

PCSK9-Inhibition für eine hochspezifische LDL-Cholesterin-Senkung

Neue Ära im Hypercholesterinämie-Management

Patienten mit einem hohen kardiovaskulären (CV) Risiko, bei welchen trotz intensiver wirksamer Statintherapie das LDL-Cholesterin (LDL-C) nicht ausreichend gesenkt werden kann, profitieren in der Lipidtherapie von der komplementierenden Wirkung der PCSK9-Inhibitoren wie z. B. Alirocumab (Praluent®). Der Einsatz dieser neuartigen Therapie führt zusammen mit Statinen (und evtl. Ezetimib) zu einer zusätzlichen Senkung des LDL-C um über 50%. Anlässlich des Cardiology Update 2017 am 12. Februar in Davos beleuchteten die Referenten des Symposiums der Firma sanofi-aventis den Einfluss von PCSK9-Inhibitoren auf die Plaquebildung und das kardiovaskuläre Outcome.

Kardiovaskuläre Krankheiten sind noch immer die häufigste Todesursache, wobei ein erhöhter LDL-Cholesterin-Spiegel als einer der wichtigsten Risikofaktoren gilt, stellte Chairman

Prof. Dr. med. Stephan Windecker Universitätsklinik, Inselspital Bern, fest. Durch die Senkung des LDL-C kann die Inzidenz koronarer Herzkrankheiten und anderer vaskulärer Erkrankungen deutlich reduziert werden. Laut einer Metaanalyse der «Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration», die insgesamt mehr als 170000 Patienten in 26 randomisierten Studien eingeschlossen hatten, konnte durch die Senkung des LDL-C mittels Statinen um 1 mmol/L eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 22% und Koronartod um 20% erreicht werden (1).



Prof. S. Windecker

Das wichtigste therapeutische Ziel bei Patienten mit einem sehr hohen CV Risiko ist eine möglichst intensive LDL-C-Reduktion auf einen Zielwert von <1.8 mmol/L. Trotz hoher Wirksamkeit der Statine erreichen viele Patienten diesen Zielwert nicht.

Alirocumab (Praluent®) ist der PCSK9-Inhibitor der Firma sanofi-aventis, der in Zusammenar-

PCSK9-Hemmer: hochspezifisch für die LDL-C-Reduktion

Seit einem Jahr stehen in der Schweiz zwei PCSK9-Inhibitoren mit einem neuartigen Wirkmechanismus und einer daraus folgenden hochspezifischen LDL-C-Senkung zur Verfügung.

Die hepatischen LDL-Rezeptoren (LDL-R) sind der primäre Eliminationsmechanismus des LDL-C aus dem Blutkreislauf. Jeder LDL-R wird bis 120 Mal rezykliert. Die Serinprotease PCSK9 (Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9) reguliert die Menge der auf Hepatozyten exprimierten LDL-R, indem es auf der Zelloberfläche an den LDL-R-/LDL-C-Komplex bindet und so den LDL-R-Abbau fördert resp. das LDL-R-Recycling in der Leber verhindert.

Die PCSK9-Inhibitoren sind vollhumane, monoklonale Antikörper, die mit hoher Affinität und Spezifität gezielt PCSK9 blockieren und dessen Aktivität hemmen. Dadurch erhöhen sie auf den Hepatozyten die Zahl der LDL-R, wodurch mehr LDL-C aus dem Blutkreislauf eliminiert werden kann.

Alirocumab (Praluent®) ist der PCSK9-Inhibitor der Firma sanofi-aventis, der in Zusammenar-

beit mit dem Biotechnologie-Unternehmen und Antikörperspezialist Regeneron Pharmaceuticals entwickelt wurde. Praluent® wird alle 2 Wochen subkutan mittels eines einfachen Autoinjektors verabreicht. Die 2 Wirkstärken 75 mg und 150 mg erlauben eine individuelle Therapie eines jeden Patienten.

In der Langzeitstudie ODYSSEY LONG TERM erzielten Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die trotz wirksamer Statintherapie ein LDL-C ≥ 1.8 mmol/L hatten, mit Alirocumab als Zusatztherapie zur Statinbehandlung eine zusätzliche signifikante LDL-C-Reduktion um 62%, wobei der Effekt über die gesamte Studiendauer von 78 Wochen anhielt (Abb. 1) (2). Mehr als 80% der Patienten in der Alirocumab-Gruppe erreichten die empfohlenen LDL-C-Zielwerte von <1.8 mmol/L. Das generelle Sicherheitsprofil wurde als vergleichbar mit Placebo beurteilt, im Vergleich zu Placebo traten unter Alirocumab häufiger lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (7.4% vs. 5.3%), Pruritus (1.3% vs. 0.4%) und Infektionen der oberen Atemwege (2.1% vs. 1.1%) auf (2). Eine Posthoc-Analyse von ODYSSEY LONG TERM zeigte eine Abnahme schwerwiegender CV Ereignisse in der Alirocumab-Gruppe gegenüber Placebo (1.7% vs. 3.3%; HR: 0.52; 95% CI: 0.31–0.90; p=0.02) (3).

PCSK9 mit positiven Auswirkungen auf das koronare Plaque-Volumen

Das Volumen der koronaren Plaques bei Therapiebeginn sowie die Veränderung des koronaren Plaquevolumens sind zwei unabhängige Prädiktoren für schwere CV-Ereignisse, wie Statinstudien gezeigt haben.

«Der Goldstandard für die Bestimmung der Progression resp. Regression von koronaren Plaques über die Zeit sind serielle intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen (IVUS)» erläuterte **Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Lorenz Räber** Universitätsklinik, Inselspital Bern. Eine wichtige Grösse ist dabei die Änderung des relativen Atheromvolumens im Verhältnis zur Grösse der Koronararterie (Percent Atheroma Volume, PAV). Zwischen dem erreichten LDL-C-Wert und der gezeigten Plaque-Regression bzw. -Progression besteht eine enge Beziehung. Bei einer intensiven Statintherapie konnte eine Progression der koronaren Plaques aufgehalten resp. eine



Prof. L. Räber

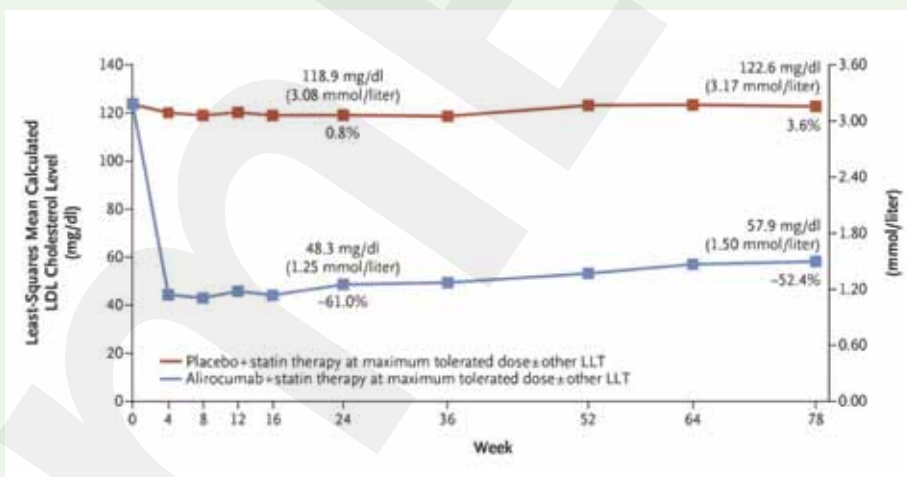


Abb. 1: Langzeit-LDL-Cholesterinwerte unter Alirocumab (modifiziert nach (2))

Regression des atheromatösen Volumens erreicht werden, wie IVUS-Studien zeigten. Eine effektive Regression trat bei LDL-Werten unter 1.8 mmol/L ein. Die PAV-Änderungen bewegten sich je nach Senkung des LDL-Werts zwischen -0.8% bis -1.2%.

So führte die Behandlung mit dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab bei Patienten mit stabiler KHK zu einer deutlichen Plaque-Reduktion, wie in der «GLAGOV-Studie» gezeigt wurde (4). Evolocumab bewirkte als Zusatz zu einer Statintherapie eine PAV-Änderung von -0.95% gegenüber +0.05% bei Statin-Monotherapie. 47% der Patienten unter Statin-Monotherapie wiesen eine Regression auf im Vergleich zu 67% unter Statin plus Evolocumab.

Die Wirkung von PCSK9-Inhibitoren sowohl auf die Plaque-Belastung und insbesondere deren Zusammensetzung als auch auf die Inflammation ist jedoch noch nicht bekannt. Ebenfalls gab es noch keine Untersuchung bei Patienten mit dem höchsten Risiko (akutes Koronarsyndrom). Die Imaging-Studie PACMAN AMI mit Praluent® befasst sich mit dieser ungedeckten Fragestellung (siehe auch Kasten «sanofi-aventis und der Standort Schweiz»).

PCSK9-Inhibition mit erwartetem positivem Einfluss auf das kardiovaskuläre Outcome

Prof. Dr. med. Christian Müller, Universitätsspital Basel, begann seinen Vortrag mit einer Zusammenfassung des Status quo bei den beiden PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab:



Prof. Ch. Müller

- Indikation familiärer Hypercholesterinämie oder koronare Herzkrankheit / periphere arterielle Verschlusskrankheit / Schlaganfall
- Zusätzlich zu hochdosiertem Statin plus Ezetimibe eine stabile LDL-C-Senkung in der Grössenordnung von 50–75%
- Post-hoc-Analysen ergeben eine Senkung des Risikos für Mortalität und Myokardinfarkt
- Bislang keine Hinweise auf eine Verschlechterung in der Neurokognition

Zum Zeitpunkt dieses Sanofi-Symposiums waren noch keine Outcome-Daten publiziert.

Literatur:

1. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C et al. Efficacy of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data of 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-1681
2. Robinson JG et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events, *N Engl J Med.* 2015; 372:1489-99.
3. Jones, P.H. et al. Safety of Alirocumab (a PCSK9 Monoclonal Antibody) from 14 Randomized Trials. *The American Journal of Cardiology.* 2016; 118:1805-11.

Welche Patienten sollten PCSK9-Inhibitoren erhalten?

Das im Consensus-Statement (5) vorgeschlagene Patientenbild umfasst

- In der Primärprävention Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und
 - ▶ mit LDL-C >5.0 mmol/L oder
 - ▶ mit LDL-C >4.5 mmol/L bei Vorliegen mindestens eines zusätzlichen Risikofaktors aus Diabetes mellitus, vorzeitige (<55 Jahre bei Männern, <60 Jahre bei Frauen) ASCVD¹ in Familienanamnese, ausgeprägte Hypertonie oder Lp(a) >50 mg/dL
- In der Sekundärprävention Patienten mit klinisch manifester ASCVD¹ und
 - ▶ mit LDL-C >3.6 mmol/L oder
 - ▶ mit LDL-C >2.6 mmol/L bei ASCVD mit schneller Progression (wiederholtes akutes Koronarsyndrom, ungeplante koronare Revaskularisation oder ischämischer Schlaganfall innerhalb von 5 Jahren nach einem ersten ASCVD-Ereignis)

¹ als atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) gelten: Akuter Myokardinfarkt in der Anamnese, akutes Koronarsyndrom (ACS), instabile Angina Pectoris, koronare Revaskularisation oder andere arterielle Revaskularisation, Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA), periphere arterielle Verschlusskrankung (paVK) und Aortenaneurysma

Prof. Müller verwies mit deutlich erkennbarer Vorfreude auf eine Pressemitteilung der Firma Amgen vom 2. Februar 2017, dass der primäre und der sekundäre Endpunkt der Outcome-Studie für den PCSK9-Inhibitor Evolocumab erreicht werden konnten. Dies bedeute, dass es unter dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab zu einer signifikanten Reduktion der CV Mortalität, des Risikos für nicht tödlichen Myokardinfarkt, nicht tödlichen Schlaganfalls und Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund einer stabilen Angina pectoris oder einer koronaren Revaskularisierung gekommen ist. Die auf der gleichen Studie basierende «EBBINGHAUS»-Subgruppen-Analyse mit 1700 Patienten, die zum Ziel hatte, mögliche Effekte des PCSK9-Inhibitors auf kognitive Fähigkeiten zu untersuchen, liess keinen Unterschied zu Placebo erkennen.

Für die ODYSSEY-OUTCOME-Studie mit Alirocumab wird wegen der doppelt so langen Mindestbeobachtungszeit (2 Jahre vs. 1 Jahr) die Veröffentlichung der Resultate im Frühling 2018 erfolgen. «Da die beiden verfügbaren PCSK9-Hemmer sehr ähnlich sind, gehe ich davon aus, dass die Outcome-Daten für Alirocumab ebenfalls eine signifikante Verbesserung des Outcomes zeigen werden», ergänzte Prof. Müller hierzu.

Aus der Praxis: Patienten, die einen PCSK9-Inhibitor benötigen

Die beiden Referenten mit breiter Erfahrung in Behandlung mit PCSK9-Inhibitoren

Prof. Dr. med. François Mach, Hôpitaux Universitaires de Genève, und Frau **Dr. med. Iveta Petrova-Slater**, Cardiocentro Lugano präsentierten am Schluss Fallbeispiele aus ihrem Praxisalltag. So wurde verdeutlicht, welche typischen Patienten von einer Therapie profitieren (siehe dazu Kasten «Welche Patienten sollten PCSK9-Inhibitoren erhalten?»). Die Senkung des LDL-Cholesterins wurde durch Alirocumab in der realen Welt sehr eindrücklich gezeigt.



Prof. F. Mach



Dr. I. Petrova-Slater

sanofi-aventis und der Standort Schweiz

Die PACMAN AMI-Studie untersucht bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt nicht nur das Volumen (IVUS) sondern bestimmt auch die Zusammensetzung der Plaques (Kombination von IVUS mit NIRS; near infrared spectroscopy und OCT; optical coherence tomography). Wie am 27.2.2017 in den Medien vermeldet wird sanofi-aventis zusammen mit dem Chemie- und Pharmahersteller Lonza in Visp für 290 Mio. Fr. eine Fabrik für die Herstellung von monoklonalen Antikörpern errichten. Damit einhergehend werden ca. 200 Arbeitsplätze geschaffen. sanofi-aventis bekennt sich damit zum Forschungs- und Wirtschaftsstandort Schweiz.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h. c. Walter F. Riesen
Quelle: Satellitensymposium sanofi-aventis (Schweiz) AG 12. Februar 2017 Cardiology Update, Davos
Redaktion: Dr. Heidrun Ding
 Unterstützt von **sanofi-aventis (Schweiz) AG, Vernier**
 © Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach

SACH.ALI.17.05.0238

Kurzfachinformation auf Seite 18