

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

**Evinacumab – eine neue, innovative
Option für therapierefraktäre
Hypercholesterinämie // Evinacumab
– a new option in the therapy of
homozygous familial
hypercholesterolemia**

Krychtiuk K, Speidl W

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2026; 33
(1-2), 11-16

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Evinacumab – eine neue, innovative Option für therapierefraktäre Hypercholesterinämie

K. Krychtiuk¹, W. Speidl^{1,2}

Kurzfassung: Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (hoFH) ist eine seltene, schwerwiegende Erkrankung, welche bereits im Jugendalter mit extrem hohen Cholesterinwerten und einer ausgeprägten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Der Großteil der Betroffenen ist trotz der Einnahme von lipidsenkenden Kombinationstherapien inklusive PCSK9-Hemmern zusätzlich lebenslang auf eine Zeit- und Ressourcen-intensive Lipoprotein-Apherese angewiesen.

Evinacumab ist eine neue, innovative, LDL-Rezeptor-unabhängige, lipidsenkende Substanz, welche seit 2021 für Erwachsene und Kinder mit hoFH als adjuvante Therapie zur LDL-C-Senkung zugelassen ist und eine wichtige Nische in der Behandlung der hoFH füllt. Daten aus mehreren randomisiert kontrollierten, aber auch „Real-world“-Beobachtungsstudien konnten die Sicherheit und Effektivität der monatlichen intravenösen Evinacumab-Gabe über mehrere Jahre Behandlungsdauer untermauern. Im Durchschnitt kam es – adjuvant zu bereits etablier-

ter, leitliniengerechter, lipidsenkender Kombinationstherapie inklusive PCSK9-Hemmern – zu einer rund 45–50 %igen LDL-C-Senkung, in einzelnen Fällen konnte auch die Lipoprotein-Apherese beendet werden. Evinacumab eröffnet damit eine neue Perspektive in der Behandlung der hoFH.

Schlüsselwörter: Evinacumab, familiäre Hypercholesterinämie, LDL-C, Prävention

Abstract: **Evinacumab – a new option in the therapy of homozygous familial hypercholesterolemia.** Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is a rare and severe condition associated with extremely high cholesterol levels and significant cardiovascular morbidity and mortality at an early age during adolescence. Despite combination therapy with multiple lipid-lowering drugs, including PCSK9 inhibitors, the majority of affected patients also require lifelong, time- and resource-intensive lipoprotein apheresis.

Evinacumab is a new, innovative lipid-lowering agent whose mechanism of action is independent of the LDL receptor. It has been approved in 2021 as an adjuvant therapy for reducing LDL-C in adults and children with HoFH, filling a crucial gap in the treatment landscape for the disease. Data from several randomized controlled trials, as well as real-world observational studies, have confirmed the safety and effectiveness of monthly intravenous evinacumab administration over treatment periods spanning several years. On average, when used alongside established guideline-based lipid-lowering combination therapy (including PCSK9 inhibitors), it results in an LDL-C reduction of about 45–50%. In some cases, this has allowed patients to discontinue lipoprotein apheresis. Evinacumab thus opens up a promising new perspective in the management of HoFH. *J Kardiol* 2026; 33: (1–2): 11–6.

Keywords: evinacumab, familial hypercholesterolemia, LDL-C, prevention

■ Einleitung

Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (hoFH) ist eine seltene, aber schwerwiegende Störung des Lipidstoffwechsels. Betroffene Patienten zeigen bereits in jungen Jahren extrem hohe LDL-Cholesterinwerte, dies führt unbehandelt zu einer frühen und hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Trotz verfügbarer lipidsenkender Medikamente bleiben die therapeutischen Möglichkeiten oftmals unzureichend, sodass bisher viele Patienten weiterhin auf eine lebenslange Lipoprotein-Apherese angewiesen sind – ein invasives, zeitaufwendiges und belastendes Verfahren mit hohen Kosten.

Mit der Zulassung von Evinacumab, einem monoklonalen Antikörper gegen Angiopoietin-like Protein 3 (ANGPTL3), im Jahr 2021 steht ein innovativer Therapieansatz zur Verfügung, der unabhängig vom LDL-Rezeptor wirkt und damit insbesondere für Patienten mit hoFH eine neue Perspektive eröffnet. Angesichts dieser Entwicklung ist es ein geeigneter Zeitpunkt, die aktuelle Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit von Evinacumab zusammenzufassen und dessen Stellenwert im Behandlungskonzept der hoFH kritisch zu beleuchten.

■ LDL-Cholesterin: kausaler Faktor atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) sind weltweit die führende Ursache für Morbidität und Mortalität. Atherosklerotische Plaques entstehen durch die fortschreitende Ablagerung von LDL-Cholesterin (LDL-C) und anderen Apolipoprotein-B- (ApoB-) haltigen Lipoproteinen in der arteriellen Gefäßwand. Dieser Prozess setzt eine komplexe Kaskade inflammatorischer Reaktionen in Gang, welche zur Bildung und zur Progression atherosklerotischer Plaques führen. Im Laufe der Zeit akkumulieren atherogene Lipoproteine in der Intima der Arterien, es kommt zu einer Zunahme der entzündlichen Reaktion, einer Apoptose und Nekrose von Entzündungs- sowie glatten Muskelzellen und im weiteren Verlauf zur Entstehung von fortgeschrittenen und vulnerablen Plaques, wodurch das Risiko für akute atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt, plötzlicher Herzod oder Insult dramatisch ansteigt.

Entscheidend ist, dass LDL-C nicht lediglich als Risikofaktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) betrachtet werden darf, sondern ein direkter Verursacher der Atherosklerose ist [1]. Diese Erkenntnis wird durch eine Vielzahl epidemiologischer, genetischer und interventioneller Studien gestützt und bildet die Grundlage für die konsequente Senkung des LDL-C als zentrales therapeutisches Ziel in der Prävention und Behandlung von ASCVD.

Von zentraler Bedeutung ist dabei nicht nur die Höhe der LDL-C-Exposition, sondern auch deren Dauer. Zahlreiche Studien unterstreichen die Rolle dieser kumulativen LDL-C-

Eingelangt am: 06.10.2025, angenommen am: 10.11.2025

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, und ²imed St. Pölten

Korrespondenzadresse: Ap. Prof. PD Dr. Konstantin Krychtiuk, PhD, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: konstantin.krychtiuk@meduniwien.ac.at

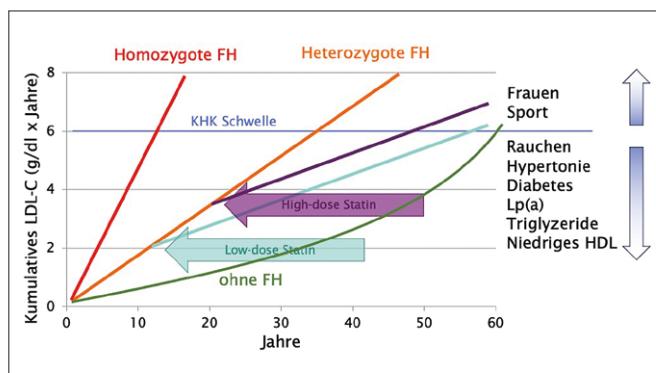


Abbildung 1: Das Prinzip der lebenslangen kumulativen LDL-C-Belastung in Patienten mit und ohne familiäre Hypercholesterinämie und der Einfluss einer frühzeitigen LDL-C-senkenden Therapie (mod. nach [3])
(LDL-C = low-density-lipoprotein-Cholesterin, FH = Familiäre Hypercholesterinämie, KHK = koronare Herzkrankheit, Lp(a) = Lipoprotein(a))

Exposition. Experimentelle Studien zeigen, dass die Anzahl der LDL-Partikel, welche die Endothelbarriere überwinden, direkt proportional zur Plasmakonzentration von LDL-C ist, und dass die Menge an Lipoproteinen, die im Laufe der Zeit in der Gefäßwand eingeschlossen werden, auch maßgeblich von der Dauer der LDL-Belastung abhängt. Autopsiestudien zeigen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die an nicht-kardiovaskulären Ursachen verstorben sind, bereits frühe atherosklerotische Veränderungen, sogenannte „Fatty Streaks“, deren Größe und Komplexität mit dem Alter zunimmt.

Nicht-invasive bildgebende Verfahren bestätigen diesen Trend: Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz detektierbarer Plaques im Koronar-CT kontinuierlich an, wobei Männer im Durchschnitt bereits in den Vierzigern und Frauen etwa ein Jahrzehnt später erste Plaques entwickeln [2]. Die kumulative LDL-C-Belastung errechnet sich bei einem durchschnittlichen 55-jährigen Menschen mit rund 160 mmol-Jahren (entspricht ca. 6,2 g-Jahre) und ist normalerweise ausreichend für die Manifestation einer koronaren Herzkrankheit. Da bei FH bereits in der Kindheit das LDL-C deutlich erhöht ist, erreichen Patienten mit heterozygoter FH diesen Wert typischerweise mit rund 35 Jahren, während eine frühzeitige lipidsenkende Therapie bei einem Behandlungsbeginn im 10. Lebensjahr diese

Tabelle 1: Aktualisierte Kriterien zur Diagnose der homozygoten familiären Hypercholesterinämie des 2023 Updates des Konsensus-Statements der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft (EAS) (mod. nach [5])

Klinische Kriterien

LDL-C-Kriterium: Unbehandelter LDL-C-Wert von > 10 mmol/l (> 400 mg/dl)

Zusätzliche Kriterien:

- Kutane oder tendinöse Xanthome vor dem 10. Lebensjahr und/oder
- unbehandelt erhöhte LDL-C-Werte bei beiden Elternteilen, einer heterozygoten FH entsprechend*)

Genetische Kriterien

Genetische Bestätigung von biallelischen pathogenen bzw. wahrscheinlich pathogenen Varianten auf unterschiedlichen Chromosomen in den Genen LDLR, APOB, PCSK9 oder LDLRAP1

*) Bei digenischer Vererbung kann ein Elternteil normale LDL-C-Werte aufweisen, während der andere Werte im Bereich einer HoFH zeigt.

Schwelle z. B. auf 55 Jahre verschieben kann (Abbildung 1). Ein unbehandelter Patient mit hoFH erreicht diesen Wert bereits mit rund 12 Lebensjahren [3].

Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine autosomal semi-dominant vererbte Stoffwechselstörung, die durch deutlich erhöhte Konzentrationen von LDL-C gekennzeichnet ist. Mutationen in den Genen, die für die folgenden drei Proteine kodieren, können zur Entstehung einer FH führen: im LDL-Rezeptor (LDLR), im Apolipoprotein B (APOB) oder im Proprotein-Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9, Abbildung 2). Für alle drei Gene sind inzwischen weit über tausend krankheitsverursachende Varianten beschrieben, die zu einem variablen klinischen Erscheinungsbild führen [4]. Monoallelische Varianten werden als heterozygot FH (heFH) und biallelische Varianten werden als homozygot FH (hoFH) bezeichnet.

Am häufigsten sind Mutationen im LDLR (85–90 %, Loss-of-Function), gefolgt von APOB (5–10 %, defekte Rezeptorbindung) und PCSK9 (1–3 %, Gain-of-Function). Eine „Loss-of-Function“-Mutation im LDLR-Adapter-Protein 1-(LDLRAP1-) Gen führt zu der sehr seltenen autosomal rezessiven Hypercholesterinämie (ARH, < 1 %). LDLRAP1 ist in der Endozytose des LDLRs involviert, weshalb bei Patienten mit der oben beschriebenen Mutation die LDLR-Internalisierung gestört ist. Patienten mit heFH haben typischerweise unbehandelte LDL-C Werte von 190–400 mg/dl und die Prävalenz liegt bei ca. 1 in 250–300. Die hoFH hat eine Prävalenz von ca. 1 in 250.000 bis 360.000 und es finden sich LDL-C-Werte > 400 mg/dl (Tabelle 1) [5].

Die Genetik der hoFH ist meist komplex. Die meisten Patienten tragen zwei unterschiedliche pathogene Varianten, entweder im selben ursächlichen Gen (monogen) oder in zwei verschiedenen Genen (digen). Die möglichen Konstellationen umfassen dabei biallelische Varianten (identische oder unterschiedliche Mutationen) innerhalb eines einzelnen Gens sowie verschiedene biallelische Varianten in zwei unterschiedlichen Genen (digenische Vererbung). Varianten im LDLR werden häufig entsprechend ihrer vorhergesagten Auswirkung auf die Rezeptorfunktion als „Null“-Varianten (≤ 2 % Aktivität) oder

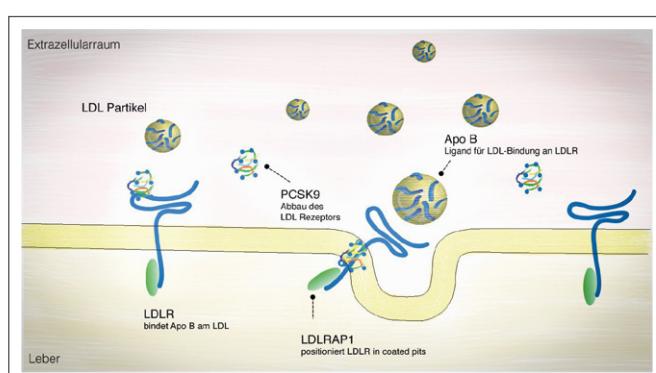


Abbildung 2: Die semi-dominant vererbte familiäre Hypercholesterinämie (FH) wird durch pathogene Mutationen in den drei Hauptgenen verursacht: LDLR (85–90 %, Loss-of-Function), APOB (5–10 %, defekte Rezeptorbindung) und PCSK9 (1–3 %, Gain-of-Function). Die autosomal-rezessive Hypercholesterinämie (ARH, < 1 %) entsteht durch biallelische Loss-of-Function-Varianten im LDLRAP1-Gen. (Nachdruck aus [4])
(LDLR = Low-density-lipoprotein-Rezeptor, APOB = Apolipoprotein B, PCSK9 = Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9, LDLRAP1 = low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1)

als „Rezeptor-Defekt“ (2–70 % Aktivität) eingestuft. LDLR-Nullvarianten sind mit den stärksten LDL-C-Erhöhungen und der geringsten Ansprechraten auf klassische pharmakologische Therapien verbunden [5].

Ohne Behandlung manifestiert sich bei Patienten mit heFH in der Regel eine atherosklerotische Gefäßerkrankung in der vierten Lebensdekade bei Männern und in der fünften Dekade bei Frauen. Aufgrund der oft verspäteten oder fehlenden Diagnose findet sich bei heFH eine achtfach erhöhte Inzidenz der koronaren Herzkrankheit und eine im Schnitt auf etwa 61 Lebensjahre reduzierte Lebenserwartung [6]. Bei hoFH hingegen treten häufig schon in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter schwere kardiovaskuläre Komplikationen auf. Für die hoFH ist eine frühzeitige Atherosklerose im Bereich der Aortenwurzel und der Koronarostien charakteristisch. Mit zunehmender Lebenserwartung unserer Patienten mit hoFH tritt zudem immer häufiger eine kalzifizierte Aortenklappenstenose auf, weshalb schon frühzeitig ein Koronar-CT und eine Echokardiographie erfolgen sollen.

■ Behandlungsstrategien der homozygoten und schweren heterozygoten familiären Hypercholesterinämie

Bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit heFH und hoFH liegt das LDL-C-Ziel bei < 70 mg/dl. Falls zusätzliche Risikofaktoren oder eine manifeste Atherosklerose bestehen, sollte das LDL-C auf < 55 mg/dl abgesenkt werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte das LDL-C < 115 mg/dl sein, falls in der Bildgebung noch keine Atherosklerose nachgewiesen werden kann, ansonsten gilt auch hier der Zielwert von < 55 mg/dl [5, 7].

LDL-Rezeptor-abhängige Therapien

Neben Lebensstilmaßnahmen (insbesondere Ernährung und Rauchstopp) muss frühestmöglich mit einer Kombinationstherapie aus Hochdosis-Statin und Ezetimib begonnen werden. Innerhalb von 8 Wochen soll eine Therapie mit PCSK9-Hemmern gestartet werden [5]. Mehrere randomisierte sowie Beobachtungsstudien zeigten, dass das Ansprechen auf PCSK9-Hemmer von der residualen Aktivität des LDLR abhängig ist, und die LDL-C Senkung im Durchschnitt ca. 30 % beträgt [8–10].

Falls es zu einer > 15 % Senkung des LDL-C unter PCSK9-Hemmern kommt, sollen diese als Dauertherapie fortgeführt werden.

Lipoprotein-Apherese

Ergänzend zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen ist die Lipoprotein-Apherese bei Kindern und Erwachsenen mit HoFH weiterhin eine zentrale Therapie [11]. Sie ist ein invasives Verfahren und es bestehen Einschränkungen durch eine begrenzte Verfügbarkeit, hohe Kosten und den zeitlichen Aufwand. Die Behandlung sollte so früh wie möglich beginnen – bei Kindern idealerweise ab dem 3. Lebensjahr, spätestens bis zum 8. Lebensjahr – und wird in der Regel ein- bis zweimal wöchentlich durchgeführt. Registerdaten belegen eine deutliche Wirksamkeit mit klinischem Nutzen, bei guter Sicherheit. Im Mittel lassen sich die LDL-C-Werte um etwa 55 % senken.

Lomitapid

Lomitapid ist ein oraler Inhibitor des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins und hemmt die Bildung von Very-Low-Density-Lipoproteinen (VLDL), der Vorstufe des LDLs. Lomitapid wirkt somit unabhängig vom LDLR und senkt das LDL-C zusätzlich zur Standardtherapie um 40–60 %. Unter Therapie mit Lomitapid muss eine sehr streng fettfreie Diät (< 20 % Fettanteil) mit Supplementation der fettlöslichen Vitamine eingehalten werden, trotzdem kommt es oft zu schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen und einem Anstieg der Leberenzyme mit verstärkter Steatosis hepatis.

Evinacumab

Da trotz moderner medikamentöser Kombinationstherapien selbst unter Zuhilfenahme der Kosten- sowie Ressourcen-aufwendigen Lipidapherese ein Großteil der Patienten mit hoFH ihre LDL-C-Ziele nicht erreichen können, besteht ein außerordentlicher Bedarf an neuen, potenzen, sicheren und einfach anwendbaren lipidsenkenden Therapien. Noch größer ist der Druck in Ländern, in denen eine Lipidapherese nicht oder nur sehr selten erstattet wird. Evinacumab, ein monoklonaler Antikörper, der gegen das Protein Angiopoietin-like protein-3 (ANGPTL3) gerichtet ist, hat großes Potential, diese Lücke in der Versorgung der hoFH zu füllen.

ANGPTL3 ist ein Glykoprotein, welches primär in der Leber exprimiert wird und eine zentrale Rolle in der Homöostase des Lipidstoffwechsels spielt. So fungiert ANGPTL-3 als dualer Inhibitor sowohl der Lipoproteinlipase, welche den Triglycerid-Katabolismus in Chylomikronen und Very-Low-Density-Lipoproteinen (VLDL) reguliert, als auch als Inhibitor der endothelialen Lipase, welche an der Hydrolyse von Phospholipiden beteiligt ist [12]. Die Hemmung dieser Enzyme durch ANGPTL3 resultiert also in erhöhten Plasma-Spiegeln von Triglyceriden und VLDL und somit in der Folge von LDL-C.

Erste Hinweise zur Bedeutung einer potentiellen pharmakologischen Inhibierung von ANGPTL3 in Menschen lieferte eine genetische Analyse von Personen mit familiärer Hypolipoproteinämie ohne bekannte, mit Hypolipoproteinämie assoziierte Mutationen. Hier konnte in einigen Individuen eine Nonsense-Mutation im ANGPTL3-Gen nachgewiesen werden [13]. Eine darauf aufbauende, weitaus größere Analyse in einer genetischen Datenbank mit beinahe 60.000 Personen konnte den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Loss-of-function-Variante im ANGPTL3-Gen und niedrigen Cholesterinwerten sowie reduziertem Atheroskleroserisiko bestätigen [14]. Diese Ergebnisse haben ANGPTL3 als vielversprechendes therapeutisches Ziel für die Behandlung schwerer und refraktärer Hypercholesterinämien etabliert.

Studien-Evidenz zu Evinacumab

Evinacumab ist ein vollsynthetischer, humaner monoklonaler Antikörper, welcher spezifisch an das zirkulierende ANGPTL3 bindet und dessen hemmende Funktion neutralisiert. Dadurch steigt die Aktivität sowohl der Lipoproteinlipase als auch der endothelialen Lipase, diese Effekte resultieren in einem beschleunigten Katabolismus von VLDL-C und letztlich auch LDL-C. Die Substanz weist also einen potenzen, vom hepatischen LDLR unabhängigen Mechanismus der LDL-C-Reduktion auf und stellt somit einen neuartigen Ansatz der LDL-C-

Evinacumab mechanism of action

ANGPTL3 blockade promotes VLDL clearance in an LDLR-independent manner

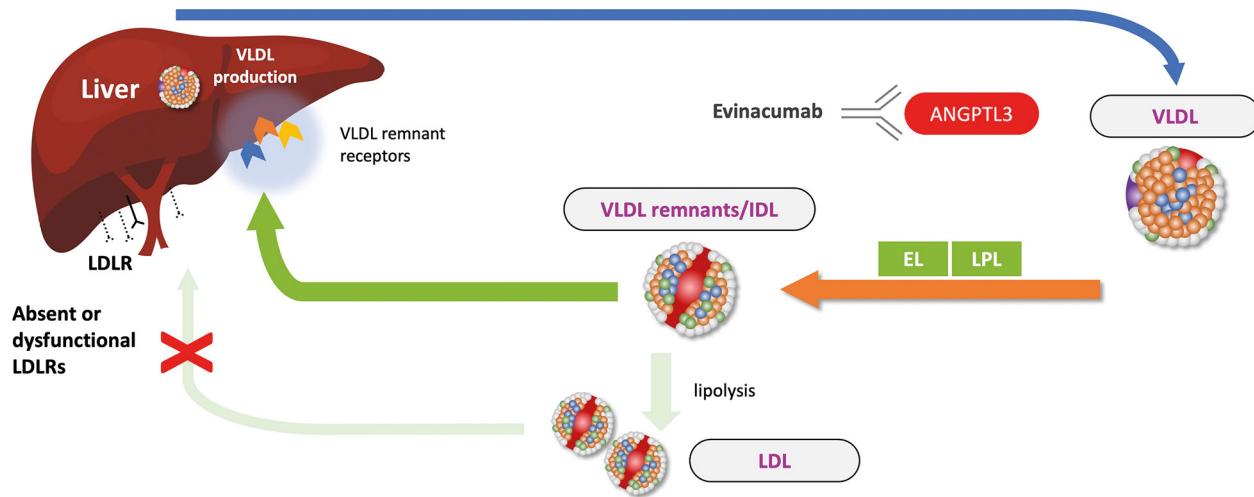


Abbildung 3: Wirkmechanismus Evinacumab: Evinacumab ist ein humarer, monoklonaler Antikörper, welcher spezifisch an das zirkulierende ANGPTL3 bindet und dessen hemmende Funktion auf die Lipoproteinlipase und die endotheliale Lipase neutralisiert. Diese Effekte resultieren schließlich in einem beschleunigten Katabolismus von VLDL-C und in weiterer Folge auch des LDL-C. Dadurch weist die Substanz einen potenzen, vom hepatischen LDL-Rezeptor unabhängigen Mechanismus der LDL-C-Reduktion auf und stellt somit einen neuartigen Ansatz der LDL-C-Senkung dar (modifiziert nach [12, 23, 27–31], © 2024 Ultragenyx, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

Legende: ANGPTL3 – Angiopoietin-like Protein 3, EL – endothelial lipase, IDL – intermediate density lipoprotein, LDL – low density lipoprotein, LDLR – LDL-receptor, LPL – lipoprotein lipase, VLDL – very low density lipoprotein

Senkung dar (Abbildung 3). Die Ergebnisse einer Phase-I, „first in human“-randomisiert kontrollierten doppelblinden Dosisescalationsstudie mit Evinacumab an 83 Freiwilligen konnten die Sicherheit und Effektivität der Substanz erstmals klar untermauern [14].

Aufbauend auf diesen vielversprechenden Phase-I-Daten in gesunden Freiwilligen wurde anschließend in einer kleinen, „open-label“, einarmigen, sogenannten „proof of concept“-Phase-II-Studie die Sicherheit und Effektivität von Evinacumab in 9 Patienten mit hoFH getestet [15]. Trotz einer breiten, aggressiven lipidsenkenden Kombinationstherapie, inklusive Statinen, Ezetimib, Lomitapid und PCSK9-Inhibitoren waren die LDL-C-Werte mit 376 mg/dl im Durchschnitt extrem hoch. Eine Kombination aus subkutaner und intravenöser Evinacumab-Applikation hatte eine beeindruckende 49 %ige LDL-C-Reduktion (Im Durchschnitt von 376 mg/dl auf 157 mg/dl) nach nur 4 Wochen zur Folge. Erwartungsgemäß kam es nicht nur zu einer LDL-C-Reduktion, sondern die Apolipoprotein B-Werte fielen um 46 %, das Non-HDL-C um 49 %, die Triglyceride um 47 % und die HDL-C-Werte um 36 %. Alle neun Patienten berichteten über zumindest eine Nebenwirkung, eine Therapieunterbrechung war jedoch in keinem Fall notwendig [15].

ELIPSE HoFH [16] war eine multizentrische, doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Phase-III-Studie, durchgeführt in 11 Ländern, welche die Effektivität einer intravenösen Evinacumab-Infusion mit 15 mg/kg KG alle 4 Wochen auf LDL-C-Werte in Jugendlichen und Erwachsenen mit hoFH und maximal verträglicher LDL-senkender Therapie testete. Insgesamt wurden 65 Patienten mit einem durchschnittlichen LDL-C von 255 mg/dl 2:1 zu Evinacumab oder Placebo randomisiert. Ein Großteil der rekrutierten Patienten nahm zumindest drei

lipidsenkende Therapien ein, rund ein Drittel wurde regelmäßig einer Lipid-Apherese unterzogen. Der primäre Endpunkt war die LDL-C-Reduktion nach 24 Wochen Behandlung. Im Vergleich zur Placebogruppe kam es zu einem 49 %igen Abfall der LDL-C-Werte in der mit Evinacumab behandelten Kohorte, unabhängig von der restlichen lipidsenkenden Therapie – ein Effekt der bereits 2 Wochen nach Behandlungsbeginn zu sehen war und über die gesamte Studiendauer anhielt. In der Placebogruppe erfüllten am Ende des Beobachtungszeitraums 77 % der Patienten die EU-Apherese-Kriterien (hier definiert als LDL-C > 160 mg/dl in der Primärprävention, LDL-C > 120 mg/dl in der Sekundärprävention), in der mit Evinacumab behandelten Kohorte waren es lediglich 33 %. Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf und hatten keine Behandlungsabbrüche zur Folge, rund 11 % der mit Evinacumab behandelten Patienten berichteten über Influenza-ähnliche Beschwerden [16].

Parallel dazu wurde in einer weiteren, doppelblinden, randomisiert kontrollierten Phase-II-Studie sowohl eine subkutane Evinacumab-Applikation als auch eine intravenöse Applikation, jeweils in mehreren Dosierungen, und Placebo in Patienten mit refraktärer Hypercholesterinämie getestet [17]. Die Patienten hatten bei Einschluss entweder eine heterozygote FH und ein LDL-C von > 100 mg/dl oder eine klinische atherosklerotische Gefäßerkrankung und ein LDL-C von > 70 mg/dl trotz maximaler lipidsenkender Therapie mit zumindest einem Hochdosis-Statin und einem PCSK9-Antikörper. Die wöchentliche subkutane Therapie mit 450 mg oder 300 mg Evinacumab war mit einer rund 50 %igen LDL-C-Reduktion vergleichbar zur intravenösen Gabe von 15 mg pro kg KG alle vier Wochen. Während die subkutane Applikation also ähnlich potente Effekte aufwies, hat man sich dazu entschieden, die Zulassung für die monatliche intravenöse Gabe in Patienten

mit hoFH zu beantragen – eine Population, welche ein extrem hohes kardiovaskuläres Risiko aufweist und in regelmäßiger klinischer Observanz steht.

Erfreulicherweise stehen uns mittlerweile auch hochqualitative Daten sowohl zur Langzeit-Effektivität als auch Langzeit-Sicherheit zur Verfügung. In einer einarmigen „open-label“-Phase-III-Studie wurden 116 Patienten mit hoFH eingeschlossen und über zwei Jahre nachverfolgt [18]. Insgesamt zeigte sich die Therapie gut verträglich und sicher, nur drei Patienten beendeten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen (welche jedoch als nicht mit Evinacumab assoziiert interpretiert wurden). Die Effektivität zeigte sich auch in der Langzeitbehandlung erhalten: So führte die Therapie mit Evinacumab zu einer 42 %igen LDL-C-Reduktion in Erwachsenen und einer rund 55 %igen Reduktion in Kindern und Jugendlichen. In der „open-label treatment period“-Phase der oben bereits diskutierten Phase-II-Studie [17], welche 96 Patienten mit refraktärer Hypercholesterinämie inkludierte, konnte abermals die Langzeit-Effektivität (45,5 % Reduktion) und -Sicherheit (keine Nebenwirkungen, welche der Therapie zugeschrieben wurden) einer intravenösen Evinacumab-Therapie (15 mg/kg KG alle 4 Wochen) nachgewiesen werden [19].

„Real World Evidence“ mit Evinacumab

Basierend auf den positiven Ergebnissen der oben besprochenen ELIPSE-HoFH-Studie sowie einigen kleineren Phase-II-Studien erhielt Evinacumab im Jahr 2021 sowohl von der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* als auch der europäischen *European Medicines Agency* die Zulassung als adjuvante Therapie zu Diät und anderen Therapien zur LDL-C-Senkung zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit hoFH. In der Zwischenzeit wurde die Zulassung in den USA auf Kinder ab 5 Jahren und in Europa auf Kinder ab 6 Monaten erweitert, weshalb Kliniker weltweit nun bereits einige Jahre klinische Erfahrung mit dem Einsatz von Evinacumab sammeln konnten. Aufgrund der Seltenheit der homozygoten Form der FH ist es wichtig, sogenannte „real-world“-Daten zu sammeln, zu analysieren und zu teilen.

In einer rezenten retrospektiven Analyse aus den Vereinigten Staaten wurde die Effektivität von Evinacumab im Hinblick auf LDL-C-Senkung im Detail untersucht [20]. Insgesamt erhielten 24 Kinder und Erwachsene mit hoFH in sechs US-amerikanischen Zentren eine Evinacumab-Therapie. Obwohl die meisten Patienten zusätzlich zu einer Hochdosis-Statin und Ezetimib-Therapie eine potente, lipidsenkende Kombinationstherapie erhielten (66,7 % PCSK9-Inhibitoren, 24 % Lomitapid, 33,3 % Lipoprotein-Apherese), lagen die Ausgangs-LDL-C-Werte vor Evinacumab-Therapiebeginn bei durchschnittlich 309 mg/dl. Die Therapie mit Evinacumab hatte eine mehr als 50 %ige LDL-C-Reduktion nach rund einem Jahr Therapie zur Folge, auch das Non-HDL-C, die Triglyceride und das Gesamtcholesterin fielen um rund 50 % ab und eine signifikante Anzahl an Patienten erreichten das ambitionierte LDL-C-Ziel von < 70 mg/dl. Neun der 24 Patienten berichteten über Nebenwirkungen, in nur einem Fall musste die Therapie aufgrund von Rückenschmerzen beendet werden. In vier Patienten wurden Antihistaminika oder Kortison eingesetzt bzw. eine längere Infusionsdauer gewählt, um eine gute Verträglichkeit zu garantieren.

Eine weitere, kleinere, retrospektive Beobachtungs-Studie aus Wien [21] untersuchte die Effekte von Evinacumab an sechs pädiatrischen Patienten mit hoFH unter Hochdosis-Statintherapie, Ezetimib und Lipoprotein-Apherese (n = 5), jedoch nicht mit PCSK9-Hemmern, da sie zu diesem Zeitpunkt für diese Indikation nicht zugelassen waren. Die Behandlung mit Evinacumab reduzierte die LDL-C-Werte vor Apheresebeginn um rund 53 % bei Ausgangswerten von im Schnitt 299 mg/dl und die Post-Apherese-Werte um rund 63 % auf 41 mg/dl, mit einer medianen Reduktion von 60 %. Die Therapie wurde gut toleriert, die Lipoprotein-Apherese war jedoch, zum Teil in reduzierter Frequenz, weiterhin notwendig – basierend auf den Empfehlungen der European Atherosclerosis Society [5]. Dies steht ein wenig im Gegensatz zu einer weiteren, kleineren Studie, welche sieben Patienten behandelt und beobachtet hat, fünf davon jedoch mit biallelischer FH [22]. Hier konnten nach Beendigung der Lipidapherese in vier Patienten weiterhin starke, vergleichbare, LDL-senkende Effekte beobachtet werden.

Neben den Effekten auf zirkulierendes LDL-C sind naturgemäß die Effekte auf atherosklerotische Plaques von besonderem Interesse für das Behandlungsteam. In zwei jugendlichen Patienten (12 und 16 Jahre alt), welche am ELIPSE-HoFH-Trial teilgenommen haben, wurde aufgrund klinischer Indikation vor und während der Behandlung mit Evinacumab ein Koronar-CT durchgeführt [23]. Die Behandlung mit Evinacumab resultierte in einer zumindest 50 %igen Reduktion der Prä- und Post-Apherese-Werte, welche bei rund 30 mg/dl lagen. Das Gesamt-Plaque-Volumen (total plaque volume) zeigte nach sechs Monaten Evinacumab eine Reduktion um rund 80 %. Diese Daten zeigen nicht nur, dass auch in jungen Jahren eine Plaque-Regression möglich ist, sondern auch, dass eine Kombinationstherapie aus Statin, Ezetimib, Lipidapherese und Evinacumab eine sehr effektive, LDL-senkende Kombinationstherapie darstellt.

In der „open label extension“-ELIPSE-HoFH-Studie wurden 12 Patienten aus drei französischen Zentren rekrutiert (einige davon haben bereits an der ELIPSE-HoFH-Studie teilgenommen) und über 3,5 Jahre mit Evinacumab behandelt und nachverfolgt [24]. Die Studie liefert aus unserer Sicht drei wichtige Erkenntnisse: So konnte die > 50 %ige LDL-C-Reduktion zusätzlich zur bestehenden Therapie inklusive Apherese über 3,5 Jahre aufrecht erhalten werden und die Therapie wurde gut vertragen und zeigte sich sicher. Besonders wichtig erscheint, dass im Beobachtungszeitraum kein einziges kardiovaskuläres Ereignis verzeichnet wurde, während in einer Alters-, Geschlechts- und Behandlungs-gematchten Beobachtungskohorte 24 % der Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten.

Aktuelle Empfehlungen in Guidelines

Dank der positiven Studienergebnisse und der Zulassung hat Evinacumab in den letzten Jahren auch Einzug in Guidelines und Positionspapiere gefunden. Im „2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk“, einem US-Expertennapier des American College of Cardiology, wird Evinacumab als eine Therapieoption für Patienten mit hoFH, welche mit konventionellen Medikamenten die LDL-C-Ziele nicht erreichen und in einem Lipidzentrum behandelt werden, empfohlen [25]. Im „2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement

on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance“ wird Evinacumab für Patienten, welche trotz Kombinationstherapie mit Statin, Ezetimib und PCSK9-Hemmer-Therapie die individuellen LDL-C-Ziele nicht erreichen können, als Alternative oder als adjuvante Therapie zusätzlich zur Lipidapherese empfohlen [5]. Im Jahr 2024 hat das in Großbritannien ansässige National Institute for Health and Care Excellence basierend auf einer detaillierten Analyse der vorhandenen Evidenz zusammengefasst, dass Evinacumab in Kombination mit Diät und anderen lipidsenkenden Therapien eine Behandlungsoption für Patienten mit hoFH darstellt [26].

Schlussendlich hat Evinacumab nun auch den Einzug in das 2025 Dyslipidämie-Guidelines-Update der ESC und EAS geschafft [7]. Hierin wird die Therapie mit einer IIa-Empfehlung („Die Gesamtheit der Evidenz spricht für einen Nutzen und sollte berücksichtigt werden.“) basierend auf einem Evidenzgrad B (zumindest eine randomisiert kontrollierte Studie) für Patienten mit hoFH > 5 Jahren, welche trotz maximaler lipidsenkender Therapie ihre individuellen Therapieziele nicht erreichen, empfohlen.

Aktuell wird also Evinacumab von allen großen Fachgesellschaften als adjuvante Therapie für Patienten mit hoFH, welche trotz maximaler lipidsenkender Therapie ihre individuellen Ziele nicht erreichen, empfohlen.

Literatur:

- Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41: 2313–30.
- Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. *Nat Rev Cardiol* 2024; 21: 701–16.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–90.
- Krychtiuk KA, Speidl WS. Familiäre Hypercholesterinämie – Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. *J Kardiol* 2017; 24: 153–9.
- Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023; 44: 2277–91.
- Mundal L, Sarandic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, Veierod MB, Leren TP, Retterstol K. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992–2010. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001236.
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozoglu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* Aug 2025; eha190 [online ahead of print].
- Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA, Investigators T. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–50.
- Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charng MJ, et al. Efficacy and safety of airolicumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 131–42.
- Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 280–90.
- Derfler K, Steiner S, Sinzinger H. Lipoprotein-apheresis: Austrian consensus on indication and performance of treatment. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 655–63.
- Kersten S. Angiopoietin-like 3 in lipoprotein metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13: 731–9.
- Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnez C, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2220–7.
- Dewey FE, Guasova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 211–21.
- Gaudet D, Gipe DA, Purdy R, Ahmad Z, Cuchel M, Shah PK, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017; 377: 296–7.
- Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 711–20.
- Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG, Ali S, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 2307–19.
- Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, Iannuzzo G, Rosenson RS, Saheb S, et al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolemia: long-term safety and efficacy. *Eur Heart J* 2024; 45: 2422–34.
- Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG, Ali S, et al. Longer-term efficacy and safety of evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 1070–6.
- Wilkinson MJ, Bijlani P, Davidson MH, Duell PB, Horan M, Malloy MJ, et al. Real-world effectiveness and safety of evinacumab in children and adults with homozygous familial hypercholesterolemia: a multisite US perspective-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2025; 45: 1310–5.
- Nigmann C, Neyer M, Draxler-Dworzak S, Baumgartner-Kaut M, Muller-Sacherer T, Arbeiter K, Greber-Platzer S. Evinacumab and reduced lipoprotein apheresis in pediatric homozygous familial hypercholesterolemia: a retrospective study on LDL-C. *Atherosclerosis* 2025; 406: 119234.
- Stefanutti C, Chan DC, Di Giacomo S, Morozzi C, Watts GF. Long-term efficacy and safety of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: real-world clinical experience. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15: 1389.
- Reeskamp LF, Nurmohamed NS, Bom MJ, Planken RN, Diessen RS, van Diemen PA, et al. Marked plaque regression in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2021; 327: 13–7.
- Feingold KR, et al. Introduction to lipids and lipoproteins. In: *Endotext* [Internet]. MDText.com Inc., South Dartmouth (MA), 2000.
- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia, The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), McGraw-Hill, New York, 2001; 2863–913.
- Wang Y, et al. Inactivation of ANGPTL3 reduces hepatic VLDL-triglyceride secretion. *J Lipid Res* 2015; 56: 1296–307.
- Shimamura M, et al. Angiopoietin-like protein3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 366–72.

Fazit und Ausblick

Patienten mit hoFH sind aufgrund ihrer extrem hohen LDL-C-Werte durch eine sehr hohe und frühe Morbidität und Mortalität gekennzeichnet und sind oft lebenslang auf eine Zeit- und Ressourcen-intensive Lipoprotein-Apherese angewiesen. Mit Evinacumab steht nun eine innovative, LDLR-unabhängige, lipidsenkende Substanz zur Verfügung, mit welcher selbst bei refraktären Verläufen eine substanzelle Senkung des LDL-C erreicht werden kann. Daten aus randomisiert-kontrollierten, aber auch sogenannten Real-world-Beobachtungsstudien haben die Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil über mehrere Jahre Behandlungsdauer belegt. Die LDLR-unabhängige Hemmung von ANGPTL3 füllt eine wichtige Nische und eröffnet neue Perspektiven in der Behandlung der hoFH.

Interessenkonflikt

KK: Vortragshonorare: Daiichi Sankyo, Amgen, Amarin; Advisory Boards: Daiichi Sankyo, Amarin; Kongressunterstützung: Daiichi Sankyo, Amgen

WS: Vortragshonorare: Daiichi Sankyo, Amgen, Amarin, Novartis; Advisory Boards: Amgen, Amarin, Novartis; Kongressunterstützung: Novartis, Amgen

Die Erstellung dieses Manuskripts erfolgte mit finanzieller Unterstützung durch das Unternehmen Ultragenyx.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HFT QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung