

Jahresversammlung der SGK

Fortschritte bei anti-atherosklerotischen Therapien

Anlässlich der Jahresversammlung der Schweiz. Gesellschaft für Kardiologie und der Schweiz. Gesellschaft für Herz- und thorakale Gefässchirurgie fand ein von der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) organisiertes Symposium zum Thema «Fortschritte bei anti-atherosklerotischen Therapien» statt. Dabei wurden neue Daten zu den PCSK9 Inhibitoren, zu CETP-Inhibition, zu Inhibition von IL1 beta und zu den kommenden Therapien mit Antisense und Silencing RNAs besprochen.

PCSK9 Inhibition (FOURIER; ODYSSEY)

Die Jahre 2017 und 2018 waren im Hinblick auf die Lipidforschung durch die beiden Outcome Studien FOURIER und ODYSSEY Outcome geprägt. FOURIER, eine Studie bei Patienten mit stabiler KHK, die mit Evolocumab (Repatha®) behandelt wurden, ODYSSEY Outcome dagegen bei Patienten, die 3 Monate nach ACS den PCSK9 Inhibitor Alirocumab (Praluent®) erhielten. Prof. Dr. med. Christian Müller, Basel, erinnerte zunächst an die zahlreichen Statinstudien in der Primär- und Sekundärprävention und die Metaanalysen der Cholesterol Treatment Trialists, die zeigten, dass je tiefer das LDL-Cholesterin gesenkt wurde, desto



grösser die Senkung des kardiovaskulären Risikos ausfiel. Die Statine gelten deshalb als die Methode der Wahl in der Senkung erhöhter LDL-Cholesterinwerte. Die Beobachtung im Jahre 2003, dass Personen mit einer Nonsense-Mutation im Gen von PCSK9, die mit einem Aktivitätsverlust einherging, niedrige LDL-Werte und einen Schutz gegen koronare Herzkrankheit hatten, führte zur Entwicklung von monoklonalen Antikörpern, die PCSK9 inhibieren. Die entsprechenden Medikamente Alirocumab und Evolocumab zeigten in verschiedenen Studien LDL-Cholesterinsenkungen von über 60% on Top einer maximal verträglichen Statintherapie inkl. Ezetimibe.

In der FOURIER Studie wurden 27,564 Patienten mit stabiler KHK mit Evolocumab 140 mg zweimal monatlich oder mit 420 mg einmal monatlich on Top einer Statintherapie behandelt. Nach 2.2 Jahren ergab sich eine Senkung von LDL-Cholesterin um 59% von 2.4 mmol/l Ausgangswert auf 0.78 mmol/l ($p < 0.001$). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein Komposit aus kardiovaskulärem Tod, MI, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronarer Revaskularisierung, der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt das Komposit aus kardiovaskulärem Tod, MI und Schlaganfall. Im Vergleich zur Basistherapie reduzierte Evolocumab das relative Risiko des primären Endpunkts um signifikante 15%, das relative Risiko des sekundären Endpunkts um 20%.

In ODYSSEY Outcome wurden 18924 Patienten nach ACS, die mit Atorvastatin 40-80 mg oder Rosuvastatin 20-40 mg eine inadäquate Lipidkontrolle aufwiesen ($LDL-C \geq 1.8$ mmol) mit 75 bis 150 mg Alirocumab pro Tag behandelt, so dass die LDL-Cholesterinwerte zwischen 0.6 und 1.3 mmol/l, jedenfalls über 0.4 mmol/l waren. Werte < 0.4 mmol/l wurde auftrittiert. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt MACE (major adverse cardiac events) für Alirocumab vs.

Placebo, war 9.5% vs. 11.1%, Hazard Ratio (HR) 0.85 ($p = 0.0003$). Auch für Gesamtmortalität betrug die HR 0.85 ($p = 0.026$). Da aber das Risiko für Tod wegen KHK nicht signifikant gesenkt wurde (2.2% vs. 2.3%, $p = 0.38$), darf nur von einer Assoziation zwischen Gesamtmortalität und LDL-C, nicht von einer signifikanten Senkung, gesprochen werden. In beiden Studien erwiesen sich die PCSK9 Hemmer als sehr sichere Medikamente, wie der Referent feststellte. Es wurden keine Sicherheitssignale gegenüber Placebo beobachtet, insbesondere waren keine kognitiven Beeinträchtigungen im Vergleich zu Placebo feststellbar.

CETP Inhibition (REVEAL, ACCELERATE)

Obschon die CETP-Inhibitoren erhebliche Erhöhungen von HDL-Cholesterin (Torcetrapib 61%, Dalcetrapib 31%, Anacetrapib 138% und Evacetrapib 129%) erlauben und LDL-Cholesterin um 24%, 2%, 40% und 36% repektive bewirken, wurde nur in der REVEAL Studie mit Anacetrapib eine signifikante Senkung des primären Endpunkts beobachtet. Unter Torcetrapib hatten 6.2% der Patienten unter Behandlung mit Torcetrapib plus Atorvastatin ein Ereignis, verglichen mit 5.0% unter Atorvastatin allein, HR 1.25 (1.09-1.44) $p < 0.001$, wie Dr. med. David Nanchen, Lausanne, feststellte. Unter Dalcetrapib betrug die Hazard Ratio 1.04 ($p = 0.52$), unter Evacetrapib 1.01 ($p = 0.91$). In REVEAL wurden 30449 Patienten mit vorhergehendem (vor mehr als 3 Monaten) Herzinfarkt, zerebrovaskulärer atherosklerotischer Krankheit oder peripherer Verschlusskrankheit zunächst mit Atorvastatin in einer Run-in-Phase zur Senkung des LDL-C auf < 2.0 mmol/l behandelt. Unter dem CETP-Hemmer Anacetrapib wurde LDL-C um 41% gesenkt und HDL-C um 104% erhöht. Die Behandlung resultierte in einer Senkung des Risikos für den primären Endpunkt (Koronartod, MI, oder koronare Revaskularisierung) von 11.8% auf 10%, Hazard Ratio 0.91 ($p = 0.004$) nach einem mittleren Follow-up von 4.1 Jahren



In allen Studien mit CETP-Hemmern wurde eine leichte, aber signifikante Zunahme des Blutdrucks festgestellt. Die zugrunde liegende Ursache ist unbekannt. MSD verkündete, dass Anacetrapib nicht vermarktet würde. Bedeuten diese Resultate das Ende der CETP-Hemmer? Einige Cholesterylester-Transferprotein (CETP)-Inhibitoren senken den LDL-C-Spiegel ohne kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren, was darauf hindeutet, dass der klinische Nutzen einer Senkung von LDL-C davon abhängen kann, wie LDL-C gesenkt wird. Eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Veränderungen im LDL-C-Spiegel (und anderen Lipoproteinen) und dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse im Zusammenhang mit Varianten im CETP-Gen, sowohl allein als auch in Kombination mit Varianten im 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase-Gen (HMGCR), wurde in einer Studie von Brian Ference, 2017) untersucht. Die kombinierte Exposition gegenüber Varianten in den Genen, die die Ziele von CETP-Inhibitoren und Statinen kodieren, war mit einer disharmonischen Reduktion der LDL-C- und apoB-Werte und einem entsprechenden Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verbunden, das proportional zur verminderten

Reduktion von apoB war, jedoch deutlich geringer als erwartet pro Einheitsänderung von LDL-C. Der klinische Nutzen einer Senkung des LDL-C-Spiegels kann daher von der entsprechenden Reduktion der apoB-haltigen Lipoproteinpartikel abhängen.

In der Dalcetrapib OUTCOMES Studie korrelierten die Auswirkungen von Dalcetrapib auf kardiovaskuläre Ergebnisse mit Polymorphismen im ADCY9-Gen (Adenylatcyclase Typ 9) ($P = 2,4 \times 10^{-8}$ für rs1967309). Patienten mit dem AA-Genotyp bei rs1967309 hatten eine relative Reduktion des Risikos eines kardiovaskulären Ereignisses bei Behandlung mit Dalcetrapib im Vergleich zu Placebo (95% Konfidenzintervall, 0,41-0,92). Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit dem GG-Genotyp ein um 27% höheres Risiko, während Heterozygote (AG) ein neutrales Ergebnis zeigten.

Die Schlussfolgerungen des Referenten waren, dass biologische Plausibilität oder positive Auswirkungen auf Surrogat-Endpunkte nicht ausreichen, um Medikamente zur kardiovaskulären Prävention in die klinische Praxis zu überführen.

IL1 beta Inhibition (CANTOS)

Die Inflammation ist ein wichtiges Element in der Pathogenese der Atherosklerose. **Prof. Dr. med. François Mach**, Genf, zeigte die relevanten pathogenetischen Mechanismen und erinnerte an die Jupiter Studie, eine erste Lipidstudie, die eine signifikante Senkung des klinischen Outcomes der Therapie mit Rosuvastatin bei Patienten mit erhöhten CRP-Werten als Ausdruck einer Inflammation bei relativ tiefen LDL-Cholesterinwerten zeigte. Dr. Paul Ridker, der Autor der Jupiter-Studie untersuchte nun die Wirkung eines Inhibitors von IL1 beta (Canakinumab) auf Inflammationsmarker, Lipide und kardiovaskuläre Ereignisse in der CANTOS Studie. CANTOS zeigte, dass Canakinumab (150 mg) in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber Placebo bei Patienten nach Myokardinfarkt, die erhöhtes high sensitivity CRP hatten, überlegen war. Die Senkung des primären Outcomes (MI, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) war sowohl bei Patienten mit Diabetes, Prädiabetes und bei Normoglykämischen gleich. Es profitierten aber nur Patienten, die eine Senkung von CRP auf einen Wert $< 2, \text{g/l}$ erreichten. Cantos zeigte aber auch unerwarteterweise, dass unter Canakinumab in der Population von Herzerkrankten der Todesfall durch Lungenkrebs seltener war. Dieser Effekt wad dosisabhängig. Patienten, die die höchste Dosis (300 mg) erhielten zeigten etwa die Hälfte der Rate der gesamten Krebstodesfälle und ein Viertel



der Rate des tödlichen Lungenkrebses im Vergleich zu denjenigen, die das Placebo erhielten.

Die zukünftige Behandlung wird personalisierten Algorithmen folgen, so der Referent. Dabei wird das residuale Lipidrisiko das residuale Inflamationsrisiko und das residuale Thromboserisiko berücksichtigt werden.

Upcoming Targets (antisense und siRNAs)

Die RNA-Interferenz (kurz RNAi oder auch RNA-Silencing) ist ein natürlicher Mechanismus in den Zellen von Lebewesen mit einem Zellkern (Eukaryoten), welcher der zielgerichteten Abschaltung von Genen dient. siRNA induzierte RNAi-Reaktionen haben ein grosses Potenzial zur Behandlung einer Vielzahl von menschlichen Krankheiten, von Krebs über pandemische Virusausbrüche bis hin zur Parkinsonkrankheit. Bevor siRNAs jedoch zu Medikamenten werden können, müssen sie eine Milliarde von Jahren der evolutionären Abwehr überwinden, um zu verhindern, dass eindringende RNAs auf den äusseren Zellinnern gelangen können. Die Herstellung eines GalNac-siRNA Konjugates ermöglicht durch Bindung von Tris-GalNac an den Asialorezeptor, der auf Hepatozyten stark ausgeprägt ist, eine schnelle Endozytose, wie **Prof. Dr. med. Ulf Landmesser**, Berlin, erklärte. Der Referent zeigte Resultate zur Inhibition der Synthese von PCSK9 durch RNA Interferenz mit Inclisiran, einem Konjugat aus N-Acetylgalactosamin und small-interfering RNA (siRNA), die sich im Zellkern gezielt mit der Messenger-RNA des PCSK9-Gens verbindet und die Synthese von PCSK9 verhindert. Im ORION Trial zeigte eine Dosis von Inclisiran eine signifikante, dauerhafte Senkung von PCSK9 und LDL-Cholesterin. Der LDL-Spiegel war bei Patienten mit 2 Dosen Inclisiran am 180. Tag um 35,5–52,6% gesunken.



Des Weiteren präsentierte der Referent neue antisense und siRNA Untersuchungen zur Prävention atherosklerotischer vaskulärer Krankheiten vor. Dabei geht es um die antisense Oligonucleotide Mipomersen gegen Apo B zur Senkung von LDL, Volanesorsen gegen Apo C3 zur Senkung der Triglyceride eine antisense Oligonucleoid gegen ANGPTL3 ebenfalls zur Senkung der Triglyceride, ein antisense Oligonucleotid gegen Apo(a), welches Lp(a) senkt und das erwähnte siRNA Inclisiran gegen PCSK9.

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

Quelle: Jahresversammlung der Schweiz. Gesellschaft für Kardiologie und der Schweiz. Gesellschaft für Herz- und thorakale Gefässchirurgie, Basel, 6.6. bis 8.6. 2018.