

Behandlung der Dyslipidämie heute und morgen

Braucht es überhaupt neue Wirkstoffe?

Statine bleiben die Grundlage der Lipidbehandlung. Jedoch bleibt auch unter potenter oder hochpotenter Statintherapie ein gewichtiges kardiovaskuläres Restrisiko. Hier haben ergänzende Lipidsenker ihren Platz. Die Zukunft verspricht überdies ganz neue Wirkstoffe.

Bei der familiären Hypercholesterinämie (FH) wird zwischen der heterozygoten (HeFH) und der homozygoten Form (HoFH) unterschieden, daran erinnerte Prof. Eric Bruckert, Institute of Cardiometabolism And Nutrition (ICAN), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris. Wie eine Studie an der Gesamtpopulation aus Dänemark ergab, lag die Häufigkeit einer gesicherten FH bei 0,20 Prozent, diejenige einer wahrscheinlichen FH bei 0,53 und diejenige einer möglichen FH bei 6,3 Prozent. Es handelt sich also um seltene Erkrankungen, die aber unbehandelt bei gesicherter oder wahrscheinlicher FH mit einem 13-fach erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen (1).

Risiko bei familiärer Hypercholesterinämie oft unterschätzt

«Man kann sich das Risiko anschaulich vorstellen: Ein 45-jähriger Mann mit FH hat eine ähnliche Risikoerhöhung wie durch die Kombination von Diabetes, Rauchen und Hypertonie», kommentierte Bruckert. Xanthome sind Marker einer hohen Cholesterinlast und ein gewichtiger Risikofaktor bei HeFH (2). Weitere pathologische Zeichen sind funktionelle Störungen der High-Density-Lipoprotein-(HDL-)Cholesterinpartikel (3). Ein beeinträchtigter Cholesterinefflux unter Statinen könnte zudem für das verbleibende Risiko unter Behandlung mit diesen Lipidsenkern verantwortlich sein (4).

Patienten mit HeFH erfahren unter Statinbehandlung in der Primärprävention eine Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos von 76 Prozent, und bei frühem Behandlungsbeginn unterscheidet sich das Risiko nicht mehr von demjenigen der Gesamtbevölkerung (5). Bei Patienten mit HoFH hat die Statinära das mittlere Sterbealter von 18,4 auf 32,9 Jahre und dasjenige für das erste schwere kardiovaskuläre Ereignis von 12,8 auf 28,36 Jahre erhöht (6).

Bruckert fasste die wichtigen Punkte zur FH wie folgt zusammen:

- FH ist eine sehr schwere Erkrankung, die von Ärzten oft unterschätzt wird.
- Das extrem hohe Krankheitsrisiko beruht vor allem auf der hohen Cholesterinlast.
- Statine, wenn schon in der Kindheit gegeben, haben einen grossen Behandlungseffekt.
- Die Rolle neuer Therapien muss weiter untersucht werden, erscheint aber vielversprechend.

Bestätigung der LDL-Cholesterin-Hypothese

Die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse verhält sich proportional zur erzielten Low-Density-Lipoprotein-(LDL-)Cholesterinsenkung, daran erinnerte Prof. Walter F. Riesen, Diessenho-

fen, und dies gilt sowohl für die Primär- als auch die Sekundärprävention (7). Der Nutzen der Lipidsenkung durch Statine ist umso ausgeprägter, je höher das kardiovaskuläre Risiko ist, und er fällt daher in der Sekundärprävention höher aus.

Die lange erwarteten Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie haben nun die Hypothese bestätigt, dass die LDL-Cholesterinsenkung an sich zur Senkung kardiovaskulärer Ereignisse führt (8). Diese grösste und am längsten dauernde Lipidsenkerstudie verglich randomisiert die Therapie mit entweder 40 mg Simvastatin (Zocor®) oder 40 mg Simvastatin plus 10 mg Ezetimib (Inegy®) über sieben Jahre. «IMPROVE-IT ist die erste Studie, die einen zusätzlichen Benefit durch die Zugabe eines Nichtstatin-Lipidsenkers zu einer Statinbehandlung zeigt», betonte Riesen, «und sie bestätigte das Sicherheitsprofil von Ezetimib.» Zudem zeigte die Analyse der Resultate, dass eine zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung zu einer grösseren Reduktion des absoluten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse führt, sie bestätigt also das Motto für die LDL-Cholesterinsenkung «je tiefer, desto besser». In der Studie erzielten die Teilnehmer nach einem Jahr unter Simvastatin allein einen LDL-Cholesterinwert von 1,8 mmol/l, unter Simvastatin plus Ezetimib waren es 1,4 mmol/l.

Nebenwirkungen und Enttäuschungen

Neben dieser Erfolgsgeschichte gibt es aber auch Einschränkungen der derzeit verfügbaren lipidsenkenden Pharmakotherapien. Eine grosse Metaanalyse der Statinstudien hat die Erhöhung des Diabetesrisikos unter dieser Wirkstoffgruppe untersucht und fand eine 9-prozentige Erhöhung (9). Dem steht jedoch der Nutzen der Lipidsenkung gegenüber: So steht einer Number needed to harm (NNH) von 115 eine Number needed to treat (NNT) von 39 gegenüber (10). Anders gesagt kommt unter hoch dosierter Statinbehandlung auf 3 verhinderte kardiovaskuläre Ereignisse 1 Fall von neu auftretendem Diabetes. Diese Risikoerhöhung scheint vor allem Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder metabolischem Syndrom zu betreffen. Eine Analyse von Datenbanken aus Dänemark hat ergeben, dass eine Statinbehandlung vor der Diagnose eines neu auftretenden Diabetes nicht zu einer Zunahme von mikrovaskulären Komplikationen führt (11). Vielmehr hat die Studie sogar die Frage nach einer protektiven Wirkung von Statinen auf gewisse Formen der Mikroangiopathie aufgeworfen. Optionen zur Senkung des Diabetesrisikos unter Statinen sind heute der zusätzliche Einsatz von Ezetimib und in Zukunft der Wechsel zu Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-(PCSK9-)Hemmern (Kasten). «Der kardiovaskuläre Nutzen der Statinbehandlung übertrifft aber

für Patienten mit hohem Herz-Kreislauf-Risiko das Diabetesrisiko bei Weitem», betonte Riesen.

Häufigste Nebenwirkungen unter Statinbehandlung bleiben die muskulären Probleme. Diese sind abhängig von Medikamenteninteraktionen der Statine, von Patientencharakteristika und von der Pharmakokinetik der einzelnen Vertreter dieser Wirkstoffgruppe.

Die Hoffnungen, die mit einer Lipidsenkung durch Nikotinsäure verbunden waren, wurden in den neueren Studien mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffs wie HPS2-THRIVE (12) und AIM-HIGH (13) herb enttäuscht.

Auch Fibrate haben in der FIELD- und der ACCORD-Studie hinsichtlich des primären Endpunkts negative Resultate gebracht (14, 15). Diese Studien wurden jedoch wegen inadäquater Studienpopulationen infrage gestellt. Prädefinierte Patientenuntergruppen mit atherogener Dyslipidämie profitierten hingegen von einer deutlichen Risikoreduktion.

Riesen fasste seine Ausführungen wie folgt zusammen:

- Die Senkung des LDL-Cholesterins ist mit einer proportionalen Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse assoziiert.
- Statine sind die Therapie der Wahl zur Lipidsenkung, da sie einen signifikanten Effekt auf die Herz-Kreislauf-Morbidität haben.

- Das Ausmass der LDL-Cholesterinsenkung ist entscheidend, nicht die Art der Lipidsenkung.
- Statine sind auch mit einer Erhöhung des Risikos für Diabetes und Myopathien assoziiert.
- Nikotinsäure ist nicht mehr auf dem Markt.
- Fibrate sind nur bei atherogener Dyslipidämie indiziert.
- Derzeit bleibt auch nach eingreifender LDL-Cholesterinsenkung ein beträchtliches Restrisiko, das nach dem Management der anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und auch nach einer Beeinflussung des HDL-Cholesterins ruft.

Wie lässt sich das kardiovaskuläre Restrisiko beeinflussen?

Unter Statinen kann das kardiovaskuläre Risiko in eindrücklichem Ausmass reduziert werden, es bleibt aber ein Restrisiko bestehen, erklärte auch Prof. Arnold von Eckardstein, Institut für Klinische Chemie, Universitätsspital Zürich. Zur Senkung dieses persistierenden Risikos aufgrund von erhöhten Lipiden sind verschiedene Ansätze denkbar. Dazu zählen die Senkung von LDL-, Non-HDL- oder Remnant-Cholesterin, ferner die Reduktion von Apolipoprotein B (ApoB) und Lipoprotein (a) und die Absenkung der Triglyzeride. Schliesslich besteht der Weg einer Modifikation der HDL-Partikel.

Bald kommt die noch potentere LDL-Cholesterinsenkung

Aus den Erfahrungen einer Kohorte von Patienten nach durchgemachtem akutem Koronarsyndrom (SPUM-ACS) ist bekannt, dass auch in der Schweiz bei solchen Risikopatienten nach einem Jahr nur knapp 70 Prozent den LDL-Cholesterin-Zielwert von < 2,6 mmol/l erreichten und nur gut die Hälfte eine potente oder hochpotente Statintherapie erhielten, dies berichtete Prof. François Mach, Service de Cardiologie, Hôpitaux Universitaires Genève. Für die Therapieadhärenz wichtig sind muskuläre Probleme unter Statinen, was die Europäische Atherosklerosegesellschaft vor Kurzem zur Publikation eines Konsenspapiers bewog (1). Darin werden als therapeutische Alternativen Ezetimib, Gallensäure-Reabsorptionshemmer oder deren Kombination aufgeführt. Fortschritte wird auch die völlig neue Wirkstoffgruppe der Hemmer der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) bringen.

Für die Aufnahme von LDL-Partikeln in die Zelle sind die LDL-Rezeptoren wichtig. Diese bilden mit PCSK9 einen Komplex, der durch Endozytose in die Leberzellen aufgenommen wird, wo der Komplex in Lysosomen abgebaut wird. Die Beobachtung, dass Individuen mit einer Loss-of-function-Mutation für das PCSK9-Gen ein deutlich reduziertes kardiovaskuläres Risiko tragen, hat zum Konzept der PCSK9-Hemmung zwecks Verhinderung des LDL-Rezeptorabbaus geführt. Dies wird erreicht durch monoklonale Antikörper, die sich an PCSK9 anlagern und so die Bildung des LDL-Rezeptor-PCSK9-Komplexes verhindern.

Bisher sind zwei vielversprechende längere Studien mit den Antikörpern Alirocumab* und Evolocumab erschienen (2, 3). Sie belegen neben einer aus Kurzzeitstudien bekannten, sehr ausgeprägten LDL-Cholesterinsenkung eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (MACE = major adverse cardiovascular events: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Stroke, hospitalisationsbedürftige un stabile Angina pectoris). Mit den voll humanisierten Antikörpern gegen PCSK9 lassen sich LDL-Cholesterinreduktionen um bis zu 70 Prozent erzielen, die mit einer Halbierung des MACE-Risikos einhergehen (4).

Inzwischen ist eine ganze Reihe von Antikörpern gegen PCSK9 in Entwicklung, zudem gibt es auch Forschung mit Small molecules zur PCSK9-Hemmung (5).

Wie eine brandneue Untersuchung zeigt, gibt es auch andere – wenn auch weniger potente – Wege der PCSK9-Hemmung: Bei 67 Spitalangestellten, die während dreier Monate die Treppen anstelle des Aufzugs benutzten, lagen die mittleren PCSK9-Spiegel während der Phase der gesteigerten körperlichen Aktivität signifikant tiefer (6).

Die Entdeckung von PCSK9 habe die therapeutische Realität in der Lipidologie beträchtlich verändert, resümierte Mach. Monoklonale Antikörper sind im Moment die am weitesten fortgeschrittenen PCSK9-Hemmer. In bisherigen Studien waren sie sehr sicher, es bestehen aber noch gewisse Bedenken wegen der erzielbaren «unphysiologisch» tiefen LDL-Cholesterinspiegel (7). «Dennoch werden die PCSK9-Antikörper unsere Praxis verändern», gab sich Mach überzeugt. **HB**

*Alicorumb (Praluent) ist im Juli 2015 von der FDA zusätzlich zu Diät und maximal tolerierbarer Statintherapie zum Einsatz bei HeFH sowie bei Patienten mit klinischer atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zugelassen worden, bei denen eine zusätzliche Senkung des LDL-Cholesterins notwendig ist (8).

Referenzen:

1. Stroes ES et al.: Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015; 36 (17): 1012–1022.
2. Robinson JG et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372 (16): 1489–1499.
3. Sabatine MS et al.: Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators: Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372 (16): 1500–1509.
4. Gencer B et al.: Sweetless'n low LDL-C targets for PCSK9 treatment. Eur Heart J 2015; 36: 1146–1148.
5. Seidah NG et al.: The biology and therapeutic targeting of the proprotein convertases. Nat Rev Drug Discov 2012; 11 (5): 367–383.
6. Kamani CH et al.: Stairs instead of elevators at the workplace decreases PCSK9 levels in a healthy population. Eur J Clin Invest 2015; doi: 10.1111/eci.12480. [Epub ahead of print]
7. Gencer B et al.: PCSK9 inhibitors. Swiss Med Wkly 2015; 145:w14094. doi: 10.4414/smw.2015.14094. eCollection 2015.
8. www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm455883.htm



Take Home Messages

- Die familiäre Hypercholesterinämie ist eine sehr schwere Erkrankung, die von Ärzten oft unterschätzt wird.
- Statine sind die Therapie der Wahl zur Lipidsenkung, da sie einen signifikanten Effekt auf die Herz-Kreislauf-Morbidität haben.
- Statine sind zwar mit einer Erhöhung des Risikos für Diabetes und Myopathien assoziiert, ihr therapeutischer Nutzen überwiegt aber diese Nachteile bei Weitem.
- Die IMPROVE-IT-Studie bestätigte, dass eine langfristige LDL-Senkung zu einer anhaltenden Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt, und zeigte erstmals, dass ein Nichtstatin-Lipidsenker (Ezetimib) als Zugabe zu einem Statin einen kardiovaskulären Zusatznutzen bringt.
- Mit monoklonalen Antikörpern gegen Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) kann das LDL-Cholesterin sehr viel stärker als mit Statinen gesenkt werden.
- Von den vor der baldigen Zulassung stehenden PCSK9-Hemmern erwartet man eine einschneidende Änderung der Lipidsenkung in der Praxis.

In klinischer Evaluation befinden sich einige neuartige Wirkstoffklassen, so die Hemmer der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) (*Kasten*) und die Inhibitoren des Cholesterylester-Transferproteins (CETP). Ferner werden Hemmer des mikrosomalen Transferproteins (MTP) bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie erforscht. Ein weiteres Forschungsgebiet widmet sich den Antisense-Oligonukleotiden für ApoB, ApoCIII sowie Lipoprotein (a). In Phase-III-Studien werden nur die PCSK9-Hemmer und die beiden CETP-Inhibitoren Anacetrapib und Evacetrapib untersucht. Diese unterscheiden sich von den letztlich enttäuschenden ersten Vertretern der Wirkstoffklasse (Torcetrapib und Dalce-trapib) in der viel stärkeren CEPT-Hemmung von 90 Prozent und der sehr ausgeprägten HDL-Cholesterinsteigerung (+139% für Anacetrapib, +80–90% für Evacetrapib) bei relativ geringer LDL-Cholesterin- und Triglyzeridbeeinflussung.

Halid Bas

Referenzen:

1. Benn M et al.: Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (11): 3956–3964.
2. Oosterveer DM et al.: Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009; 207 (2): 311–317.
3. Navab M et al.: HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (4): 481–488.
4. Niesor EJ et al.: Statin-induced decrease in ATP-binding cassette transporter A1 expression via microRNA33 induction may counteract cholesterol efflux to high-density lipoprotein. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015; 29 (1): 7–14.
5. Versmissen J et al.: Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008 Nov 11; 337: a2423.
6. Raal FJ et al.: Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124 (20): 2202–2207.
7. Rosenson RS et al.: Statins: can the new generation make an impression? *Expert Opin Emerg Drugs* 2004; 9 (2): 269–279.
8. Cannon CP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372 (25): 2387–2397.
9. Sattar N et al.: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375 (9716): 735–742.

10. Preiss D et al.: Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305 (24): 2556–2564.
11. Nielsen SF et al.: Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (11): 894–900.
12. HPS2-THRIVE Collaborative Group: Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 371 (3): 203–212.
13. Teo KK et al.: AIM-HIGH Investigators: Extended-release niacin therapy and risk of ischemic stroke in patients with cardiovascular disease: the Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcome (AIM-HIGH) trial. *Stroke* 2013; 44 (10): 2688–2693.
14. Keech A et al.; The FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study). *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
15. ACCORD Study Group: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362 (17): 1563–1574.

Quelle: «State of the art and future of dyslipidemia management», bei der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie, 11. Juni 2015 in Zürich.