

Neue Wege im Lipidmanagement

Klinische Erfahrungen mit der PCSK9-Hemmung

Selbst bei hoch dosierter Statintherapie erreichen heute viele Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko nicht den von den Guidelines empfohlenen LDL-Cholesterin-Zielwert. Mit der PCSK9-Hemmung durch monoklonale Antikörper ist dies jetzt in vielen Fällen möglich, dies erklärte Prof. Dr. med. François Mach, Chef du Service de Cardiologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, am 14. Zürcher Review-Kurs in Klinischer Kardiologie.

Halid Bas

Eine lange Reihe von Studien konnte eine Korrelation zwischen einer LDL-Cholesterin-Reduktion und einer Verminderung des kardiovaskulären Risikos belegen. Die europäischen Guidelines geben daher für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko als LDL-Cholesterin-Ziel $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) vor. «In der Schweiz erreichen aber nur 30 Prozent der Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom

nach einem Jahr dieses Ziel, wie eine Untersuchung (1) kürzlich gezeigt hat», konstatierte Mach. Und dies gilt für hohe Verschreibungsraten von Statinen und gute Patientenadhärenz.

Eine fantastische Geschichte

Eine willkommene Bereicherung des medikamentösen Lipidmanagements ist daher das Konzept der Beeinflussung der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9), eines Regulators der LDL-Cholesterin-Rezeptor-Expression in der Leber. Durch PCSK9-Hemmung nimmt die Zahl der LDL-Rezeptoren auf den Leberzellen zu, und mehr LDL-Cholesterin wird aus dem Blut entfernt. Von der theoretischen Hypothese bis zur klinischen Anwendung der PCSK9-Hemmung mittels rekombinant hergestellter humaner monoklonaler Antikörper hat es weniger als ein Jahrzehnt gedauert, eine bemerkenswert kurze Entwicklungszeit. Oder wie es der Genfer Kardiologie ausdrückte: «eine fantastische Geschichte». Heute liegen für Alirocumab und Evolocumab randomisierte Studien zur Wirksamkeit in der Lipidsenkung und zur Sicherheit vor (2, 3).

Bei Patienten unter Statintherapie erzielte in der LAPLACE-2-Studie die Verabreichung von Evolocumab eine LDL-Cholesterin-Senkung von bis zu 75 Prozent (4). Bei Patienten, die keine



Foto: HB

Prof. Dr. med. François Mach

effektive Statindosis tolerierten, bewirkte Evolocumab eine LDL-Cholesterin-Reduktion bis zu 39 Prozent (5). In der RUTHERFORD-2-Studie erfuhr Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und Basistherapie durch Evolocumab eine zusätzliche LDL-Cholesterin-Senkung von bis zu 66 Prozent (6).

Evolocumab ist seit Kurzem in der Schweiz als Repatha® auf dem Markt zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit einer schweren heterozygoten familiären Hypercholesterinämie oder mit klinischer atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahre mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie. Evolocumab kann in zwei Dosierungsschemata subkutan verabreicht werden:

- ❖ 140 mg alle zwei Wochen oder
- ❖ 420 mg einmal pro Monat.

Diese Dosierungen waren in den Phase-III-Studien äquivalent. Evolocumab erzielte stärkere LDL-Cholesterin-Reduktionen als Placebo (57–66%) oder Ezetimib (37–45%), die zur Zielwert-erreichung bei bis zu 94 Prozent der

MERKSÄTZE

- ❖ Durch Hemmung von Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) nimmt die Zahl der LDL-Rezeptoren auf den Leberzellen zu, und mehr LDL-Cholesterin wird aus dem Blut entfernt.
- ❖ Evolocumab, ein humaner monoklonaler Antikörper, ist seit Kurzem zugelassen zur Behandlung bei schwerer heterozygoter und bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie.
- ❖ Evolocumab bewirkt eine alles Bisherige übertreffende LDL-Cholesterin-Reduktion.
- ❖ Der Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität muss noch in langfristigen Studien bestätigt werden.

Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie führten, unabhängig von der Basistherapie und vom Patientenprofil.

Neurokognitive Nebenwirkungen?

«Im gesamten bisherigen Studienprogramm zeigte Evolocumab ein mit Placebo vergleichbares Verträglichkeitsprofil», bemerkte Mach. Allerdings

locumab auf kardiovaskuläre Ereignisse (3). Darin nahm der primäre Endpunkt aus Koronartod, instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem ischämischem Hirnschlag und Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz nach einem Beobachtungsjahr um 53 Prozent ab. Die Ereigniskurven liefen bereits früh ausein-

aus der Fachinformation: «Die Wirkung von Repatha auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde nicht nachgewiesen.» ❖

Halid Bas

Quelle: «Lipidmanagement durch PCSK9-Inhibierung – Evolocumab in der klinischen Praxis», 14. Zürcher Review-Kurs in Klinischer Kardiologie, 14. April 2016 in Zürich.

Literatur:

1. Gencer B et al.: Expected impact of applying new 2013 AHA/ACC cholesterol guidelines criteria on the recommended lipid target achievement after acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 2015; 239(1): 118–124.
2. Robinson JG et al.: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1489–499.
3. Sabatine MS et al.: Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1500–1509.
4. Robinson JG et al.: Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(18): 1870–1882.
5. Stroes E et al.: Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(23): 2541–2548.
6. Raal FJ et al.: PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 331–340.

Evolocumab erzielte stärkere LDL-Cholesterin-Reduktionen als Placebo (57–66%) oder Ezetimib (37–45%), die zur Zielwerterreichung bei bis zu 94 Prozent der Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie führten, unabhängig von der Basistherapie und vom Patientenprofil.

erfordert die Beobachtung, dass neurokognitive Nebenwirkungen unter Evolocumab im Vergleich zur Standardtherapie häufiger auftraten, besondere Beachtung. Diese Frage wird zurzeit in einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk, FOURIER) näher untersucht.

Zurzeit belegt nur eine präspezifizierte, exploratorische Studie mit relativ wenigen Ereignissen den Einfluss von Evo-

ander, und die Trennung nahm im Zeitverlauf zu. Zudem wurde eine gleichbleibende Wirkung in den wichtigsten Subgruppen beobachtet. Mit PROFICIO (Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different POPulations), einem 20 klinische Studien umfassenden Programm bei rund 30 000 Patienten, werden die kardiovaskulären Verläufe unter PCSK9-Inhibierung derzeit prospektiv untersucht. Mach zitierte daher abschliessend