

## Therapie der Atherosklerose

# Fortschritt mit Rückschlägen

**Statine haben in der Atherosklerosetherapie einen grossen Fortschritt, aber nicht die endgültige Lösung gebracht. Verschiedene weitere Therapieansätze auf dem Gebiet der Lipidsenkung, aber auch bei der Entzündungshemmung versprechen klinischen Zusatznutzen bei den Folgen atherosklerotischer Gefässveränderungen.**

Fotos: HB



Prof. Christian Müller



PD Dr. David Nanchen



Prof. François Mach



Dr. David Carballo



Prof. Ulf Landmesser

### PCSK9-Hemmer: Top

Hemmer der Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) hemmen den Abbau der LDL-Rezeptoren auf den Leberzellen und führen so zu einer sehr potenten Senkung des LDL-Cholesterins. Die Natur selbst habe uns zu diesem Wirkprinzip geführt, das auf der seinerzeitigen Beobachtung beruhe, dass genetische Varianten, die zu einem PCSK9-Defizit führen, einen Schutz vor Koronarerkrankungen verliehen, erklärte Prof. Christian Müller, Leiter Klinische Forschung und stationäre Kardiologie, Universitätsspital Basel. In der FOURIER-Studie konnte dies mit Evolocumab (Repatha®) bei Patienten mit stabiler Koronarerkrankung bestätigt werden (1). Im Vergleich zur Placebogruppe, die ebenfalls eine begleitende Statinbehandlung erhielt, liess sich mit Evolocumab ein wesentlich tieferer LDL-Cholesterin-Spiegel erzielen (0,8 vs. 2,3 mmol/l), und diese Lipidsenkung ging mit keinen signifikanten Nebenwirkungen einher. Auch in der ODYSSEY-Studie mit Patienten nach akutem Koronareignis wurden sehr tiefe LDL-Cholesterin-Werte (Zielbereich 0,65–1,3 mmol/l) mit Alirocumab (Praluent®) angestrebt, was zu einer signifikanten absoluten Risikoreduktion (ARR) von 1,6 Prozent beim primären Endpunkt der schweren kardiovaskulären Ereignisse (MACE) und von 0,6 Prozent bei der Gesamtmortalität führte (2). Auch diese Studie liess keine relevanten Nebenwirkungen der massiven LDL-Cholesterin-Reduktion erkennen. Als Fazit ergibt sich, dass beim LDL-Cholesterin das Motto gilt: «Je tiefer, desto besser.»

### CEPT-Hemmer: Flop

Genetische Varianten beim Cholesterylesterase-Transferprotein (CEPT) führt zu höheren HDL-Cholesterin-Spiegeln, die mit einem geringeren koronaren Risiko assoziiert seien, er-

läuterte PD Dr. David Nanchen, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne, einen weiteren Ansatz zur Therapie der Atherosklerose. Inzwischen wurde eine ganze Reihe von CEPT-Inhibitoren (Torcetrapib, Dalcetrapib, Anacetrapib, Evacetrapib) in klinischen Studien untersucht. Zwar liessen sich Lipidveränderungen in die gewünschte Richtung (HDL-Cholesterin-Anhebung, LDL-Cholesterin-Senkung) erzielen, auf die klinischen Endpunkte hatte dies jedoch keinen relevanten Einfluss. «Biologische Plausibilität oder günstige Auswirkungen auf Surrogatendpunkte sind nicht ausreichend, um neue Medikamente zur kardiovaskulären Prävention in die klinische Praxis umzusetzen», kommentierte Nanchen diese Rückschläge.

### Canakinumab: Offene Fragen

Bei der Entstehung arterieller Plaques spielen Low-density-Lipoproteine eine herausragende Rolle. Eine ganze Reihe weiterer Mechanismen sei jedoch dafür verantwortlich, dass es zur Instabilität und schliesslich zur Ruptur der Plaque mit den klinischen Folgen komme, erklärte Prof. François Mach, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG), Genf. Dazu gehören die Oxidation von LDL, die Anlockung von Makrophagen, die Aktivierung von T-Zellen sowie die Ausschüttung von Proteasen und Zytokinen. Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein (CRP) sind bei stabiler Koronarerkrankung und bei akuten Koronarsyndromen konsistent erhöht. seinerzeit liess sich in der JUPITER-Studie für Rosuvastatin nachweisen, dass es LDL-Cholesterin, hochsensitives CRP (hsCRP) und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die Herz-Kreislauf-Mortalität signifikant senkt.

Ein anderer Ansatzpunkt in der Entzündungshemmung bei Atherosklerose wurde mit dem Interleukin-1beta-(IL-1beta-)

Hemmer Canakinumab (Ilaris®), bis anhin zur Behandlung von autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndromen zugelassen), in der CANTOS-Studie evaluiert (3). Die Studienteilnehmer hatten eine stabile koronare Herzkrankheit nach Myokardinfarkt, wiesen alle eine anhaltende hsCRP-Erhöhung ( $\geq 2$  mg/l) auf, und standen unter einer ausgebauten Therapie mit Statin, ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker, Betablocker und Aspirin. Sie wurden zu subkutanen Injektionen (alle 3 Monate) von Placebo oder Canakinumab in drei Dosierungen randomisiert. Canakinumab (150 mg) bewirkte eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts (MACE) um 15 Prozent (Hazard-Ratio: 0,85, 95%-Konfidenzintervall: 0,74–0,98) sowie eine Reduktion des hsCRP von 39 Prozent. Die LDL-Cholesterin-Spiegel blieben jedoch unbeeinflusst, weshalb der Effekt der Entzündungshemmung zuzuschreiben ist. Eine genauere Analyse der CANTOS-Studie zeigte, dass diejenigen Teilnehmer, die unter Canakinumab eine Reduktion des hsCRP unter 2 mg/l erreichten, eine grössere MACE-Abnahme von sogar 25 Prozent erfuhren (4). Die Autoren kommen zum Schluss, dass das Ausmass der hsCRP-Senkung nach einer einzelnen Canakinumabinjektion diejenigen Patienten identifizieren kann, die von der Behandlung am ehesten profitieren werden, und dass das auch für hsCRP unter Canakinumab gilt: «Je tiefer, desto besser.»

### «Biologische Plausibilität oder günstige Auswirkungen auf Surrogatendpunkte sind nicht ausreichend, um neue Medikamente in die klinische Praxis umzusetzen.»

Die Entzündungshemmung mit dem Interleukin-1beta-Hemmer Canakinumab sei vorerst ein theoretisches Konzept, und es dürfe nicht vergessen werden, dass in der CANTOS-Studie keine Mortalitätssenkung beobachtet worden sei, kommentierte Dr. David Carballo, HUG, Genf, diese Ergebnisse. Zudem traten unter Canakinumab mehr Neutropenien und mehr Todesfälle wegen Infektion oder Sepsis auf. Jedoch wurden weniger Arthritiden, Gichtanfälle und Arthrosen beobachtet, und die Krebsmortalität war signifikant geringer.

Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterin und erhöhtem hsCRP sollen in einem ersten Schritt eine Statinbehandlung hoher Intensität erhalten. Für die weiteren Schritte lasse sich ein individualisierter Algorithmus aufstellen, erklärte Mach. In einem weiteren Schritt sollte ein residuelles Cholesterinrisiko (LDL-Cholesterin  $> 1,8$  mmol/l) durch eine weitere LDL-Modulation angegangen werden. Zusammen mit einem Statin bewirkte Ezetimib (Inegy® oder Generika) in der IMPROVE-IT-Studie bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom eine zusätzliche LDL-Cholesterin-Senkung und Verbesserungen bei den Herz-Kreislauf-Ereignissen (4). Mit Ezetimib wurde eine relative Risikoreduktion (RRR) von 6 Prozent beobachtet. Bei einer PCSK9-Hemmung ist mit einer RRR von 30 Prozent zu rechnen. Parallel dazu sollte ein residuelles Entzündungsrisiko (LDL-Cholesterin  $< 1,8$  mmol/l, hsCRP  $> 2$  mg/l) durch eine über den entzündungshemmenden Effekt der Statine hinausgehende antiinflammatorische

### «Die Entzündungshemmung mit dem Interleukin-1beta-Hemmer Canakinumab ist vorerst ein theoretisches Konzept.»

Therapie gesenkt werden. Mit der IL-1beta-Hemmung liesse sich eine RRR von 27 Prozent erzielen. Den Algorithmus vervollständigen müsste die Senkung eines residuellen thrombotischen Risikos durch Gerinnungshemmung (z.B. Rivaroxaban [Xarelto®] mit einer RRR von 24%), wofür jedoch valide Marker fehlen.

#### siRNA: Anschwellende Zukunftsmusik

Small interfering RNA, abgekürzt siRNA (engl. für kleine eingreifende RNA), seien kurze, einzel- oder doppelsträngige Ribonukleinsäuremoleküle, die zur genetischen Stummschaltung eingesetzt werden könnten, berichtete Prof. Ulf Landmesser, Medizinische Klinik für Kardiologie, Charité, Berlin. siRNA bieten somit einen vielversprechenden Weg, um beispielsweise auch die Synthese von PCSK9 dauerhaft zu blockieren und so die intra- und extrazellulären Funktionen dieses Proteins auszubremsen. Mit Inclisiran steht heute schon eine über verschiedene chemische Schritte abgeänderte RNA zur Verfügung, welche die körpereigenen Abwehrmechanismen gegen fremde RNA ausschaltet und so an ihren intrazellulären Wirkungsort gelangen kann. In der ORION1-Studie wurden 501 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko bei erhöhtem LDL-Cholesterin zu Placebo oder Injektionen von Inclisiran in verschiedenen Dosierungen randomisiert (5). Eine einzelne Inclisiraninjektion führte über einen Zeitraum von 90 Tagen zu einer signifikanten, dauerhaften Senkung von PCSK9 und LDL-Cholesterin. Eine anschliessende zweite Injektion bewirkte eine über sechs Monate anhaltende LDL-Cholesterin-Senkung von durchschnittlich 51 Prozent. Im ORION-Projekt sind nun mehrere Studien mit klinischen Endpunkten geplant oder schon am Laufen, die weiteren Aufschluss über Wirksamkeit und Sicherheit dieses neuartigen Ansatzes in der Atherosklerotherapie bringen werden. ▲

#### Halid Bas

Quellen: Symposium «Advances in anti-atherosclerotic therapies» und Main Session «Treatment of atherosclerosis», gemeinsame Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK) und der Schweizerischen Gesellschaft für Herz- und Thorakale Gefässchirurgie (SGHC), 7. Juni 2018 in Basel.

#### Referenzen:

1. Sabatine MS et al.: for the FOURIER Steering Committee and Investigators: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
2. Schwartz GG et al.: Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014; 168: 682–689.
3. Ridker PM et al.: Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119–1131.
4. Cannon CP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
5. Ray KK et al.: Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376: 1430–1440.