

PCSK9-Inhibitoren

Aktuelle Perspektiven und zukünftige Erwartungen

Die Inhibition von PCSK9 hat von der ursprünglichen genetischen Beobachtung der Beeinflussung des LDL-Cholesterinwerts (LDL-C) durch genetische Mutationen im PCSK9-Gen in kurzer Zeit das Ziel der Risikoreduktion der KHK durch medikamentöse Intervention erreicht. Die folgenden Ausführungen sollen das Prinzip der LDL-Cholesterinsenkung durch Inhibition der PCSK9, die experimentellen und klinischen Resultate, die mit dieser Methode erreicht werden und die künftigen Perspektiven darlegen.



L'inhibition de la PCSK9 a atteint dans peu de temps l'objectif de la réduction du risque coronarien par intervention médicamenteuse à partir de l'observation génétique originale de l'influence des mutations génétiques dans le gène de la PCSK9 sur les taux du cholestérol LDL. Cet article va montrer le principe de la réduction du cholestérol LDL en inhibant la PCSK9, les résultats expérimentaux et cliniques obtenus avec cette méthode et les perspectives d'avenir.

Trotz der grossen Fortschritte in der Pharmakotherapie während der letzten Dekaden, bleiben die atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (AKHE) die führende Mortalitätsursache weltweit. Neben der arteriellen Hypertonie, dem Rauchen und dem Alter ist das Low Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) einer der wichtigsten und kausalen Risikofaktoren für AKHE und entsprechend ist seine Senkung ein primäres Ziel für die AKHE-Risikominderung. Die Senkung von LDL-C durch Statine zeigt einen nachweisbaren Nutzen in der Mortalitätssenkung (1). Jedoch treten 70% der Ereignisse sogar in Gegenwart von Statinen auf. Dieses Restrisiko kann mit zusätzlicher LDL-C-Reduktion angegangen werden. Allerdings wird auch bei Senkung auf sehr tiefe LDL-C Werte ein Restrisiko, bedingt durch andere Risikofaktoren verbleiben. Neben der nicht vollständigen Elimination des kardiovaskulären Risikos durch die LDL-C Senkung stellt die Statin-Intoleranz eine klinische Sorge dar, die sowohl die Adhärenz als auch den Nutzen der Statintherapie beeinflusst. Ferner gibt es auch signifikante Unterschiede in der individuellen LDL-C Senkung, je nachdem, ob der Patient ein «High Synthesizer» oder «Low Synthesizer» von Cholesterin ist, die das Outcome dieser Therapie, die auf der Hemmung der HMG CoA Reduktase beruht, beeinflussen (2, 3).

PCSK9, LDL-Rezeptor und LDL-Cholesterin

Der bevorzugte Weg, durch den LDL-C normalerweise aus dem Blut abgebaut wird, ist seine Bindung an den LDL-Rezeptor (LDL-R) auf der Oberfläche von Leberzellen. Der LDL-R vermittelt die Endozytose von LDL-C in die Leberzellen. Der gebundene LDL-C/LDL-R-Komplex wird in die Leberzellen aufgenommen, wo LDL-C



Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

weiter metabolisiert wird, während der LDL-R zur weiteren Interaktion mit LDL-C zurück zur Oberfläche der Leberzelle wandert. Dieser Vorgang setzt sich für mehrere Zyklen fort (bis zu 150 Zyklen). Die Rezyklisierung des LDL-R an die Zelloberfläche wird durch PCSK9 (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) verhindert. Das zirkulierende PCSK9 bindet an den LDL-R und leitet ihn nach Internalisierung mit LDL an die Lysosomen weiter, wo er zerstört wird. PCSK9 reguliert damit die Expression und den Abbau des LDL-R.

Die Beobachtung, dass Gain and Loss of Function Mutationen im Gen für PCSK9 die LDL-Rezeptorenzahl und die LDL-Cholesterinwerte im Plasma beeinflussen, hat zu einem neuen Konzept der LDL-Cholesterinsenkung durch Inhibition der PCSK9 geführt (4). Gain of Function Mutationen resultieren in weniger LDL-Rezeptoren auf den Zellmembranen und erhöhten LDL-Cholesterinwerten im Plasma (5). Gain of Function Mutationen können Ursache einer familiären Hypercholesterinämie sein (6). Loss of Function Mutationen führen dagegen zu vermehrter LDL-Rezeptorenexpression: das LDL-Cholesterin war 15% bis 28% niedriger und die Inzidenz an ischämischer Herzkrankheit war um 47% bis 88% geringer unter Trägern einer Loss of Function Mutation gegenüber solchen ohne diese Mutation (7, 8).

Statine erhöhen PCSK9-Werte durch einen negativen Feedback, wodurch der LDL-Rezeptorabbau gefördert und die Wirksamkeit der LDL-Cholesterinsenkung gemindert wird.

Inhibition von PCSK9 – eine neue Methode der Senkung des LDL-C

Die Inhibition von PCSK9 mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern stellt eine neues äusserst effizientes Prinzip zur Senkung des LDL-Cholesterins dar (9). Diese Methode erlaubt eine zusätzliche Senkung von LDL-C in der Grössenordnung von 50–70% on Top einer intensiven Therapie mit Statinen (10, 11).

Derzeit sind zwei monoklonale voll humane Antikörper gegen PCSK9, Alirocumab (Praluent®) und Evolocumab (Repatha®) in der Schweiz zugelassen.

Alirocumab zeigte in einer Reihe von Studien an verschiedenen Populationen als Monotherapie oder zusätzlich zu einer maximal

| TAB. 1 Studien mit Alirocumab (Praluent®) | | |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Studie | Design | LDL-C-Senkung (%) |
| ODYSSEY Mono | Alirocumab vs Ezetimibe bei Hypercholesterinämie mit moderatem kardiovaskulärem Risiko | -32 |
| ODYSSEY Combo I | On Top von max. verträglicher Statintherapie +/- weitere lipidsenkende Therapie | -46 |
| ODYSSEY Combo II | Vergleich mit Ezetimibe on Top einer Statintherapie | -30 |
| ODYSSEY FH I and FH II | Heterozygote FH | -51 bis -58 |
| ODYSSEY Long Term | Kombination mit Statinen | -62 |
| ODYSSEY Alternative | Statinintoleranz | -30 |
| ODYSSEY High FH | Schwere heterozygote FH | -39 |
| ODYSSEY I and II | Vergleich verschiedener Strategien zur weiteren LDL-Senkung bei Hochrisikopatienten, die den Zielwert nicht erreichen | |

| TAB. 2 Studien mit Evolocumab | | |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Studie | Design | LDL-C-Senkung (%) |
| Mendel-2 | Monotherapie vs Ezetimibe bei Hypercholesterinämie | -38 bis -40 |
| Rutherford-2 | Monotherapie bei heterozygoter FH, 140q2w oder 420 q4w | -60 bis -66 |
| LAPLACE-2 | Kombination mit moderater oder hochintensiver Statintherapie | -63 bis -75 |
| DESCARTES | Langzeit-Wirksamkeit und Sicherheit. Atorvastatin 80mg plus Ezetimibe | -49 bis -62 |
| GAUSS | Statinintoleranz | -37 bis -39 |
| TESLA | Homozygote FH | -31 |
| OSLER-1, OSLER-2 | Patienten von 12 Phase 2 und 3 Studien mit Evolocumab | -61, kardiovaskuläre Krankheiten HR 0.47 |

tolerierten Statintherapie mit und ohne zusätzliche lipidsenkende Medikamente eine Senkung von LDL-Cholesterin zwischen 30 und mehr als 60% (Tab. 1).

Eine ähnliche Reihe von Studien wurde auch mit Evolocumab (Tab. 2) durchgeführt. Evolocumab zeigte ebenfalls beeindruckende LDL-C-Senkungen, selbst bei Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (Tab. 2).

Klinische Outcome-Studien mit PCSK9-Inhibitoren

Neben der Untersuchung des Einflusses von Evolocumab auf die atherosklerotischen Plaques mit Hilfe von IVUS in der GLAGOV-Studie (12) sind Outcome-Studien mit klinischen Endpunkten am Laufen (ODYSSEY-Outcomes) oder bereits abgeschlossen (FOURIER, 13). Eine Zusammenstellung der verschiedenen Studien findet sich in der Tabelle 3.

GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by IntraVascular Ultrasound) ist eine placebokontrollierte Studie, die 968 Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung einschloss und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Statin-Monotherapie oder einer Statin-Therapie plus Evolocumab (20 mg/Monat subkutan injiziert) zuteilte. Zu Beginn der Studie wurde eine invasive Koronarangiografie, die eine intravaskuläre Ultraschallmessung (IVUS) einschloss, durchgeführt und damit die intrakoronare Plaquelast bestimmt. Nach 18 Monaten wurde diese IVUS Messung wiederholt und der primäre Endpunkt (prozentuale Änderung der Plaquelast) und der sekundäre Endpunkt (Änderung des totalen Plaquevolumens) bestimmt. Ein weiterer Endpunkt war der prozentuale Anteil an Patienten, die eine Regression bzw. Zunahme ihrer Plaquelast erfahren hatten.

Wie in anderen Untersuchungen mit Evolocumab wurde eine eindrucksvolle Reduktion des LDL-Cholesterins unter Evolocumab zusätzlich zur Statintherapie im Vergleich zur Statin-Monotherapie (Placebo) gefunden (0.95 mmol/l vs. 2.4 mmol/l; $p < 0,001$). Die Plaquelast stieg um 0,05% in der Placebogruppe und fiel um

| TAB. 3 Klinische Outcome Studien mit Alirocumab und Evolocumab | | |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Alirocumab | Evolocumab |
| Sponsor | Sanofi-Regeneron | Amgen |
| Studie | ODYSSEY Outcomes | FOURIER |
| Sample Grösse | 23500 | 27500 |
| Patienten | 4-6 Wochen post ACS | MI, Schlaganfall, PAVK |
| Statin | Standard lipidsenkende Therapie | Atorvastatin >20 mg/d9 |
| LDL-C Baseline | > 1.8 mmol/l | > 1.8 mmol/l |
| PCSK9-Dosierung | q2w | q2w-q4w |
| Endpunkt | KHK-Tod, MI, ischämischer Schlaganfall, Hosp. wegen instabiler Angina | KHK-Tod, MI, ischämischer Schlaganfall, Hosp. wegen instabiler Angina, Revaskularisierung |

0,95% ($p < 0,0001$) in der Evolocumab-Gruppe. Auch beim sekundären Endpunkt (Änderung des totalen Plaquevolumens) konnte eine signifikante Reduktion unter der Kombinationstherapie von -5,8 mm² im Vergleich zu -0,9 mm² unter der Statin-Monotherapie erreicht werden ($p < 0,0001$). Der Anteil an Patienten, die eine Plaque-Regression erreichten, war in der Evolocumab-Gruppe signifikant grösser als in der Placebogruppe (64,3 vs. 47,3%). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass unter den Patienten, die einen LDL-C-Ausgangswert unter 1.8 mmol/l und unter Evolocumab einen mittleren LDL-C Wert von 0.6 mmol/l hatten eine grössere Atheromregression zeigten (-1.97% PAV-Änderung) und 81% wiesen eine Regression auf.

TAB. 4 Neue Therapien zur Behandlung der Hypercholesterinämie durch Hemmung von PCSK9 (modifiziert nach 23)

| Medikament | Wirkstoff | Indikation | Stadium | Sponsor |
|----------------------|-------------------------------------------|---------------------------|----------|------------------------------------------------|
| SX-PCK9 | Peptid-Mimetikum (EGFa Domäne von PCSK9) | Hypercholesterinämie | Präklin | Serometrix/Schering-Plough |
| BMS-962476 | Fusionsprotein durch Adnectin Technologie | Kardiovaskuläre Krankheit | Präklin | Bristol-Myers Squibb |
| ISIS 394814 | Antisense Oligonucleotid (ASO) | Hypercholesterinämie | Präklin | IONIS Pharmaceuticals/Santaris Pharmaceuticals |
| ALN-PCSsc Inclisiran | si-RNA Oligonucleotid | Hypercholesterolemie | Phase 2 | Alnylam Pharmaceuticals |
| TBD | CRISPR-CAS9 | Hypercholesterolemie | Präklin. | United States NIH |
| PCSK9 Vakzine | – | Hypercholesterinämie | Präklin. | AFFIRiS/Pfizer |
| TBD | Small PCSK9-Modulator | Hypercholesterinämie | Präklin. | Shifa Biomedical |

In GLAGOV wurde über den Zeitraum von 18 Monaten keine relevante Zunahme von Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie im Vergleich zur Statin-Monotherapie beobachtet.

Resultate der prospektiven randomisierten FOURIER Studie

Die Resultate von FOURIER mit 27 500 Patienten wurden kürzlich am ACC 2017 präsentiert und gleichzeitig publiziert (13). Evolocumab (entweder 140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg monatlich) senkte LDL-Cholesterin um 59% von ausgehend 1.45 mmol/l auf 0.78 mmol/l. Der primäre Endpunkt, ein Komposit aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder koronarer Revaskularisierung wurde signifikant um relative 15% gesenkt (HR 0.85; KI 0.79–0.92, p < 0.001), der sekundäre Endpunkt (ein Komposit aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) um 20%. Die NNT betrug 74 über 2 Jahre. Kognitive Defekte, die in einer früheren Untersuchung beobachtet wurden, traten in der Behandlungsgruppe nicht häufiger auf als in der Placebo-Gruppe. FOURIER zeigte allerdings keine Abnahme der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität.

Behandlung der Familiären Hypercholesterinämie

Die lipidsenkende Behandlung der familiären Hypercholesterinämie (FH) ist insofern von grosser Bedeutung als die betroffenen Patienten bei gleichem LDL-Cholesterinwert ein ca. dreimal höheres kardiovaskuläres Risiko aufweisen als nicht Betroffene (14). Grund dafür ist die lebenslange und damit wesentlich höhere Belastung mit erhöhten LDL-Cholesterinwerten. Mit den PCSK9 Inhibitoren steht ein zusätzliches Instrument zur wirksamen Behandlung der FH und zur Erreichung der empfohlenen Zielwerte für LDL-Cholesterin zur Verfügung. Alirocumab hat in den Studien ODYSSEY FHI und ODYSSEY FHII (15) bei heterozygoter FH eine Senkung von LDL-Cholesterin von –51% bis –58% ergeben, Evolocumab in der RUTHERFORD-2 Studie (16) bei heterozygoter FH eine LDL-Cholesterinsenkung von 60%–66%. In der TESLA-Studie (17) wurde sogar bei homozygoter FH eine Senkung von –31% mit Evolocumab erzielt.

Neben LDL-Cholesterin senken die PCSK9-Inhibitoren auch Lp(a) um 20–30% (18, 19). Lp(a) ist ein unabhängiger Risikofaktor, bestehend aus einem LDL-Anteil und einem Plasminogen-ähnlichen Anteil. Lp(a) wird durch Statine nicht gesenkt.

Günstiges Nebenwirkungsprofil – wie tief darf LDL-Cholesterin sein?

Die Behandlung mit PCSK9 Antikörpern hat sich in den verschiedenen Studien als sicher erwiesen. Schwere unerwünschte Effekte unter Evolocumab wurden beispielsweise in OSLER-1 und OSLER-2 bei 7.5% in der Evolocumab-Gruppe und ebenfalls bei 7.5% in der Kontrollgruppe unter Standardtherapie gefunden (20). Mit Alirocumab war der Prozentsatz aller unerwünschten Nebenwirkungen ebenfalls gleich in der Verumgruppe wie in der Vergleichsgruppe. Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten erfolgten bei 7.2% der Patienten unter Alirocumab gegenüber 5.2 Patienten in der Vergleichsgruppe (21). In dieser Studie hatten 37.1% der Patienten sehr tiefe LDL-Cholesterinwerte von weniger < 0.6 mmol/l bei zwei aufeinander folgenden Messungen. Die Rate unerwünschter Ereignisse war in dieser Gruppe gleich wie in der gesamten Alirocumab-Gruppe (21).

Die Studien mit PCSK9 Inhibitoren zeigten, dass unerwünschte kognitive Effekte zwar selten waren, aber in der PCSK9 Behandlungsgruppe häufiger vorkamen (22). Aus diesem Grund wurde die EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on Cognitive Health in High cardiovascular Risk Subjects) Studie mit einer Untergruppe der FOURIER-Studie gestartet. Unerwünschte kognitive Ereignisse sind primäre Endpunkte dieser Studie, die 1074 Patienten umfasst. Die kürzlich präsentierten Daten von FOURIER zeigten keine Zunahme kognitiver Defekte unter Evolocumab (13). In GLAGOV wurde ebenfalls keine Zunahme von kognitiven Problemen beobachtet (12).

Zukünftige Perspektiven

Die vollhumanen monoklonalen anti-PCSK9 Antikörper sind derzeit die einzigen zugelassenen Medikamente und haben die grosse Evidenz für eine höchst effiziente Senkung des LDL-Cholesterins und auch für eine Senkung kardiovaskulärer Ereignisse. Weitere Möglichkeiten zur Inhibition von PCSK9 sind derzeit in verschiedenen klinischen Phasen in Bearbeitung (Tab. 4).

Die siRNA (Small interfering RNA, «kleine, eingreifende RNA») sind kurze, einzel- oder doppelsträngige Ribonukleinsäure-Moleküle mit der Länge von 20 bis 25 Basenpaaren, mit denen PCSK9 inaktiviert werden kann. Die natürliche aktive Form wird in eine nicht-aktive Isoform von PCSK9 übergeführt. In der ORION-1 Studie (24) einer Phase-2-Studie mit dem siRNA Inclisiran wurden 501

Patienten zu Placebo oder 200, 300 oder 500mg Inclisiran randomisiert und in einem Einfach-Dosis- oder Zweifach-Dosis-Regime untersucht. Mit dem 500 mg Einfach-Dosis-Regime wurde zirkulierendes PCSK9 nach 180 Tagen um 59.3% gesenkt, LDL-Cholesterin um 41.9%. Mit dem 300mg Zweifach-Dosis-Regime wurde das zirkulierende PCSK9 um 69.1% gesenkt, LDL-Cholesterin um 52.6%. Die Inzidenz an schweren unerwünschten Ereignissen war 11% in der Inclisiran-Gruppe gegenüber 8% in der Placebogruppe. Die Technik der siRNA scheint somit eine vielversprechende Methode mit einer Wirkung über mehrere Monate zu sein.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Seestrasse 141, 8703 Erlenbach
riesen@medinfo-verlag.ch

+ **Interessenskonflikt:** Advisory Boards und Speaker Honoraria von Amgen und Sanofi-Aventis, AstraZeneca, MSD, Pfizer

Literatur:

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: a meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-590
2. Pedro-Botet J et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 2001; 158 :183-193
3. Van Himbergen TM et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Res.* 2009; 50: 730-739
4. Horton JD et al. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009;50(Suppl):S172-S177.
5. Fasano T et al. Degradation of LDLR protein mediated by 'gain of function' PCSK9 mutants in normal and ARH cells. *Atherosclerosis.* 2009;203:166-171.
6. Abifadel M et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154-156
7. Cohen J et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent none-sense mutations in PCSK9. *Nat Genetics* 2005;37:161-
8. Cohen JC et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-1272.

9. Abifadel M et al Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential a new class of anticholesterol drug. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:439
10. McKenney JM, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59:2344-53
11. Blom DJ et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med.* 2014;370:1809-19
12. Nicholls SJ et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316:2373-2384
13. Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *NEJM* 2017 ; Mar 17. Doi :10.1056/NEJMoa1615664 (Epub ahead of print)
14. Khera AV et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *JACC* 2016; 67: 2578-2589
15. Kastelein JJ et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015; 36: 2996-3003
16. Raal FJ et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-340
17. Raal FJ et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-350
18. Raal FJ et al PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res.* 2016; 57: 1086- 1096
19. Gaudet D et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein (a) over ≥1.5 years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol* 2017;119:40-46
20. Sabatine MS et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *NEJM* 2015;372:1500-1509
21. Robinson JG et al Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *NEJM* 2015;372:1489-1499
22. Swiger KJ and Seth SM PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse events: exploring the FDA directive and a proposal for N-of-1 trials. *Drug Safety* 2015;38:519-526.
23. Banerjee Y et al. Targeting PCSK9 for therapeutic gains: Have we addressed all the concerns? *Atherosclerosis* 248 (2016) 62e75
25. Ray K. K et al. Inclisiran in patients with high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *New Engl J Med* March 17,2017 at NEJM.org. DOI:10.1056/NEJMoa1615758

Take-Home Message

- ◆ Mit der Entdeckung von «Gain of Function» und «Loss of Function» Mutationen im PCSK9-Gen und deren Auswirkungen auf LDL-Rezeptoren und Plasma LDL-Cholesterin ist ein neues äusserst wirksames Prinzip zur Therapie von Hypercholesterinämien entstanden
- ◆ PCSK9 Inhibitoren senken LDL-Cholesterin bis zu mehr als 70% und erlauben damit auch die Behandlung der Familiären Hypercholesterinämie, die bislang unterdiagnostiziert und unterbehandelt war
- ◆ Der PCSK9 Inhibitor Evolocumab hat in der prospektiven randomisierten und kontrollierten FOURIER Studie eine signifikante relative Senkung des primären Endpunkts um 15% und des sekundären Endpunkts um 20%. Die Number Needed To Treat betrug 74 in 2 Jahren
- ◆ PCSK9 Inhibitoren senken auch Lp(a), ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor, für welchen es (mit Ausnahme des dem vom Markt zurückgezogenen Niacins) bislang keine wirksame Therapie gab
- ◆ PCSK9 Inhibitoren erwiesen sich als sicher und verträglich. Das Auftreten kognitiver Defekte wurde in der FOURIER Studie nicht beobachtet, wird aber in einer grossen Studie (EBBINGHAUS) weiter untersucht

Messages à retenir

- ◆ Par la découverte de mutations avec «gain de fonction» et de mutations avec «perte de fonction» dans le gène de la PCSK9 et leurs effets sur les récepteurs de LDL et le cholestérol LDL plasmatique un nouveau principe très efficace pour le traitement de l'hypercholestérolémie a été trouvé
- ◆ Les inhibiteurs de PCSK9 abaissent le cholestérol LDL à plus de 70%, ce qui permet également le traitement des hypercholestérolémies familiales, qui jusqu'ici ont été sous-diagnostiquées et sous-traitées
- ◆ L'inhibiteur de PCSK9 evolocumab a montré dans l'étude prospective randomisée FOURIER une diminution significative par rapport au critère d'évaluation primaire de 15% et par rapport au critère d'évaluation secondaire de 20%. Le nombre de patients à traiter (NNT) était de 74 pendant 2 ans.
- ◆ Les inhibiteurs de PCSK9 également abaissent la Lp (a), un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant, pour lequel (à l'exception de la niacine retirée du marché), il n'y avait précédemment pas de traitement efficace
- ◆ Les inhibiteurs de PCSK9 se sont révélés sûrs et bien tolérés. La survenue de défauts cognitifs n'a pas été observée dans l'étude de Fourier, mais elle est étudiée davantage dans une vaste étude (Ebbinghaus)