhöhter Vulnerabilität könnten sie problematisch sein (3, 127). In ODYSSEY OUTCOMES war diese Art von Nebenwirkung tendenziell auch häufiger in älteren Patienten gesehen wurden, wengleich sich sogar noch höhere Raten in der Placebo-Kontrolle gezeigt hatten (12). Die Ergebnisse dieser Arbeit ließen diesbezüglich keine relevanten Sicherheitsbedenken aufkommen, sodass neurokognitive UAWs für ältere Patienten womöglich auch in der klinischen Anwendung unproblematisch sein könnten. Einschränkend muss aber erwähnt

werden, dass diese Art von UEs nicht systematisch (bspw. durch kognitive Testung) erfasst worden, prospektive Studien mit entsprechenden Screenings wären zur weiteren Evaluierung erforderlich.

In der Subanalyse, separiert nach Statintoleranz, war auffallend, dass muskuloskelettale Beschwerden wie Myalgien, Gelenk- und Rückenschmerzen häufiger durch Statintolerante beider Altersgruppen berichtet worden. Patienten mit Statintoleranz könnten in der klinischen Praxis dementsprechend auch anfälliger für SAMS-ähnliche Beschwerden unter PCSK9i sein. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer RWS (19, 87, 94). Bei Erprobung von Alirocumab und Evolocumab in statintoleranten Populationen waren ebenfalls vergleichsweise höhere Raten an muskulären Symptomen (20-25%) als in den sonstigen Placebo-kontrollierten Studien (<5%) aufgefallen (64, 65, 79, 128-130). Die höhere Rate an Myalgien bei den  $\geq 70$ -Jährigen könnte demzufolge auch durch den höheren Anteil Statintoleranter als bei den <70-Jährigen bedingt sein.

Im Altersgruppenvergleich stellte zudem auch die Reaktionen an der Einstichstelle ein sich signifikant zwischen den Gruppen unterscheidendes UE dar. Diese Beobachtung ist auch kongruent zu den Subanalysen der Studienprogramme, Reaktionen an der Einstichstelle nahmen hier mit zunehmendem Alter ab (11, 14). Interessanterweise war aber gerade dieses UE das Einzige, welches unter PCSK9i signifikant häufiger als unter Placebo aufgetreten war und damit a.e. auch tatsächlich auf die PCSK9i-Anwendung zurückzuführen war (68, 70). Für „objektivierbarere“ Nebenwirkungen im Sinne von laborchemischen Abnormitäten unter PCSK9i galt indes, dass sie selten aufgetreten waren (<3% in beiden Altersgruppen) und sich damit auf einem ähnlichen Niveau wie auch in den Endpunktstudie gezeigt hatten (68, 70). Anzumerken ist, dass bei Beurteilung der Veränderungen von Leber- und Muskelenzymen die erste Laborkontrolle nach 4 Wochen wahrscheinlich als aussagekräftigste Messung zu werten ist. Potentielle Auffälligkeiten waren hierbei a.e. tatsächlich auf die Neuanwendung von PCSK9i zurückzuführen. Zu den späteren Messzeitpunkten könnten auch andere Faktoren beeinflussend gewirkt haben (z.B. Muskelarbeit vor Blutentnahme, andere Medikamente etc.), welche durch das retrospektive Design dieser Studie allerdings nicht mitberücksichtigt werden konnten.

### **7.3.2 Therapieabbrüche und Prädiktoren einer PCSK9i-Unverträglichkeit**

Die Therapieabbruchrate war in älteren Patienten signifikant gegenüber der in jüngeren Patienten erhöht. Die auslösenden Faktoren hatten sich indes zwischen den Altersgruppen nicht unterschieden. In beiden Gruppen bedingten Nebenwirkungen am häufigsten einen Therapieabbruch. Die nebenwirkungsinduzierten Abbruchraten waren in dieser Studie allerdings höher als in den Endpunktstudien (68, 70). Grundsätzlich zeigen die

Ergebnisse dieser Arbeit aber dennoch zumindest einen ähnlichen Trend wie die altersstratifizierten Analysen der Endpunktstudien, in welchen ältere Patienten ebenfalls häufiger die Therapie abbrachen (12, 14). In anderen RWS waren teils auch etwas höhere Abbruchraten durch Nebenwirkungen berichtet worden (0-16%), wobei das Niveau in dieser Studie trotzdem vergleichsweise hoch war (16-20, 22, 75-82, 84, 85, 87-99, 101, 102, 104-110). Zwar ist die Vergleichbarkeit mit anderen RWS durch z.T. deutlich kürzere Beobachtungszeiträume und andere Zusammensetzungen der Patientenkollektive auch nur wieder bedingt aussagekräftig, es muss dennoch davon ausgegangen werden, dass die hier dargestellte Stichprobe insgesamt ein eher vulnerableres Patientenkollektiv abgebildet haben dürfte. In der RWS von *Davis* war mit 16% allerdings eine nebenwirkungsinduzierte Abbruchrate in ähnlicher Größenordnung wie auch in dieser Studie beobachtet wurden. *Davis* hatte nur ältere Patienten  $\geq 65$  Jahre eingeschlossen (19). Bei den  $\geq 65$ -Jährigen dieser Kohorte war die genannte Quote mit 16,8% (11% bei  $< 65$ J) nahezu identisch. Das Fehlen einer jüngeren Vergleichsgruppe in der RWS von *Davis* erschwert aber die Einordnung seiner Ergebnisse, da bspw. auch denkbar wäre, dass die Therapiestrategie an dem entsprechenden Zentrum generell umsichtiger erfolgte, sodass womöglich bei auftretenden Nebenwirkungen schneller die Entscheidung für einen PCSK9i-Therapieabbruch getroffen wurde und somit ggf. auch vergleichsweise höhere Abbruchraten bei jüngeren Patienten zu verzeichnen waren (19). Aus den Ergebnissen dieser Arbeit mit Vorhandensein einer jüngeren Vergleichsgruppe als Referenz lässt sich hingegen ableiten, dass ältere Patienten häufiger nebenwirkungsbedingt die PCSK9i-Anwendung beendeten und dementsprechend scheinbar eine schlechtere Verträglichkeit als jüngere Patienten aufwiesen. In beiden Altersgruppen waren die Abbruchraten aber in statinintoleranten und weiblichen Patienten deutlich erhöht, sodass auch eine Konfundierung durch den höheren Anteil dieser Patientengruppen in der älteren Kohorte denkbar gewesen wäre. Die adjustierten Analysen (Modell V/VI) wiesen allerdings ein Alter  $\geq 70$  Jahre unabhängig von Faktoren wie Statin-Verträglichkeit und Geschlecht als signifikanten Prädiktor einer PCSK9i-Unverträglichkeit aus. Diese Beobachtung ist erklärungsbedürftig, insb. da sich die Nebenwirkungsraten zwischen den Altersgruppen nicht wesentlich unterschieden hatten. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte möglicherweise eine subjektiv stärker empfundene Beeinträchtigung durch auf PCSK9i zurückgeführte Nebenwirkungen in älteren Patienten sein. Weiterhin stellt ein höheres Alter auch einen wesentlichen Risikofaktor für das Auftreten einer Statinintoleranz dar. Die erklärenden Mechanismen hierfür sind bislang auch nicht gänzlich verstanden, vorstellbar wäre daher auch für PCSK9i ein ähnlicher Mechanismus (36). Daneben weisen ältere Patienten oft u.a. auf-

grund von Multimorbidität und/oder funktionellen Einschränkungen eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber potentiellen Nebenwirkungen auf (42, 73). In dieser Arbeit wurde die Krankheitslast in Form des CCI abgeleitet, ein höherer CCI zeigte in den Regressionsanalysen zwar tendenziell eine Zunahme des Risikos für eine PCSK9i-Unverträglichkeit an, dies war allerdings nicht auf statistisch signifikantem Niveau nachweisbar. Ein höherer CCI bedeutete damit weder in älteren noch in jüngeren Patienten eine überzufällige Erhöhung des Risikos für einen nebenwirkungsinduzierten Therapieabbruch. Man könnte daraus einerseits schlussfolgern, dass Multimorbidität bzw. eine höhere Krankheitslast keine relevanten Sicherheitsbedenken bei der PCSK9i-Initiierung darstellen sollten. Andererseits sollte der CCI als Erfassungsinstrument und damit auch seine Eignung zur Tätigung dieser Aussage kritisch beurteilt werden. Der CCI erfasst zwar grundsätzlich das Ausmaß der patientenindividuellen Krankheitslast und geht damit auch über rein dichotome Bewertungsmuster von Multimorbidität hinaus (118). Funktioneller Status bzw. typische geriatrische Syndromkomplexe wie bspw. „*frailty*“ (Gebrechlichkeit) werden durch diesen Index allerdings nicht erfasst (42, 51, 118). Insb. diese Merkmale ermöglichen aber, das rein kalendarische Alter bzw. den „älteren Patienten“ näher zu klassifizieren und damit auch der Heterogenität von „fitten“ bis „gebrechlichen“ älteren Patienten gerecht zu werden (4, 5). Zudem kann Gebrechlichkeit die Wahrnehmung auftretender Nebenwirkungen aggravieren. So ist dieses Phänomen bereits als Risikofaktor für Komplikationen bei der Statintherapie bekannt (5, 51). Denkbar wäre so also auch, dass die therapieabbrechenden älteren Patienten dieser Kohorte einen schlechteren funktionellen Status aufgewiesen haben und folglich „gebrechlicher“ waren. Vor dem Hintergrund, dass Personen ab 70 Jahren zu ca. 10% von Gebrechlichkeit betroffen sind und mit ansteigendem Alter noch höhere Prävalenzen zu erwarten sind, sollte dieser Aspekt nicht vernachlässigt werden (51). Eine höhere Prävalenz von Gebrechlichkeit in der älteren Kohorte könnte somit einen Erklärungsansatz für die höhere PCSK9i-Unverträglichkeitsrate, verglichen mit jüngeren Patienten darstellen. Auffallend war allerdings auch, dass nach PCSK9i-Therapieabbruch nur bei 5,4% der Älteren (vs. 12,3% der Jüngeren) ein erneuter PCSK9i-Behandlungsversuch erfolgte. Dies könnte auch hinweisend auf ein generell zurückhaltendes Therapieregime in der älteren Kohorte gewesen sein. Die ärztliche Barriere, bei berichteten Nebenwirkungen die PCSK9i-Therapie vorsichtshalber zu beenden, könnte ggf. geringer als bei Jüngeren gewesen sein und somit auch zur Erklärung der höheren Abbruchrate in älteren Patienten beitragen.

Daneben war unabhängig von der Altersgruppenzugehörigkeit das Auftreten eines nebenwirkungsinduzierten Therapieabbruchs in Frauen und Statinintoleranten wahrschein-

licher gewesen. Die Faktoren weibliches Geschlecht und Statinintoleranz waren allerdings im jüngeren Patientenkontext vergleichsweise stärkere Prädiktoren (da höhere ORs). Zwar führten sie auch in älteren Patienten grundsätzlich zu einer Risikoerhöhung, das Ausmaß war allerdings abgeschwächt. Eine mögliche Erklärung für den etwas schwächeren Einfluss dieser Risikofaktoren in älteren Patienten könnte der Umstand einer ohnehin höheren Vulnerabilität älterer Patienten darstellen, sodass „zusätzliche“ Prädiktoren ggf. weniger stark ins Gewicht fallen als bei Jüngeren. Nichtsdestotrotz erwiesen sich weibliches Geschlecht und Statinintoleranz als bedeutsame Risikofaktoren für beide Altersgruppen. Das weibliche Geschlecht gilt zudem bereits als wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten einer Statinintoleranz. Dieses Phänomen scheint sich altersunabhängig auch auf die PCSK9i-Verträglichkeit in der klinischen Praxis zu übertragen (36). Der modulierende Einfluss des Faktors Statinintoleranz wies weitere Besonderheiten auf. So ergaben sich Abstufungen je nach Grad der Intoleranz. Zwar erhöhte grundsätzlich auch eine partielle Intoleranz das Risiko für eine PCSK9i-Unverträglichkeit, auf statistisch signifikantem Niveau traf dies aber nur auf eine komplette Intoleranz zu. Soweit bekannt, wurde der genannte Unterschied in dieser Arbeit erstmalig beschrieben. In anderen RWS, die ebenfalls Statinintoleranz weiter differenziert hatten, erfolgten keine Analysen bzw. Angaben zur PCSK9i-Verträglichkeit in Abhängigkeit des Intoleranz-Grades (78, 88, 89, 94, 104). Man könnte daraus schlussfolgern, dass Patienten mit einer „Rest-Toleranz“ gegenüber Statinen womöglich weniger stark für eine PCSK9i-Unverträglichkeit prädisponiert sind. Inwiefern diese Abweichung aber auch in der klinischen Anwendung von Relevanz sein könnte, sollte kritisch hinterfragt werden. Zum einen erfolgte die Beurteilung des Toleranzniveaus nur einmalig vor Therapiebeginn, Änderungen im Therapieverlauf blieben dementsprechend unberücksichtigt. Zum anderen ist letztendlich auch die Definition einer „partiellen Intoleranz“ relativ umstritten angesichts zahlreicher uneinheitlicher Definitionsvarianten, sodass die Übertragbarkeit dieser Beobachtung auf andere Populationen eingeschränkt sein könnte (15, 36).

Polypharmazie stellte unabhängig vom Patientenalter keinen Risikofaktor für einen nebenwirkungsinduzierten Therapieabbruch dar. Für beide PCSK9i sind auch keine relevanten Arzneimittelinteraktionen beschrieben, sodass dieses Ergebnis plausibel erscheint (9, 64, 65). Die konventionelle Statintherapie kann hingegen aufgrund der Gefahr von Wechselwirkungen in polypharmazeutisch versorgten Patienten problematisch sein (3, 5). Für PCSK9i scheint sich dies auch in der klinischen Anwendung nicht darzustellen. Insb. für ältere Patienten, die i.d.R. häufiger vom Phänomen der Polypharmazie betroffen sind, ist dies eine vielversprechende Erkenntnis (42).

Erwähnenswert wäre auch der beobachtete protektive Einfluss des Vorliegens einer DM-Erkrankung auf das Risiko einer PCSK9i-Unverträglichkeit. Ein möglicher Erklärungsansatz bietet der Umstand, dass Patienten mit einer solchen Erkrankung ein meist noch höheres CV-Risiko aufweisen als Patienten ohne diese Krankheitsentität und dementsprechend ggf. eine höhere Motivation haben könnten, die PCSK9i-Therapie aufrecht zu erhalten (6). Insulinpflichtige Diabetiker sind zudem bereits mit der PCSK9i-Applikationsform vertraut, auch dies könnte dazu beitragen, dass sie weniger Bedenken gegenüber einer solchen Therapieform hegen und somit möglicherweise weniger vulnerabel auf (vermutete) Nebenwirkungen der PCSK9i-Therapie reagieren. Letztendlich bleiben diese genannten Punkte, jedoch lediglich Hypothesen. Weitere Daten sind erforderlich, um diese Beobachtung näher zu evaluieren und ggf. zugrunde liegende Mechanismen zu identifizieren.

#### **7.4 Diskussion der Studienziele und neue Erkenntnisse**

In diesem Abschnitt erfolgt eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug zu den aufgestellten Hypothesen und Fragestellungen aus Kapitel 4.

##### 1) Wirksamkeit der PCSK9i-Therapie:

In der klinischen Anwendung zeigt sich eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich der Lipidsenkung zwischen älteren und jüngeren PCSK9i-Anwendern. In älteren Patienten ergaben sich aber Hinweise auf eine schlechtere Wirksamkeit von Alirocumab 150mg im Vergleich zu jüngeren Patienten sowie gegenüber der Anwendung von Evolocumab. Um diese Beobachtung näher zu evaluieren und ggf. künftige Empfehlungen zum bevorzugten Einsatz von Evolocumab bei älteren Patienten abgeben zu können, sind jedoch weitere Daten zur besseren Einordnung (insb. auch in Form von RWS) erforderlich. Die Anwendung von Alirocumab in der 75mg-Dosierung hatte hingegen keinen signifikanten altersabhängigen Effekt gezeigt. Die Wirksamkeit war zwar gegenüber Evolocumab reduziert, der Einsatz dieser Variante bei Patienten mit günstigerem prä-PCSK9i-Lipidprofil sollte aber altersunabhängig ähnlich gute Outcomes generieren. Die LDL-C-Senkung durch PCSK9i wurde sowohl in jüngeren als auch älteren Patienten in signifikantem Ausmaß positiv durch eine orale Begleittherapie beeinflusst (sowohl Statin- als auch Nicht-Statin-LLTs). Die Zielwerterreichung unter Statin-freier PCSK9i-Therapie war altersgruppenübergreifend gering – orale LLTs sind dementsprechend weiterhin elementarer Bestandteil einer leitliniengerechten Therapie. Das mit dem Alter zunehmende Problem der Statintoleranz kann durch eine PCSK9i-Monotherapie wohl eher nicht gänzlich umgangen werden. Allerdings könnten bereits niedrigere Dosierungen zusätzlich zu PCSK9i

den Therapieerfolg deutlich verbessern. Schwierigkeiten, die eine intensivere Statintherapie für Ältere implizieren kann, könnten so womöglich vermieden bzw. minimiert werden (3). Es wäre daher wichtig, Patienten über die Relevanz dieser additiven oralen Therapie ausführlich zu informieren und so auch zu deren Fortsetzung zu motivieren.

## 2) Verträglichkeit der PCSK9i-Therapie:

Nebenwirkungen traten in etwa gleicher Art und Häufigkeit in älteren und jüngeren Patienten auf. In älteren Patienten schien es jedoch eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber diesen gegeben zu haben, sodass sich dies auch in eine höhere Abbruchrate übersetzt hatte. Ein Alter  $\geq 70$  Jahre führte in dieser Arbeit damit zu einer schlechteren Verträglichkeit der PCSK9i-Therapie, gemessen am nebenwirkungsinduzierten Therapieabbruch. „Objektivierbare“ Nebenwirkungen im Sinne von Laborabnormitäten wurden allerdings altersgruppenübergreifend nur selten erfasst. Die zum Abbruch führenden Nebenwirkungen waren so v.a. subjektiver Natur. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lassen sich folglich keine eindeutigen Sicherheitsbedenken gegen eine PCSK9i-Therapie auch in höherem Alter ableiten. Ältere Patienten scheinen allerdings ein vulnerableres Patientenkollektiv darzustellen. In der klinischen Anwendung empfiehlt sich daher ein sorgfältiges Therapie-Monitoring sowie auch eine ausführliche Aufklärung über das insb. gemessen an der Wirksamkeit vergleichsweise günstige Nebenwirkungs-Profil von PCSK9i. Berichtete UEs sollten mit dem älteren Patienten besprochen und auch auf „Plausibilität“ in Bezug auf die tatsächliche Verursachung durch PCSK9i diskutiert werden. Die Therapieadhärenz hatte sich zwischen den Altersgruppen nicht signifikant unterschieden, allerdings resultierte die schlechtere PCSK9i-Verträglichkeit bei Älteren auch in etwas höheren nebenwirkungsbedingten Non-Adhärenz-Raten. Die regelhafte PCSK9i-Applikation war wiederum Prädiktor einer stärkeren LDL-C-Senkung, sodass zur Sicherung des Therapieerfolgs zur Einnahmetreue motiviert werden sollte. Überdies können auch Therapieumstellungen (z.B. Präparatwechsel) ggf. eine bessere Verträglichkeit und somit Adhärenz ermöglichen. Ein höherer Grad der Multimorbidität und Polypharmazie stellen hingegen etwas überraschend keine Prädiktoren einer PCSK9i-Unverträglichkeit dar. Das Fehlen relevanter Arzneimittelinteraktionen scheint folglich auch in der klinischen Anwendung einen Vorteil der PCSK9i darzustellen. Insb. für ältere Patienten, die verhältnismäßig häufig polypharmazeutisch versorgt sind, stellen PCSK9i aus dieser Sichtweise eine geeignete Therapieoption dar (3, 9, 42). Durch das retrospektive Design dieser Studie war jedoch keine detailliertere Erfassung des funktionellen Status (insb. Gebrechlichkeit) der älteren Patienten möglich. Das Nutzen-Risiko-Profil von PCSK9i könnte sich zwischen „fitten“ und „gebrechlichen“ älteren Patienten unterscheiden (4). Um die Heterogenität älterer Patienten besser abzubilden, wären prospektive Studiendesigns erforderlich,

die auch den funktionellen Status (bspw. durch geriatrisches Assessment) evaluieren (3, 42). Daneben erwiesen sich die Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht sowie auch das Vorliegen einer kompletten Statintoleranz als prädisponierende Merkmale einer PCSK9i-Unverträglichkeit. Altersübergreifend waren auch nebenwirkungsinduzierte Therapieabbrüche in den genannten Subgruppen häufiger. Ein umsichtigeres Therapiemanagement unter Beachtung der o.g. Maßnahmen empfiehlt sich also auch für diese Patienten altersunabhängig. Da mit höherem Alter zudem auch ein verhältnismäßig steigender Anteil an weiblichen und statintoleranten Patienten zu erwarten ist, könnten dies in der klinischen Praxis ggf. eine noch stärkere Relevanz bei der PCSK9i-Behandlung von Älteren haben (7, 23, 36).

### **7.5 Limitationen und Einschränkungen**

Die wohl größte Limitation ergibt sich durch den retrospektiven Charakter dieser Studie, die Verfügbarkeit der Daten war damit stark abhängig von der Qualität/Ausführlichkeit der klinischen Dokumentation. Zudem gab es keine Poweranalyse zur Feststellung einer optimalen Stichprobengröße, die Anzahl der eingeschlossenen Patienten richtete sich nach der im genannten Zeitraum behandelten Patientenzahl. So war die Anzahl an jüngeren Patienten auch deutlich größer als die an älteren Patienten. Darüber hinaus handelt es sich um eine sog. „Single-Center“-Studie, d.h. die Ergebnisse dieser Arbeit sind womöglich nicht unbedingt auch auf andere Patientenpopulationen übertragbar. Die gewonnenen Erkenntnisse dieser Arbeit spiegeln in gewisser Weise wahrscheinlich auch die Besonderheiten der Therapiestrategie der Lipidambulanz wider. In anderen Zentren werden bspw. Nebenwirkungen anders erfasst und ggf. auch anders gehandhabt. Zudem existieren teils zusätzliche Barrieren beim Zugang zu PCSK9i (z.B. Kostenübernahme), die in dieser Stichprobe wahrscheinlich weniger Einfluss genommen haben (22). Eine retrospektive Studie umfasst daneben immer auch das Risiko eines Selektionsbias. Dieser dürfte schon durch den Umstand gegeben gewesen sein, dass ein Großteil der Patienten in der Lipidambulanz statintolerante Patienten umfasst. Auch die Auswahl des Patientenkollektivs der Älteren dürfte gebiast gewesen sein. Da die Verschreibung der PCSK9i eine regelmäßige Vorstellung (inkl. teils längerer Anreise) in der Lipidambulanz erforderte, wurden wahrscheinlich eher vergleichsweise „fittere“ Ältere eingeschlossen. Patienten mit ausgeprägter Pflegebedürftigkeit, einem hohen Maß an funktioneller Einschränkung (z.B. fortgeschrittene Demenz) sowie auch stärkeren Mobilitätseinschränkungen (z.B. Bettlägerigkeit) wurden daher eher nicht durch die hier eingeschlossene ältere Gruppe repräsentiert. Zudem hatte sich anhand des CCI-Scores ein relativ ähnliches

„Krankheitslast“-Niveau insb. ab einem Alter  $\geq 60$  Jahren gezeigt. Relativ viele der jüngeren Patienten hatten zudem eine polypharmazeutische Versorgung aufgewiesen. Die vergleichsweise hohe Rate an Merkmalsträgern „Multimorbidität“ und „Polypharmazie“ auch in der jüngeren Kohorte ist a.e. dem Umstand zuzuschreiben, dass eine PCSK9i-Behandlung i.d.R. eine Therapieeskalation bei entsprechend schwererer Grunderkrankung darstellt und Patienten mit höherem CV-Risiko adressiert. Die genannten Phänomene sind daher wahrscheinlich nicht „exklusive“ Merkmale älterer Patienten. Der Kontrast zwischen älteren und jüngeren Patienten hinsichtlich dieser Aspekte war dementsprechend geringer, sodass durch den Vergleich „jung“ vs. „alt“ nicht auch unbedingt „weniger multimorbide“ vs. „mehr multimorbide“ verglichen wurden. Durch das retrospektive Studiendesign war zudem die Verfügbarkeit von einigen Labordaten eingeschränkt. Die Messungen nach 1 und 2 Jahren erfolgten auch nicht bei jedem Patienten exakt zu diesen Zeiten, je nach Vorstellungsrhythmus wichen die tatsächlichen Messzeitpunkte etwas davon ab. Auch die Darstellung von „nur“ 3 Messungen über den 2-jährigen Therapieverlauf kann zu einem Informationsverlust geführt haben, da so potentielle Auffälligkeiten zwischen diesen Zeiträumen ggf. nicht erfasst worden. Durch Erfassung weiterer Messungen in geringeren zeitlichen Abständen hätte sich womöglich eine noch bessere Datengrundlage ergeben können. Insb. die Detektion von potentiell abnormen Nicht-Lipidparametern ist durch die Auswahl relativ langer Intervalle eingeschränkt. Zwar wurden die Verlaufseinträge auf Berichte über laborchemische Nebenwirkungen sorgfältig gescreent, es kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass durch dieses Vorgehen das Auftreten von Laboranomalien unter PCSK9i unterschätzt wurde. In der Natur des retrospektiven Studiendesigns liegt es auch, dass weitere Einflussgrößen (z.B. Ernährungsgewohnheiten, Gewichtsveränderung) trotz ihrer potentiellen Relevanz für das Lipidprofil nicht abgebildet werden konnten (6). Insgesamt existieren somit zahlreiche weitere potentielle Confounder, die in klinischen Studien strukturiert erfasst und kontrolliert werden können. In dieser Arbeit muss allerdings davon ausgegangen werden, dass diese Störgrößen gewisse „Hintergrundeffekte“ und Verzerrungen bedingt haben. Als Einschlusskriterium war zudem für alle Patienten ein 2-Jahres-Beobachtungszeitraum festgelegt worden. Der Vorteil dieses Vorgehens war, dass so für alle Patienten eine standardisierte Behandlungsdauer beobachtet wurde und damit keine größeren Verzerrungen (insb. in Bezug auf das Auftreten eines Therapieabbruchs) entstanden sein dürften. Der Nachteil dieses Vorgehens war, dass Patienten mit kürzerer verfügbarer Beobachtungszeit a priori von den Analysen ausgeschlossen worden und auch Informationen über diesen Zeitraum hinaus (obwohl für einige Patienten vorhanden) unberücksichtigt blieben. Nichtsdestotrotz

ist die hier ausgewählte Beobachtungszeit und auch die eingeschlossene Patientenzahl im Vergleich zu anderen RWS vergleichsweise lang bzw. groß, sodass insgesamt von einer guten Datengrundlage gesprochen werden kann. Zudem ergeben sich 2 weitere Limitationen dieser Arbeit, die aber weniger durch das Studiendesign selbst bedingt waren, sondern vielmehr aus „unbeeinflussbaren“ Umständen resultierten: 1) COVID-19-Pandemie: diese beeinflusste seit 2020 die Routineversorgung in der Lipidambulanz, Patientenvorstellungen und somit auch die Registrierung von Verträglichkeit/Problemen bei der Injektion etc. erfolgten überwiegend telemedizinisch. Es wäre somit denkbar, dass dies sowohl die Art der klinischen Dokumentation als auch durch das Fehlen eines persönlichen ärztlichen Kontakts die Patientenauskunft beeinflusst haben könnte; 2) Patentstreit: die zeitweise Nicht-Verfügbarkeit von Alirocumab stellt insofern eine Einschränkung dar, da einige Patienten ohne medizinische Indikation auf Evolocumab umgestellt werden mussten, diese Situation schränkt die Übertragbarkeit auf andere Patientengruppen ein und schmälert die Datenverfügbarkeit für Alirocumab-Behandlungen (123). Die Aussagekraft einschränkend, aber im Wesentlichen auch „unbeeinflussbare“ Störgröße, war die hohe Anzahl an Patienten beider Altersgruppen, die im Therapieverlauf ihre orale Begleit-Therapie verändert hatten. Dadurch sind insb. die relativen Lipidwertveränderungen zu den Zeitpunkten nach 1 und 2 Jahren nur unter Vorbehalt zu interpretieren, da sie Vergleiche mit Baseline-Werten bedingten, die teils unter völlig anderer Medikation zustande gekommen waren. Stärker oder schwächer werdende relative Veränderungen zeigen somit nicht unbedingt eine veränderte PCSK9i-Potenz an, sondern resultieren zu gewissen Anteilen wahrscheinlich auch aus der genannten Problematik veränderter oraler LLT-Therapien. Weitere Einschränkungen ergeben sich auch aus der Datenbasis für die PCSK9i-Verträglichkeit. Grundlage für die Erfassung von Nebenwirkungen stellten v.a. die in der Ambulanz routinemäßig eingesetzten Fragebögen dar. Wie bereits erwähnt, könnte somit deren Inzidenz überschätzt worden sein. Das Fehlen einer Placebo-Kontrollgruppe lässt zudem keine Einordnung der „Plausibilität“ zu, es ist damit nicht sicher zu beurteilen, inwiefern es sich bei den berichteten Nebenwirkungen auch um „Nocebo“-Effekte gehandelt haben könnte. Die Abfragen zu potentiellen Nebenwirkungen erfolgten zudem meist zu unterschiedlichen Zeitpunkten bzw. auch in unterschiedlicher Häufigkeit, sodass die Datenverfügbarkeit zwischen den Patienten teils deutlich variierte, zumal aufgrund des retrospektiven Studiendesigns auch nur auf Daten zurückgegriffen werden konnte, die bereits erhoben waren. Eine standardisierte Erfassung in Form prospektiver Studien könnte eine bessere Vergleichbarkeit ermöglichen. Darüber hinaus ergeben sich einige Limitationen durch das methodische Vorgehen bei

der Datenauswertung. Die deskriptive/unadjustierte Darstellung von Lipidwertveränderungen im Therapieverlauf erfolgte für alle Patienten bei verfügbaren Daten, d.h. es wurden auch Messungen von non-adhärenenten Patienten eingeschlossen. Adhärenz hatte indes einen signifikanten Effekt auf den PCSK9i-Behandlungserfolg (siehe Modell III/IV), sodass die gesehenen Schwankungen der Lipidwertveränderungen auch zu gewissen Anteilen Non-Adhärenz zuzuschreiben sein dürften. Da sich diese Studie aber als RWS verstand und damit das Ziel adressierte, die Behandlungsrealität näher darzustellen, deren Bestandteil auch eine geringere Einnahmetreue sein kann, erfolgte bewusst kein Ausschluss non-adhärenter Patienten aus der Wirksamkeitsanalyse. Durch dieses Vorgehen muss in Kauf genommen werden, dass die tatsächliche PCSK9i-Effektivität ggf. zu gering bewertet wurde. Für alle Nicht-LDL-C-Lipidparameter erfolgten zudem keinerlei adjustierte Analysen, entsprechende Konfundierungen sind somit nicht auszuschließen.

Zur Beantwortung der Fragestellungen und Hypothesen dieser Arbeit wurden allerdings v.a. die Ergebnisse der Regressionsanalysen herangezogen. Diese waren auch für Inhomogenitäten zwischen den Gruppen adjustiert. Wobei angemerkt werden sollte, dass die Regressionsmodelle insgesamt einen eher geringen Anteil der Varianz erklärten. Es dürften daher noch weitere unabhängige Variablen entscheidend die LDL-C-Absenkung/Auftreten einer PCSK9i-Unverträglichkeit beeinflusst und die Ergebnisse so womöglich konfundiert haben. Bei den linearen Modellen war jenes für den Gesamtzeitraum (III/IV) auch weniger zur Aufklärung der Varianz beitragend als jenes für den Zeitpunkt nach 4 Wochen (I/II). Dabei stellte auch die Festlegung der unabhängigen Variablen eine Schwierigkeit dar. Insb. durch die hohe Frequenz an Umstellungen der oralen LLT, waren Statin- und Nicht-Statintherapien in den Modellen III/IV nur dann mit „ja“ kodiert, wenn alle eingehenden Messungen auch unter deren Einfluss zustande gekommen waren. Dieses Vorgehen stellte einen Kompromiss dar, der versuchte auch inkonstanten oralen Therapieregimen Rechnung zu tragen. Es kann dadurch aber zu einer Unterschätzung der synergistischen Effekte einer oraler LLT auf PCSK9i im Gesamtzeitraummodell gekommen sein, da so nur zeitweise bestehende Begleittherapien, unterschiedliche/sich verändernde Dosierungen etc. keine Wichtung erhielten. Die Messungen nach 1 und 2 Jahren wurden zudem nicht separat adjustiert, ihre Ergebnisse empfehlen sich folglich nur unter Vorbehalt und Beachtung potentieller Störgrößen (z.B. Adhärenz) zu interpretieren.

Eine weitere methodische Schwäche dieser Arbeit stellt der Umgang mit der Variablen „Alter“ dar. Diese wurde in der schließenden Statistik in dichotomer Kodierung verwendet, in metrischer Kodierung hätte sich womöglich ein geringerer Informationsverlust ergeben können. Darüber hinaus können auch die gewählten Definitionen für den „älteren Patien-

ten“ und Statinintoleranz diskutiert werden. Da sie in der Literatur uneinheitlich beschrieben sind, schränkt sich die Vergleichbarkeit zu Studien mit anderen Definitionen dieser Variablen ein (15, 36, 39, 41).

## 7.6 Ausblick

PCSK9i stellen eine wirksame und weitgehend sichere Therapieoption für ältere Patienten dar. Die vielversprechende „Hoffnung“, sie könnten damit in der klinischen Anwendung das (mit dem Alter zunehmende) Problem der Statinintoleranz lösen, wird jedoch durch die Ergebnisse dieser Arbeit nicht gänzlich erfüllt. Zum einen genügen Statin-freie PCSK9i-Therapien allein meist nicht zur leitliniengerechten Versorgung aus, sodass bei der Mehrzahl an älteren Patienten weiterhin orale Begleittherapien erforderlich sein dürften, sofern eine strenge „*treat-to-target*“ Strategie verfolgt wird. Zum anderen bedingen Statinintoleranz selbst sowie auch einige derer Risikofaktoren (weibliches Geschlecht, höheres Alter) ein größeres Risiko für das Auftreten einer PCSK9i-Unverträglichkeit. Verträglichkeit und Wirksamkeit der PCSK9i bei älteren Patienten in der klinischen Anwendung werden somit nicht unwesentlich durch die Toleranz von Statinen bzw. den zugrundeliegenden (nicht gänzlich verstandenen) Mechanismen von Statinintoleranz determiniert. Polypharmazie scheint hingegen keine relevante Hürde im Therapiemanagement darzustellen, sodass zumindest diese (insb. für die konventionelle Statintherapie bedeutsame) Herausforderung bei der Anwendung von PCSK9i unproblematisch sein dürfte (3, 6). Unklar bleibt aber, welchen Einfluss mögliche funktionelle Einschränkungen auf die PCSK9i-Verträglichkeit nehmen. Zukünftige Studiendesigns sollten daher auch den funktionellen Status älterer Patienten (v.a. Gebrechlichkeit) erheben und auch die Vor- und Nachteile, die die PCSK9i-Applikationsform für Ältere potentiell bieten könnten (denkbar wären z.B. geeignet bei Schluckstörungen, ungeeignet bei motorischen Einschränkungen durch Erforderlichkeit einer adäquaten Injektionstechnik etc.) evaluieren (3). Wie auch bei der Statintherapie wäre vorstellbar, dass eben nicht allein das chronologisch höhere Alter, sondern eben auch das biologische Alter (nicht unwesentlich reflektiert durch den funktionellen Status) wesentliche Determinante für das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Therapieerweiterung mit PCSK9i darstellt und folglich in der klinischen Praxis gewürdigt werden sollte (4).

Zudem könnte auch Inclisiran für ältere Patienten eine geeignete Therapieoption darstellen, hier sind ebenfalls keine relevanten Arzneimittelinteraktionen bekannt und ein noch größeres Einnahmeintervall verspricht weitere potentielle Vorteile (3). Daten aus der klinischen Praxis zur Anwendung von Inclisiran in älteren Patienten könnten zur Evaluierung beitragen.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Hamilton-Craig I, Colquhoun D, Kostner K, Woodhouse S, d'Emden M. Lipid-modifying therapy in the elderly. *Vascular health and risk management*. 2015;11:251-63.
2. Rosada A, Kassner U, Weidemann F, König M, Buchmann N, Steinhagen-Thiessen E, Spira D. Hyperlipidemias in elderly patients: results from the Berlin Aging Study II (BASEII), a cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease*. 2020;19.
3. Stoll F, Eidam A, Michael L, Bauer JM, Haefeli WE. Drug Treatment of Hypercholesterolemia in Older Adults: Focus on Newer Agents. *Drugs & aging*. 2022;39(4):251-6.
4. Kleipool EEF, Dorresteyn JAN, Smulders YM, Visseren FLJ, Peters MJL, Muller M. Treatment of hypercholesterolaemia in older adults calls for a patient-centred approach. *Heart*. 2020;106(4):261.
5. Stoll F, Eidam A, Bauer JM, Haefeli WE. Management of dyslipidaemia in the elderly. *eJ Cardiol Pract*. 2020;19:5.
6. 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. *European heart journal*. 2020;41(1):111-88.
7. Shao H, Chen LQ, Xu J. Treatment of dyslipidemia in the elderly. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. 2011;8(1):55-64.
8. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *European heart journal*. 2013;34(38):2940-8.
9. Roth EM, Davidson MH. PCSK9 Inhibitors: Mechanism of Action, Efficacy, and Safety. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2018;19(S1):S31-s46.
10. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP, Sever P, Keech A, Braunwald E, Giugliano RP, Sabatine MS. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10263):1637-43.
11. Ginsberg HN, Tuomilehto J, Hovingh GK, Cariou B, Santos RD, Brown AS, Sanganalath SK, Koren A, Thompson D, Raal FJ. Impact of Age on the Efficacy and Safety of Alirocumab in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2019;33(1):69-76.
12. Sinnaeve PR, Schwartz GG, Wojdyla DM, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, Chiang C-E, Correa Flores RM, Diaz R, Dorobantu M, Goodman SG, Jukema JW, Kim Y-U, Pordy R, Roe MT, Sy RG, Szarek M, White HD, Zeiher AM, Steg PG, for the OOL. Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis. *European heart journal*. 2020;41(24):2248-58.
13. Koren M, Rosenson R, Khan B, Honarpour N, Elliott M, Somaratne R, Wasserman S, Stroes E. LDL CHOLESTEROL REDUCTION IN ELDERLY PATIENTS WITH THE PCSK9 MONOCLONAL ANTIBODY EVOLOCUMAB (AMG 145): A POOLED ANALYSIS OF 1779 PATIENTS IN PHASE 2, 3 AND OPEN LABEL EXTENSION STUDIES. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(10, Supplement):A1366.
14. Sever P, Gouni-Berthold I, Keech A, Giugliano R, Pedersen TR, Im K, Wang H, Knusel B, Sabatine MS, O'Donoghue ML. LDL-cholesterol lowering with

- evolocumab, and outcomes according to age and sex in patients in the FOURIER Trial. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(8):805-12.
15. Stürzebecher PE, Schumann F, Kassner U, Laufs U. Statinintoleranz und statinassoziierte Muskelschmerzen. *Herz*. 2022;47(3):204-11.
  16. Saborowski M, Dölle M, Manns M, 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. *Cardiology Journal*. 2018;25(1):32-41.
  17. 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.
  18. Galema-Boers AMH, Mulder JWCM, Steward K, Roeters van Lennep JE. Sex differences in efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies: A real-world registry. *Atherosclerosis*. 2023.
  19. Davis LE, Pogge EK. A Retrospective Chart Review Evaluating Efficacy, Tolerability, and Cost of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors (PCSK9i) in Older Adults. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2020;27(4):331-8.
  20. Bashir B, Haslam S, Ahmad S, Elnaggar MN, Allcock R, Ali S, Kyi NM, Salazar L, Gbegbaje A, Banerjee M. Protein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Monoclonal Antibodies (PCSK9mab) in Clinical Practice at Secondary Care—Real World Multicentre Experience. *Cureus*. 2022;14(12).
  21. Galema-Boers AMH, Steward K, Mulder JWCM, Roeters Van Lennep JE. Sex differences in efficacy and side effects of proprotein convertase subtilisin / kexin 9 (PCSK9) inhibitors in real world data. *Atherosclerosis*. 2022;355:155.
  22. 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. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2021;21(1):83-92.
  23. LaRosa JC. Cholesterol management in women and the elderly. *Journal of internal medicine*. 1997;241(4):307-16.
  24. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. Who.int. 2021 [zitiert 22.03.2022]. Abgerufen von: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
  25. Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. *Acta clinica Belgica*. 2014;69(6):407-11.
  26. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.
  27. Ibrahim MA, Asuka E, Jialal I. Hypercholesterolemia. [Internet]. StatPearls Publishing. 2023 [zitiert am 20.08.2023]. Abgerufen von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459188/?report=classic>.
  28. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, Doran AC, Vickers KC. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.

Copyright © 2000-2022, MDText.com, Inc.; 2000.

29. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK. Molecular biology of atherosclerosis. *International journal of cardiology*. 1997;62 Suppl 2:S23-9.
30. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
31. Cheung BM, Lam KSL. Is intensive LDL-cholesterol lowering beneficial and safe? *The Lancet*. 2010;376(9753):1622-4.
32. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal*. 2016;37(39):2999-3058.
33. Liao JK, Laufs U. PLEIOTROPIC EFFECTS OF STATINS. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2004;45(1):89-118.
34. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9493):1267-78.
35. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10059):2532-61.
36. 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. *European heart journal*. 2015;36(17):1012-22.
37. Lebherz C, Marx N, Lehrke M. Stellenwert der Statine: Nach wie vor die erste Wahl. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(45):[18].
38. Sando KR, Knight M. Nonstatin therapies for management of dyslipidemia: a review. *Clinical therapeutics*. 2015;37(10):2153-79.
39. Singh S, Bajorek B. Defining 'elderly' in clinical practice guidelines for pharmacotherapy. *Pharm Pract (Granada)*. 2014;12(4):489-.
40. World Health O. Men, ageing and health: achieving health across the life span. Geneva: World Health Organization; 2001.
41. Orimo H. [Reviewing the definition of elderly]. *Nihon Ronen Igakkai zasshi Japanese journal of geriatrics*. 2006;43(1):27-34.
42. Berthold HK, Steinhagen-Thiessen E. Arzneimitteltherapie im Alter. *Der Internist*. 2009;50(12):1415-24.
43. Mitteilungen des BV Geriatrie. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2019;52(2):201-8.
44. Sieber CC. Der ältere Patient – wer ist das? *Der Internist*. 2007;48(11):1190-4.
45. Schram MT, Frijters D, van de Lisdonk EH, Ploemacher J, de Craen AJM, de Waal MWM, van Rooij FJ, Heeringa J, Hofman A, Deeg DJH, Schellevis FG. Setting and registry characteristics affect the prevalence and nature of multimorbidity in the elderly. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008;61(11):1104-12.

46. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. Multimorbidität. Degam-Leitlinie Nr. 20, S3-Leitlinie [Internet]. AWMF online. 2018 [zitiert 16.04.2022]. Abgerufen von: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/053-047I\\_S3\\_Multimorbiditaet\\_2018-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-047I_S3_Multimorbiditaet_2018-01.pdf).
47. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC geriatrics*. 2017;17(1):230.
48. Jacobson TA. Overcoming 'ageism' bias in the treatment of hypercholesterolaemia : a review of safety issues with statins in the elderly. *Drug safety*. 2006;29(5):421-48.
49. Windler E, Beil FU, Klose G, Thiery J. Lipidsenkende Therapie im Alter. *Herz*. 2018;43(3):230-7.
50. Hawley CE, Roefaro J, Forman DE, Orkaby AR. Statins for Primary Prevention in Those Aged 70 Years and Older: A Critical Review of Recent Cholesterol Guidelines. *Drugs & aging*. 2019;36(8):687-99.
51. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and Treatment of Older Patients With Hypercholesterolemia: A Clinical Review. *Jama*. 2014;312(11):1136-44.
52. Ko DT, Mamdani M, Alter DA. Lipid-lowering therapy with statins in high-risk elderly patients: the treatment-risk paradox. *Jama*. 2004;291(15):1864-70.
53. Nanna MG, Navar AM, Wang TY, Mi X, Virani SS, Louie MJ, Lee LV, Goldberg AC, Roger VL, Robinson J, Peterson ED. Statin Use and Adverse Effects Among Adults >75 Years of Age: Insights From the Patient and Provider Assessment of Lipid Management (PALM) Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(10).
54. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, Zieman S, Maurer MS, Najjar SS, Cleveland JC, Jr., Krumholz HM, Wenger NK. Cardiac care for older adults. Time for a new paradigm. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(18):1801-10.
55. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *Jama*. 2002;288(4):462-7.
56. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabrato L, Blanch J, Marrugat J, Elosua R, Grau M, Elosua-Bayes M, García-Ortiz L, Garcia-Gil M. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;362:k3359.
57. Lipka L, Sager P, Strony J, Yang B, Suresh R, Veltri E. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and statins in elderly patients with primary hypercholesterolaemia. *Drugs & aging*. 2004;21(15):1025-32.
58. Wright RSS, Ray KK, Raal FJ, Kallend D, Jaros M, Koenig W, Leiter LA, Landmesser UE, Schwartz GG, Wijngaard P, Kastelein JJ, null n. Abstract 16427: Efficacy and Safety of Inclisiran According to Age: A Pooled Analysis of Phase III Studies (ORION 9, 10 and 11). *Circulation*. 2020;142(Suppl\_3):A16427-A.
59. Page MM, Watts GF. PCSK9 inhibitors - mechanisms of action. *Australian prescriber*. 2016;39(5):164-7.
60. Laufs U, Werner C, Custodis F, Böhm M. Inhibitoren der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) [Internet]. *Arzneimitteltherapie*. 2015 [zitiert 20.08.2022]. Abgerufen von: <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2015/11/inhibitoren-der-proproteinkonvertase-subtilisin-kexin-typ-9-pcsk9.html>.
61. Thiery J, Burkhardt R. PCSK9 – „missing link“ der familiären Hypercholesterinämie. *Herz*. 2016;41(4):281-9.

62. Warden BA, Fazio S, Shapiro MD. The PCSK9 revolution: Current status, controversies, and future directions. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020;30(3):179-85.
63. Lee EY, Yoon K-H. How to Interpret Recent CV Outcome Trials and Future: PCSK9 Inhibitors. *J Lipid Atheroscler*. 2018;7(1):1-11.
64. Amgen Inc. Repatha, INN-evolocumab (product-information) [Internet]. [ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu). 2020 [zitiert 21.08.2022]. Abgerufen von: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/repatha-epar-product-information_de.pdf).
65. Sanofi-Aventis. Praluent, INN-alirocumab (product-information) [Internet]. [ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu). 2020 [zitiert 22.08.2022]. Abgerufen von: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_de.pdf).
66. Regeneron Pharmaceuticals. PRALUENT (prescribing information) [Internet]. [regeneron.com](https://www.regeneron.com). 2021 [zitiert 24.08.2022]. Abgerufen von: [https://www.regeneron.com/downloads/praluent\\_pi.pdf](https://www.regeneron.com/downloads/praluent_pi.pdf).
67. Amgen Inc. Repatha, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [pi.amgen.com](https://www.pi.amgen.com). 2021 [zitiert 25.08.2022]. Abgerufen von: [https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/Repatha/repatha\\_pi\\_hcp\\_english.pdf](https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/Repatha/repatha_pi_hcp_english.pdf).
68. 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. *The New England journal of medicine*. 2018;379(22):2097-107.
69. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Brégeault M-F, Dalby AJ, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Ostadal P, Parkhomenko A, Pordy R, Roe MT, Tricoci P, Vogel R, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, null n. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2019;140(2):103-12.
70. 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. *The New England journal of medicine*. 2017;376(18):1713-22.
71. Mikhail N. Effects of Evolocumab on Cardiovascular Events. *Current cardiology reviews*. 2017;13(4):319-24.
72. UNDERREPRESENTATION OF OLDER ADULTS IN CLINICAL TRIALS: A CASE STUDY OF PCSK9-INHIBITORS. *The Gerontologist*. 2016;56(Suppl\_3):148-.
73. Mann N-K, Schmiedl S, Bernard S, Thürmann P. Polypharmazie bei älteren Patienten [Internet]. *Arzneimitteltherapie*. 2018 [zitiert 26.08.2022]. Abgerufen von: <https://www.arzneimitteltherapie.de/heftarchiv/2018/09/polypharmazie-bei-alteren-patienten-weniger-kann-mehr-sein.html>.
74. Kohli M, Patel K, MacMahon Z, Ramachandran R, Crook MA, Reynolds TM, Wierzbicki AS. Pro-protein subtilisin kexin-9 (PCSK9) inhibition in practice: lipid clinic experience in 2 contrasting UK centres. *International Journal of Clinical Practice*. 2017;71(11):e13032.
75. Galema-Boers AMH, Lenzen MJ, Sijbrands EJ, Roeters van Lennep JE. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibition in patients with familial hypercholesterolemia: Initial clinical experience. *Journal of clinical lipidology*. 2017;11(3):674-81.
76. Choi J, Khan AM, Jarmin M, Goldenberg N, Glueck CJ, Wang P. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors, alirocumab and

- evolocumab, a post-commercialization study. *Lipids in Health and Disease*. 2017;16(1):141.
77. Zafir B, Jubran A. Lipid-lowering therapy with PCSK9-inhibitors in the real-world setting: Two-year experience of a regional lipid clinic. *Cardiovascular therapeutics*. 2018;36(5):e12439.
  78. Navarro G, Fuentes C, Bellon S, Fernandez De Velasco D, Casas M, Guijarro C. Efficacy of PCSK9 inhibitors in the clinical practice. First year experience. *Atherosclerosis*. 2018;275:e233.
  79. Davidson ER, Snider MJ, Bartsch K, Hirsch A, Li J, Larry J. Tolerance of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) Inhibitors in Patients With Self-Reported Statin Intolerance. *Journal of Pharmacy Practice*. 2018;33(3):276-82.
  80. Torres PR, Portilla AJ, Gonzalez MO, Estelrich MMS, Lobon AG, Sanchez OD, Planella JR. 5PSQ-025 Real-world effectiveness and safety of evolocumab and alirocumab. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2018;25(Suppl 1):A176.
  81. Sarsam S, Berry A, Degheim G, Singh R, Zughaib M. Real-world use of PCSK9 inhibitors: A single-center experience. *Journal of International Medical Research*. 2019;47(1):265-70.
  82. Kaufman TM, Warden BA, Minnier J, Miles JR, Duell PB, Purnell JQ, Wojcik C, Fazio S, Shapiro MD. Application of PCSK9 Inhibitors in Practice. *Circulation research*. 2019;124(1):32-7.
  83. Yokote K, Ako J, Kitagawa K, Inomata H, Sugioka T, Asao K, Shinmura Y, Shimauchi J, Teramoto T. 12-Week Effectiveness and Safety of Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Therapy by Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibition in Patients With Familial Hypercholesterolemia and Hypercholesterolemia - Data From a Real-World Observational Study of Evolocumab in Japan. *Circulation reports*. 2019;1(5):219-27.
  84. Monge I, Acin P, Navarrete-Rouco E, Recasens L, Pedro-Botet J, Oliveras A, González-Colominas E, Luque S, Grau S. 4CPS-024 Efficacy, safety and acceptance of treatment with alirocumab or evolocumab in patients with dyslipidaemia. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2019;26(Suppl 1):A78.
  85. Deshmukh H, Narayanan D, Papageorgiou M, Holloway Y, Ali S, Sathyapalan T. PCSK9 inhibitors in familial hypercholesterolaemia: a real-world experience and meta-analysis. *British Journal of Cardiology*. 2019;26:137-40.
  86. Oren O, Kludtke EL, Kopecky SL. Characteristics and Outcomes of Patients Treated With Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors (The Mayo Clinic Experience). *The American journal of cardiology*. 2019;124(11):1669-73.
  87. Rallidis LS, Skoumas I, Liberopoulos EN, Vlachopoulos C, Kiouri E, Koutagiar I, Anastasiou G, Kosmas N, Elisaf MS, Tousoulis D, Iliodromitis E. PCSK9 inhibitors in clinical practice: Novel directions and new experiences. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2020;61(4):241-5.
  88. Leitner DR, Toplak H, Kedenko L, Steinmaurer T, Gräff V, Metzner T, Schwaiger EM, Prager R. Efficacy and tolerability of alirocumab in Austrian clinical practice - results of the non-interventional PEARL-AT study. *Current medical research and opinion*. 2020;36(9):1419-25.
  89. Anastasiou G, Liamis G, Milionis H, Elisaf M, Christopoulou E, Dimitriou T, Liberopoulos E. PCSK9 inhibitors: The breakthrough lipid-lowering treatment at real-life setting. A 2-year regional lipid clinic experience. *Atherosclerosis*. 2020;315:e257-e8.
  90. 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. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20(1):89.

91. Blanco-Ruiz M, Amaya-Pascasio L, de Torres Chacón R, Álvarez Soria MJ, Arjona-Padillo A, Carrillo Bailén MM, Milán Pinilla R, Pérez Ortega I, Sánchez Rodríguez B, Andrade Zumárraga L, Valverde Moyano R, Payán Ortiz M, Castillo Fernández AM, Del Toro Pérez C, González Bustos P, Agüera Morales E, Sánchez López P, Hidalgo Martín B, Roa Chamorro R, Fernández Pérez J, Mejías Olmedo MV, Martínez-Sánchez P. Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in real-world clinical practice. An observational multicentre study. The IRIS-PCSK9I study. *Atherosclerosis Plus*. 2021;45:32-8.
92. Han J, Bilgrami S, Ross S, Broadhead H, Attar N. Real-world lipid lowering effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors: A single-centre study. *International journal of cardiology*. 2021;322:240-4.
93. Gayoso-Rey M, Díaz-Trastoy O, Romero-Ventosa EY, García-Beloso N, González-Freire L, Lorenzo-Lorenzo K, Mantiñán-Gil B, Palmeiro-Carballeira R, Bravo-Amaro M, López-Gil-Otero MdM, Martínez-Reglero C, Crespo-Diz C, Fernández-Catalina P, Piñeiro Corrales G. Effectiveness, Safety, and Adherence to Treatment of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors in Real Practice. *Clinical therapeutics*. 2021;43(4):e111-e21.
94. Vicente-Valor J, García-González X, Ibáñez-García S, Durán-García ME, de Lorenzo-Pinto A, Rodríguez-González C, Méndez-Fernández I, Percovich-Hualpa JC, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. PCSK9 inhibitors revisited: Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors in a real-life Spanish cohort. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;146:112519.
95. Chlebus K, Cybulska B, Dobrowolski P, Romanowska-Kocejko M, Żarczyńska-Buchowiecka M, Gilis-Malinowska N, Stróżyk A, Borowiec-Wolna J, Pajkowski M, Bobrowska B, Rajtar-Salwa R, Kwapiszewska A, Waluś-Miarka M, Chmara M, Gałaska R, Małecki M, Zdrojewski T, Gruchała M. Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitor therapy in patients with familial hypercholesterolemia within a therapeutic program in Poland: Preliminary multicenter data. *Cardiol J*. 2022;29(1):62-71.
96. Nanchen D, Carballo D, Bilz S, Rickli H, Koskinas KC, Mach F, Mueller C, Crljenica C, Rossi M, Reichert N, Sudano I. Effectiveness, Adherence, and Safety of Evolocumab in a Swiss Multicenter Prospective Observational Study. *Advances in therapy*. 2022;39(1):504-17.
97. Suresh A, Theodoraki A, Ward E, Feher M. PCSK9 inhibitors and treatment targets: an audit-based evaluation of a specialist lipid clinic. *British Journal of Diabetes*. 2022;22(1):30-5.
98. Gupta M, Mancini GBJ, Wani RJ, Ahojja V, Bergeron J, Manjoo P, Pandey AS, Reiner M, Beltran J, Oliveira T, Mackinnon ES. Real-World Insights Into Evolocumab Use in Patients With Hyperlipidemia: Canadian Analysis From the ZERBINI Study. *CJC open*. 2022;4(6):558-67.
99. Iqbal S, Sabbour HM, Siddiqui MS, Tikriti AA, Santos RD, Buckley A. The First Report of a Real-world Experience With a PCSK9 Inhibitor in a Large Familial Hyperlipidemia and Very-high-risk Middle Eastern Population. *Clinical therapeutics*. 2022;44(10):1297-309.
100. Cordero A, Fernández Olmo MR, Cortez Quiroga GA, Romero-Menor C, Fácila L, Seijas-Amigo J, Rondán Murillo J, Sandin M, Rodríguez-Mañero M, Bello Mora MC, Valle A, Fornovi A, Freixa Pamias R, Bañeras J, Blanch García P, Clemente Lorenzo MM, Sánchez-Álvarez S, López-Rodríguez L, González-Juanatey JR. Effect of PCSK9 inhibitors on remnant cholesterol and lipid residual risk: The LIPID-REAL registry. *European Journal of Clinical Investigation*. 2022;52(12):e13863.
101. 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. *Current Atherosclerosis Reports*. 2022;24(5):357-63.
102. Chng BLK, Heng WMP, Soon YM, Hon JS, Lau YH, Tan RS, Tan JWC. Safety, adherence and efficacy of PCSK9 inhibitors: a retrospective real-world study. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2022;31:20101058221144115.
  103. Elis A, Daud W, Cohen G, Giladi E, Atamna A. Treatment with Anti-PCSK9 Monoclonal Ab: Experience from a Lipid Clinic in Israel. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2022;24(11):763-7.
  104. 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.
  105. Barrios V, Escobar C, Arrarte V, García E, Fernández MR, Rincón LM, Roldán C. First national registry on the effectiveness and safety of evolocumab in clinical practice in patients attended in cardiology in Spain. The RETOSS-CARDIO study. *Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*. 2020;32(6):231-41.
  106. Cordero A, Fácila L, Rodríguez-Mañero M, Gómez-Martínez MJ, Bertomeu-Martínez V, González-Juanatey JR. Initial Real-World Experience With PCSK-9 Inhibitors in Current Indications for Reimbursement in Spain. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2019;72(11):968-70.
  107. Ray KK, Dhalwani N, Sibartie M, Bridges I, Ebenbichler C, Perrone-Filardi P, Villa G, Vogt A, Bruckert E. Low-density lipoprotein cholesterol levels exceed the recommended European threshold for PCSK9i initiation: lessons from the HEYMANS study. *European heart journal Quality of care & clinical outcomes*. 2022;8(4):447-60.
  108. Chakraborty A, Pang J, Chan DC, Barnett W, Woodward AM, Vorster M, Watts GF. Effectiveness of proprotein convertase subtilisin/kexin-9 monoclonal antibody treatment on plasma lipoprotein(a) concentrations in patients with elevated lipoprotein(a) attending a clinic. *Clinical cardiology*. 2021;44(6):805-13.
  109. Sbrana F, Pino BD, Bigazzi F, Ripoli A, Volpi E, Fogliaro MP, Surdo GL, Pianelli M, Luciani R, Biagini S, Sampietro T. A large Italian cohort on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27(19):2284-7.
  110. Gargiulo P, Basile C, Cesaro A, Marzano F, Buonocore D, Asile G, Abbate V, Vicidomini F, Paolillo S, Spaccarotella CAM, Catalano A, Spirito G, Merlini PA, Maloberti A, Iannuzzo G, Ciccone MM, Zito AP, Paloscia L, D'Allea A, Varbella F, Corleto A, Brunetti ND, Corbo MD, Calabrò P, Indolfi C, Perrone-Filardi P. Efficacy, safety, adherence and persistence of PCSK9 inhibitors in clinical practice: A single country, multicenter, observational study (AT-TARGET-IT). *Atherosclerosis*. 2023;366:32-9.
  111. Cordero A, Fernández Del Olmo MR, Cortez Quiroga GA, Romero-Menor C, Fácila L, Seijas-Amigo J, Fornovi A, Murillo JR, Rodríguez-Mañero M, Bello Mora MC, Valle A, Miriam S, Pamias RF, Bañeras J, García PB, Clemente Lorenzo MM, Sánchez-Alvarez S, López-Rodríguez L, González-Juanatey JR. Sex Differences in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With PCSK9 Inhibitors in Real-world Patients: The LIPID-REAL Registry. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2022;79(4):523-9.
  112. Paquette M, Faubert S, Saint-Pierre N, Baass A, Bernard S. Sex differences in LDL-C response to PCSK9 inhibitors: A real world experience. *Journal of clinical lipidology*. 2022.

113. Mulder JWCM, Steward K, Galema-Boers AMH, Boersma E, Roeters Van Lennep JE. Efficacy & safety of PCSK9-inhibitors: A systematic review and meta-analysis of real-world data. *Atherosclerosis*. 2022;355:15.
114. Gürgöze MT, Muller-Hansma AHG, Schreuder MM, Galema-Boers AMH, Boersma E, Roeters van Lennep JE. Adverse Events Associated With PCSK9 Inhibitors: A Real-World Experience. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2019;105(2):496-504.
115. Feng Z, Li X, Tong WK, He Q, Zhu X, Xiang X, Tang Z. Real-world safety of PCSK9 inhibitors: A pharmacovigilance study based on spontaneous reports in FAERS. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13:894685.
116. Ji C, Bai J, Zhou J, Zou Y, Yu M. Adverse event profiles of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab: Data mining of the FDA adverse event reporting system. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;88(12):5317-25.
117. Klose G, Laufs U, März W, Windler E. Familiäre Hypercholesterinämie. *Dtsch Arztebl International*. 2014;111(31-32):523-9.
118. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2022;91(1):8-35.
119. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel J-M, Sundararajan V. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *American Journal of Epidemiology*. 2011;173(6):676-82.
120. Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I. A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:1290.
121. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC, Jr., Tomaselli GF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
122. Ranganathan P, Pramesh CS, Buyse M. Common pitfalls in statistical analysis: The perils of multiple testing. *Perspectives in clinical research*. 2016;7(2):106-7.
123. Vertriebsverbot von Praluent® in Deutschland wieder aufgehoben [Internet]. DGFF (Lipid-Liga) e. V. 2021 [zitiert 31.01.2023]. Abgerufen von: <https://www.lipid-liga.de/vertriebsverbot-von-praluent-in-deutschland-wieder-aufgehoben/>.
124. Marcusa DP, Giugliano RP, Park JG, de Lemos JA, Cannon CP, Sabatine MS. Association of Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Percentage Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With Statins, Ezetimibe, and PCSK9 Inhibition. *JAMA cardiology*. 2020;6(5):1-5.
125. Kopp J, Lois D. Zur Logik der Datenanalyse: Welche Auswertungsstrategie passt am besten zu meiner Fragestellung? In: Kopp J, Lois D, editors. *Sozialwissenschaftliche Datenanalyse: Eine Einführung*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 2012. p. 131-58.
126. Schroeder MA, Lander J, Levine-Silverman S. Diagnosing and Dealing with Multicollinearity. *Western Journal of Nursing Research*. 1990;12(2):175-87.
127. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World journal of cardiology*. 2017;9(2):76-91.

128. Katzmann JL, Gouni-Berthold I, Laufs U. PCSK9 Inhibition: Insights From Clinical Trials and Future Prospects. *Frontiers in physiology*. 2020;11:595819.
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. *Journal of clinical lipidology*. 2015;9(6):758-69.
130. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Češka R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA, for the G-I. 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.
131. Toth PP, Worthy G, Gandra SR, Sattar N, Bray S, Cheng LI, Bridges I, Worth GM, Dent R, Forbes CA, Deshpande S, Ross J, Kleijnen J, Stroes ESG. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. *Journal of the American Heart Association*.6(10):e005367.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marie Goworek, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Verträglich- und Wirksamkeit von PCSK9-Inhibitoren bei hochbetagten, multimorbiden Patienten in der klinischen Praxis (Real World Erfahrungen)“/ „Tolerability and efficacy of PCSK9 inhibitors in elderly, multi-morbid patients in clinical practice (real world experience)“ 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](http://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 un- wahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## **10. Lebenslauf**

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

## **11. Danksagung**

Mein erster Dank gilt dem Erstbetreuer dieser Arbeit PD Dr. Thomas Bobbert für das Überlassung des Themas, der akribischen Korrektur meiner Arbeit sowie dem entgegengebrachten Vertrauen. Danke für die Möglichkeit in Ihrer Ambulanz meine Arbeit durchgeführt haben zu können.

Besonders herzlich möchte ich bei Dr. Dominik Spira bedanken, der mich von der Themenfindung, über die Datenerhebung bis hin zum Verfassen der Arbeit entscheidend unterstützte. Durch seine langjährige Erfahrung in den Gebieten der Altersmedizin sowie Lipidologie wurde die Umsetzung des Themas wegweisend ermöglicht. Ich danke ihm auch herzlich für die zeitintensiven Durchsichten meiner Arbeit und die Korrekturhinweise, die mir sehr weitergeholfen haben. Er beantwortete meine Fragen zu jeder Zeit geduldig und war somit eine zuverlässige Stütze. Ohne Herrn Dr. Dominik Spira wäre die Umsetzung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Daneben möchte ich auch Dr. Ursula Kassner sowie Friederike Schumann danken, die mich durch ihre klinische Erfahrung sowie Hilfsbereitschaft unterstützt haben.

## 12. Bescheinigung eines akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietzschke

Name, Vorname: Goworek, Marie

Emailadresse: marie.goworek@charite.de

Matrikelnummer: 223196

PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Thomas Bobbert

Promotionsinstitution / Klinik: C13 Medizinische Klinik für

Endokrinologie und Stoffwechselmedizin

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

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



### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass *Frau Marie Goworek* 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: 03.03.2023
- Termin 2: 17.04.2023
- Termin 3: 14.07.2023

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

- Deskription: Erstellung einer tabelone, ohne p-Werte.
- Regressionsmodelle: Auswahl der Variablen nach medizinischer Expertise, Beachtung von Multikollinearität, Adjustierung für mögliche Confounder. Hinzufügen von Interaktionstermen für die Untersuchung des Einflusses in beiden Gruppen. Ausgabe als Interaktionsplot.

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: 14.07.2023

Name des Beraters/ der Beraterin: Simrit Rattan

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und  
Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Stiz: Reinhardtstr. 58

