

Neue Strategien der LDL-Senkung

Keine Probleme mit niedrigen Cholesterinwerten

Das Lipidmanagement stellt eine wichtige Säule der kardiovaskulären Sekundärprävention dar. Neue Entwicklungen und neue Studien haben auf diesem Gebiet in den letzten Monaten für erhebliche Bewegung gesorgt. Auch auf dem Kongress der europäischen Kardiologengesellschaft ESC in London waren der Cholesterinabsorptionshemmer Ezetimib und die PCSK9-Inhibitoren daher wichtige Themen.

Die «LDL-Hypothese» ist keine Hypothese mehr. Die Daten der IMPROVE-IT Studie mit dem Cholesterinabsorptionshemmer Ezetimib zeigen, dass mit einer Reduktion des LDL-Cholesterins das kardiovaskuläre Risiko auch dann sinkt, wenn diese Reduktion mit einem Nicht-Statine erreicht wird. Dies gilt besonders für Patienten aus Hochrisikopopulationen, wie eine von Prof. Robert Patrick Giugliano von der Harvard Medical School präsentierte Analyse der diabetischen Patienten aus IMPROVE-IT zeigt. Mit einer Beobachtungszeit von 7 Jahren wurde in dieser Subpopulation eine signifikante Reduktion sowohl des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts als auch zahlreicher sekundärer Endpunkte wie Myokardinfarkt und Schlaganfall beobachtet. In diesem Hochrisikokollektiv trat innerhalb von 7 Jahren bei 40 Prozent der Patienten unter Simvastatin/Ezetimib ein kardiovaskuläres Ereignis ein, im Vergleich zu 45,5 Prozent in der Simvastatin/Plazebo-Gruppe. Die Studie zeigte hinsichtlich der Lipidwerte bei Diabetikern einen etwas deutlicheren Vorteil für Ezetimib als in der Gesamtpopulation von IMPROVE-IT. Darüber hinaus wurde eine Senkung des hochsensitiven CRP (hs-CRP) um 1,09 mg/l beobachtet, die bei nicht diabetischen Patienten nicht gesehen wurde (1).

IMPROVE-IT: Weniger LDL-C, weniger kardiovaskuläres Risiko

Generell besteht heute ausgezeichnete Evidenz für den Einsatz lipidsenkender Therapien, wie der Erstautor von IMPROVE-IT, Prof. Christopher P. Cannon von der Universität Harvard, betont. Dies zeigte bereits vor mehr als zehn Jahren ein Review von Statinstudien, in dem eine klar erkennbare Korrelation zwischen dem LDL-Spiegel und dem kardiovaskulären Risiko zu erkennen war (2). In der Regel habe es sich bei den untersuchten Studien um Vergleiche zwischen hoch und niedrig dosierten Statinen beziehungsweise zwischen mehr und weniger potenten Statinen gehandelt. Cannon: «Das bedeutet, dass die europäischen Leitlinien der Evidenz besser gerecht werden als die amerikanischen. Ein LDL-Zielwert von weniger als 1,8 mmol/l ist bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko absolut sinnvoll und eine IA-Empfehlung. Dazu wird im Normalfall eine aggressive LDL-Senkung benötigt.» Dass die amerikanischen Gesellschaften ACC und AHA dieser Empfehlung nicht folgten, war ein Ergebnis des Erstellungsprozesses der Leitlinie. ACC/AHA berücksichtigten nur grosse, kontrollierte, klinische Studien. Da in diesen nicht auf

Zielwerte hin titriert wurde, gibt es auch keine Empfehlung für die Titration. Cannon: «Diese fehlende Empfehlung zur Titration ist sehr umstritten. Leider hat es seit 2013 keine Überarbeitung der ACC/AHA-Guideline gegeben. Das schafft Verwirrung und führt dazu, dass zu wenig aggressiv behandelt wird.»

Ergebnisse haben die Evidenz verändert

Die Ergebnisse der Studie IMPROVE-IT haben die Evidenz hinsichtlich dieser Fragen noch einmal gründlich verändert. Mittlerweile weiss man, dass die LDL-Senkung auch mit einem Nicht-Statine das kardiovaskuläre Risiko reduziert. Zudem mehrten sich die Hinweise, dass der LDL-Spiegel umso verträglicher ist, je niedriger er ist. Die Frage «Is even lower even better?» könne nun mit Ja beantwortet werden. IMPROVE-IT zeigte nicht zuletzt auch die Sicherheit von Ezetimib, das die Cholesterinabsorption aus dem Darm hemmt (Abbildung 1). Die besondere Risikopopulation von Patienten nach akutem Koronarsyndrom wurde gewählt, um innerhalb eines überschaubaren Beobachtungsintervalls ausreichend Ereignisse zu bekommen. In IMPROVE-IT wurde die Kombination Ezetimib/Simvastatin gegen Simvastatin allein im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte geprüft. Die LDL-Ziele waren in bei-

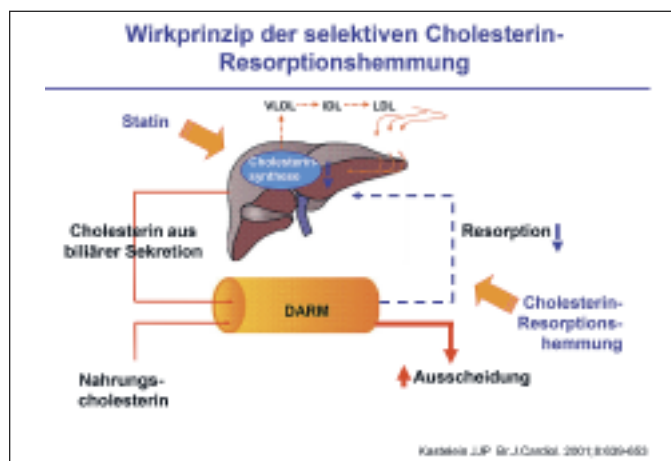


Abbildung 1: Ezetimib hemmt die Cholesterinresorption aus dem Darm und vermindert so den Cholesterintransport in die Leber. Dadurch ergänzt es die Wirkung der Statine, die die Cholesterinsynthese in der Leber hemmen. Quelle: MSD SHARP & DOHME GmbH (D)

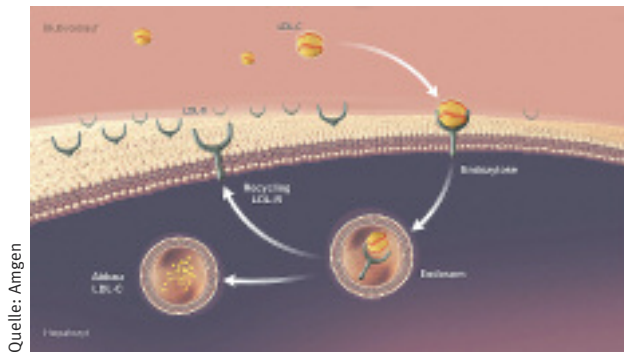


Abbildung 2a: Abwesenheit von PCSK9: Das LDL-Cholesterin kann an den LDL-Rezeptor binden und abgebaut werden.

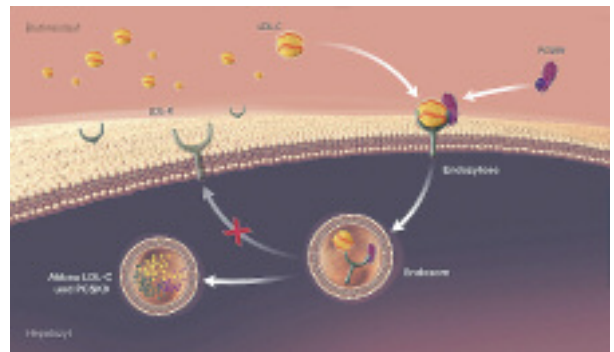


Abbildung 2b: Anwesenheit von PCSK9: Das LDL-Cholesterin wird daran gehindert, an den LDL-Rezeptor anzudocken, und kann nicht abgebaut werden. Je mehr PCSK9 im Blut ist, desto höher wird der LDL-Cholesterin-Spiegel.

den Armen ehrgeizig. Cannon: «Wir wollten nicht die REPROVE-IT-Studie machen, also zeigen, dass 2,1 mmol/l LDL besser sind als 2,6 mmol/l, sondern untersuchen, ob sehr niedrige Werte besser sind als niedrige.» Erreicht wurden schliesslich 1,8 mmol/l im Statinarm und 1,4 mmol/l im Kombinationsarm. Diese deutlichere LDL-Senkung brachte einen Vorteil. Die absolute Risikodifferenz betrug 2 Prozent (HR: 0,936; 95%-KI: 0,89–0,99; p = 0,016), was einer Number Needed to Treat von 50 entspricht (3). In bestimmten Subgruppen war der Effekt jedoch um einiges deutlicher. Cannon: «Wir arbeiten gerade an einem multivariaten Risikoscore, der zeigen wird, wer einen Vorteil von Ezetimib haben wird.»

Keine Probleme mit sehr niedrigen LDL-Spiegeln

Von besonderem Interesse sind auch jene Patienten aus IMPROVE-IT, bei denen eine besonders deutliche Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) gelang. Giugliano präsentierte Sicherheitsdaten aus dieser Population – und konnte Entwarnung im Hinblick auf Bedenken gegen eine zu deutliche Cho-

lesterinsenkung geben. Eine Post-hoc-Analyse zeigte, dass Patienten, die nach einem Monat Therapie ein LDL-Cholesterin unter 0,8 mmol/l erreichten, kein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen oder Therapieabbrüchen hatten. Weder muskuläre noch kardiologische oder neurologische Komplikationen waren häufiger als bei Patienten mit höheren LDL-C-Werten. Patienten, die derart niedrige Werte zeigten, hatten ein niedrigeres Ausgangs-LDL, waren eher älter, eher Männer und eher Statin-naiv (4).

Werden so niedrige Werte gegenwärtig noch eher selten gesehen, könnten sie in naher Zukunft klinischer Alltag werden. Mit den PCSK9-Inhibitoren, deren erste Vertreter knapp vor der Zulassung stehen, werden nämlich derart massive LDL-Senkungen bei erfreulichem Nebenwirkungsprofil relativ leicht erreichbar. Entdeckt wurde die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) vor kaum mehr als zehn Jahren anhand der Identifizierung einer Punktmutation und eines unbekanntes Proteins bei Patienten mit einer seltenen Form der familiären Hypercholesterinämie. In der Folge gelang es, bei Mäusen durch genetische Manipulation sowohl eine Über- als auch Unterexpression von PCSK9 zu erreichen. Mäuse mit viel PCSK9 hatten hohes LDL-C, Mäuse ohne PCSK9 sehr niedriges. In einem nächsten Schritt wurden Menschen identifiziert, die aufgrund einer Punktmutation des PCSK9-Gens («Loss of function»-Mutation) keine PCSK9 und in der Folge sehr niedrige LDL-C-Spiegel aufweisen. Diese Personen beziehungsweise Familien zeigen nur eine extrem geringe Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen und dürften auch sonst keinerlei Nachteile aufgrund ihrer genetischen Besonderheit haben. «Wir wussten nun, was das Ziel ist, dass es sich in der Zirkulation befindet und dass man daher einen Antikörper dagegen entwickeln könnte», sagt Dr. Evan A. Stein, Director Emeritus des Metabolic and Atherosclerosis Research Center in Cincinnati.

PCSK9 ist eine Serinprotease, die LDL-Rezeptoren an der Zellmembran von Leberzellen abbaut. Diese Rezeptoren haben die Aufgabe, LDL-Partikel aus der Zirkulation zu entfernen. Der Rezeptor samt dem daran gebundenen LDL-Partikel wird anschliessend per Endozytose in die Leberzelle aufgenommen, wo das LDL weiter abgebaut wird. Die Rezeptoren werden sozusagen recycelt und zurück zur Zellmembran transportiert, wo sie erneut LDL aufnehmen. Dieses Recycling wird durch PCSK9 reguliert beziehungsweise teilweise unterbunden. Bindet die Serinprotease an den LDL-Rezeptor, so bleibt dieser in der Zelle und wird abgebaut. Eine geringere Zahl von LDL-Rezeptoren führt zu höheren LDL-Spiegeln im Plasma. Fehlt die Protease, bleiben mehr Rezeptoren aktiv, und es kommt zu einer deutlichen Reduktion des zirkulierenden LDL.

Den PCSK9-Spiegel mit mehr Bewegung senken

Abseits der Medikamentenentwicklung bietet PCSK9 eine Reihe weiterer interessanter Ansätze für die Forschung. So könnte es ein kardiovaskulärer Risikomarker sein. Eine im Rahmen des ESC-Kongresses vorgestellte Arbeit zeigte, dass die PCSK9-Spiegel im Plasma durch körperliche Aktivität beeinflusst werden können. Dies könnte eine Erklärung für die Beeinflussung von LDL und HDL durch Sport sein. Laut den Ergebnissen der Studie könnte jedoch schon eine relativ geringe Bewegungs-dosis helfen: das regelmässige Treppensteigen. Für diese Arbeit wurden die Daten von 67 gesunden Probanden herangezogen, die sich an einer Interventionsstudie zum Treppensteigen beteiligten. Für 3 Monate benutzten die Probanden die Treppe statt des Lifts, für weitere 3 Monate erhielten sie keine Empfehlung. PCSK9-Spiegel wurden zu Beginn, nach 3 und nach 6 Monaten gemessen. Veränderungen der PCSK9-Spiegel wurden in einem statistischen Modell hinsichtlich Alter, Geschlecht, aerober Kapazität, LDL-Ausgangswert sowie Veränderungen von LDL und Body-Mass-Index über die Zeit adjustiert. Bereits zu Beginn der Studie waren PCSK9-Spiegel und aerobe Kapazität assoziiert. Nach 3 Monaten wurde eine signifikante Reduktion des PCSK9-Spiegels von 403,6 auf 324,3 ng/ml (p = 0,001) festgestellt, die mit einer signifikanten Reduktion des LDL-Cholesterins und einem Anstieg der aeroben Kapazität (von 37,0 auf 40,4 ml/kg pro min) korrespondierte. Die körperliche Aktivität erwies sich im adjustierten Modell als unabhängig assoziiert mit einem Rückgang des PCSK9-Spiegels. Die Autoren schliessen daraus, dass bereits eine moderate körperliche Aktivierung das PCSK9-Niveau senken kann (8).

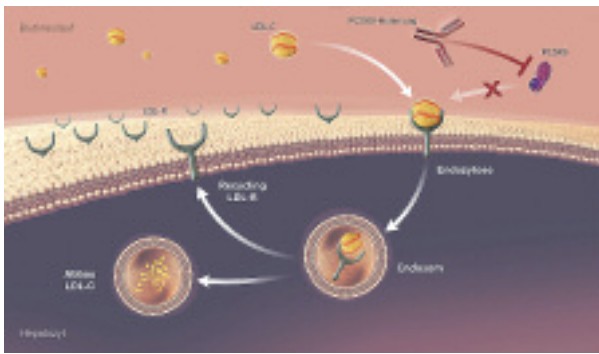


Abbildung 2c: Der PCSK9-Hemmer hindert das Protein daran, an den LDL-Rezeptor zu binden. Dadurch kann die Leber mehr LDL-Cholesterin abbauen, und das «schlechte» Cholesterin wird gesenkt.

Daten aus Langzeitstudien zu Evolocumab und Alirocumab

PCSK9 bietet ein gutes Ziel für monoklonale Antikörper. In Phase-III-Studien befinden sich – oder haben sie bereits durchlaufen – Evolocumab (Amgen), Alirocumab (Sanofi) und Bococizumab (Pfizer), eine Reihe weiterer PCSK9-Inhibitoren, darunter auch siRNA (small interfering RNA) und small molecules, sind noch in früheren Stadien der klinischen Entwicklung. Stein: «Der Nachweis der Wirkung auf PCSK9 ist einfach. Man injiziert den Antikörper und sieht, dass das Zielmolekül aus der Zirkulation verschwindet. Der LDL-Spiegel fällt dann mit kurzer Verzögerung stark ab. Je nach Antikörper hält der Effekt Tage bis Wochen.» Die Phase-III-Studien mit den PCSK9-Inhibitoren sind Teile komplexer Studienprogramme, die das jeweilige Medikament in unterschiedlichen Settings und Patientengruppen untersuchen. Neben der LDL-C-Senkung geht es dabei auch um andere Endpunkte wie zum Beispiel das kardiovaskuläre Risiko.

OSLER und ODYSSEY geben Auskunft

Teilweise sind auch bereits Daten aus Extensionsstudien der Phase III publiziert. So wurden 4465 Patienten aus den Phase-II- und -III-Studien mit Evolocumab in die offenen Extensionsstudien OSLER-1 und OSLER-2 übernommen (5). Diese Patienten wurden rerandomisiert und entweder weiter mit Evolocumab oder Standardtherapie behandelt. Endpunkt waren kardiovaskuläre Ereignisse nach einem Jahr. Ergebnis war eine anhaltende LDL-C-Senkung im Evolocumab-Arm auf einen Wert im Bereich von 1,3 mmol/l, was einer Reduktion um 61 Prozent im Vergleich zur Standardtherapie entspricht. Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse lag unter Standardtherapie bei 2,18 Prozent gegenüber 0,95 Prozent unter Evolocumab. Der Vorteil des PCSK9-Hemmers war damit signifikant (HR: 0,47; 95%-KI: 0,28–0,78; $p = 0,003$). Stein: «Signifikanz wurde trotz der in dieser kurzen Zeit relativ geringen Zahl an Ereignissen in beiden Armen erreicht.»

Der Anti-PCSK9-Antikörper Alirocumab wird im Studienprogramm ODYSSEY untersucht. Mit ODYSSEY Longterm (6) umfasst auch dieses Programm eine Langzeitstudie, die sich im Design jedoch deutlich von OSLER unterscheidet: ODYSSEY Longterm ist eine plazebokontrollierte Studie mit Patienten, die entweder unter heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie litten oder ein hohes kardiovaskuläres Risiko hatten und mit Statinen den Zielwert von maximal 1,8 mmol/l nicht erreichten. Auch ODYSSEY Longterm zeigte über ein Jahr eine im Vergleich zu Plazebo um 61 Prozent grössere Reduktion des LDL-C. In einer Post-hoc-Analyse zeigte sich eine Reduk-



Take Home Messages

- Mit der Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) sinkt auch das kardiovaskuläre Risiko – das gilt heute als erwiesen. Und: Auch sehr niedrige Zielwerte haben kein erhöhtes Risiko.
- Die Serinprotease PCSK9 bindet an die LDL-Rezeptoren von Leberzellen und fördert den Abbau der Rezeptoren, was letztlich zur Erhöhung der zirkulierenden LDL führt. Die Hemmung von PCSK9 führt zur Senkung von LDL-C.
- Durch die neue Substanzgruppe der PCSK9-Inhibitoren werden vermutlich schon bald sehr ausgeprägte Senkungen des LDL-C möglich. Mehrere Vertreter dieser Substanzgruppe befinden sich bereits in Phase III der klinischen Prüfung oder im Zulassungsverfahren.

tion der kardiovaskulären Ereignisse in einer mit OSLER vergleichbaren Größenordnung. Hinsichtlich der Nebenwirkungen traten in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Stein betonte, dass dies auch auf Patienten mit extrem niedrigen LDL-Spiegeln unter 0,6 mmol/l zutrif. Darüber hinaus dürfte die Inhibition von PCSK9 auch günstigen Einfluss auf weitere Lipidparameter haben. Eine Analyse der Phase-II-Studien zu Evolocumab (7) zeigte durch sämtliche Studien unter anderem eine HDL-Erhöhung bei gleichzeitiger Reduktion von ApoB (um bis zu 50%) sowie eine Senkung der Triglyzeride um 15 bis 30 Prozent. Die entscheidenden Informationen hinsichtlich der kardiovaskulären Ergebnisse einer Behandlung mit PCSK9-Inhibitoren werden grosse Outcomestudien bringen, die gegenwärtig noch laufen. Stein: «Wenn wir das Tempo von der Entdeckung von PCSK9 bis zum Abschluss der Phase-III-Studien und zur Zulassung von Evolocumab in den USA betrachten, so sehen wir eine beeindruckend schnelle Entwicklung.»

Reno Barth

Referenzen:

1. Giugliano RP et al.: Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with vs. without diabetes: the IMPROVE-IT trial. Präsentiert im Rahmen der Session «Clinical Trial Update I – Cardiovascular diseases: prevention, outcomes, quality».
2. O'Keefe JH jr et al.: Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (11): 2142–2146.
3. Cannon CP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372 (25): 2387–2397.
4. Giugliano RP et al.: Safety and efficacy of longterm very low achieved LDLc in the IMPROVE IT trial. *European Heart Journal* 2015; 36 (Abstract Supplement): 2 (Abstract 68).
5. Sabatine MS et al.: Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372 (16): 1500–1509.
6. Robinson JG et al.: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372 (16): 1489–1499.
7. Stein EA et al.: Efficacy and safety of evolocumab (AMG 145), a fully human monoclonal antibody to PCSK9, in hyperlipidaemic patients on various background lipid therapies: pooled analysis of 1359 patients in four phase 2 trials. *Eur Heart J* 2014; 35 (33): 2249–2259.
8. Kamani C et al.: Stairs instead of elevators at the workplace decreases PCSK9 levels in a healthy population. *European Heart Journal* (2015) 36 (Abstract Supplement): 12011202 (Abstract 6647).