

PCSK9-Hemmer nicht mit kognitiven Defiziten assoziiert

Die Frage, ob eine massive Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels, wie sie heute mit PCSK9-Inhibitoren möglich ist, zu einer Beeinträchtigung kognitiver Funktionen führen könnte, wurde bei einem Teilkollektiv der grossen, randomisierten, plazebokontrollierten FOURIER-Studie mit Evolocumab prospektiv untersucht.

New England Journal of Medicine

Für Statine und Ezetimib sowie als neueste Klasse für die PCSK9-Inhibitoren (PCSK9: proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) konnte gezeigt werden, dass sie kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit etablierter Herz-Kreislauf-Erkrankung zu reduzieren vermögen. Diese Therapien können zu sehr tiefen Low-density-Lipoprotein-(LDL)-Cholesterin-Spiegeln führen. Postmarketing-Überwachungsberichte, Beobachtungsstudien und einige kleine randomisierte Studien hatten vermuten lassen, dass Statine mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktion assoziiert sein könnten. Allerdings bleibt unklar, ob dieser mutmassliche Effekt der LDL-Cholesterin-Senkung oder anderen Mechanismen zuzuschreiben ist. Systematische Übersichten und Metaanalysen haben keine konsistente Evidenz für negative Auswirkungen von Statinen auf die Kognition ergeben. Zwei nicht sehr grosse Studien mit den PCSK9-Hemmern Evolocumab (Repatha®) und Ali-

rocumab (Praluent®) und eine Metaanalyse, die auch kleinere Studien umfasste, zeigten eine Assoziation zwischen diesen Medikamenten und von den Patienten berichteten kognitiven Nebenwirkungen. Die Inzidenz war jedoch sehr tief (< 1%) und die beobachtete Hazard Ratio hatte sehr weite Konfidenzintervalle.

Methodik

Die EBBINGHAUS-Studie (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects) hat nun prospektiv die Kognition anhand der CANTAB-Messung (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) bei einer Subgruppe von Patienten evaluiert, die randomisiert entweder Evolocumab oder Plazebo zusätzlich zu einer Statinbehandlung erhielten. Die Patienten waren Teilnehmer der grossen doppelblinden FOURIER-Studie zur klinischen Wirksamkeit an Studienzentren in 29 Ländern. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der exekutiven Funktion (Spatial Working Memory Strategy Index [SWM-SI]), sekundäre Endpunkte umfassten Scores für das Arbeitsgedächtnis, das episodische Gedächtnis und die psychomotorische Geschwindigkeit.

Ergebnisse

Von den in die Studie aufgenommenen 1974 Patienten hatten 1204 eine CANTAB-Messung vor oder am ersten Tag der Verabreichung von Evolocumab oder Plazebo sowie mindestens eine weitere neuropsychologische Testung (= Primäranalysepopulation). Insgesamt wurden diese 1204 Patienten

für median 19 Monate beobachtet. Die mittlere Veränderung des SWM-SI gegenüber dem Ausgangswert betrug $-0,21 \pm 2,62$ in der Evolocumab- und $-0,29 \pm 2,81$ in der Plazebogruppe ($p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit, $p = 0,85$ für Überlegenheit). Bei den sekundären Endpunkten ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

In einer exploratorischen Analyse war ausserdem keine Assoziation zwischen den LDL-Cholesterin-Spiegeln und den kognitiven Veränderungen nachzuweisen.

Diskussion

Im Vergleich zu Plazebo beeinflusste Evolocumab die exekutive Funktion, das Arbeits- und das episodische Gedächtnis sowie die psychomotorische Geschwindigkeit nicht. Zu Studienende ergaben sich auch in der Selbsteinschätzung der Patienten hinsichtlich Gedächtnis, Planung, Organisation und Aufmerksamkeit zwischen den Gruppen keine Unterschiede. Die Studienautoren kommen zur Schlussfolgerung, dass sie unter Patienten, die Evolocumab oder Plazebo zusätzlich zu einer Statintherapie erhielten, während einer medianen Beobachtungszeit von 19 Monaten keine Assoziation zwischen kognitiven Nebenwirkungen und dem PCSK9-Hemmer fanden. Diese Aussage gilt auch für Patienten mit sehr tiefen LDL-Cholesterin-Spiegeln. ❖

Halid Bas

Quelle: Giugliano RP et al., for the EBBINGHAUS Investigators: Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377: 633–643.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde durch die Firma Amgen unterstützt.

MERKSÄTZE

- ❖ Verschiedene Beobachtungen und Studien haben den Verdacht aufkommen lassen, dass eine starke Senkung des LDL-Cholesterin-Spiegels mit einer Beeinträchtigung der Kognition einhergehen könnte.
- ❖ In einer randomisierten Studie, deren Teilnehmer entweder den PCSK9-Hemmer Evolocumab oder Plazebo zusätzlich zu einem Statin erhielten, liess sich kein Unterschied bei der kognitiven Funktion nachweisen.