

Stellenwert der PCSK9-Inhibitoren

Aktualisierte Therapie von Fettstoffwechselstörungen

Bei Fettstoffwechselstörungen wird den aktualisierten europäischen Leitlinien (1) gemäss nach wie vor eine Behandlung auf Zielwerte hin je nach individuellem Gesamtrisiko der Patienten empfohlen. Dabei ist die Beeinflussung erhöhter LDL-Cholesterinwerte der Dreh- und Angelpunkt der Interventionen.

Dr. med. Ralph Hausmann

Bei der pharmakologischen Therapie nehmen Statine eine zentrale Bedeutung ein, weil Endpunktstudien konsistent eine zirka 22-prozentige Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse pro 1 mmol/l (39 mg/dl) LDL-C-Senkung gezeigt haben (2). Ausserdem wurde eine Verringerung der kardiovaskulären und Gesamtmortalität nachgewiesen, die für andere Substanzen in diesem Ausmass nicht belegt werden konnte. Demnach stellt die Statintherapie die Massnahme der ersten Wahl dar, wenn die Zielwerte nicht durch eine Veränderung des Lebensstils erreicht werden können.

Die europäischen Leitlinien empfehlen folgendes risikoadaptiertes Vorgehen:

- Bei *sehr hohem* kardiovaskulärem Risiko soll das LDL-C auf $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) oder um > 50 Prozent gesenkt werden. Dies gilt für einen Ausgangswert zwischen 1,8 und 3,5 mmol/l (135 mg/dl).
- Bei *hohem* kardiovaskulärem Risiko sollte das LDL-C $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) betragen oder um 50 Prozent des Ausgangswertes verringert werden.
- Bei Patienten mit *mittlerem oder niedrigerem* Risiko ist als Zielwert für LDL-C $< 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) vorgesehen.

Falls Statine nicht ausreichen, um die LDL-C-Zielwerte zu realisieren, sollte gemäss den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) eine Kombination mit dem Cholesterinabsorptionsinhibitor Ezetimib erfolgen. Grundlage dafür ist die Studie IMPROVE-IT (3). Diese zeigte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom unter einer Kombinationstherapie mit Simvastatin plus Ezetimib gegenüber Simvastatin und Plazebo eine signifikante Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse, jedoch keine Reduktion der sekundären Endpunkte der kardiovaskulären beziehungsweise Gesamtmortalität. Unter Gabe von Ezetimib konnte das LDL-C zudem um etwa 24 Prozent gesenkt werden.

Zu den anderen schon lange verfügbaren medikamentösen Lipidsenkern gehören Gallensäurebinder, Niacin, Fibrate und Omega-3-Fettsäuren. Für diese konnte zwar in Monotherapie eine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte gezeigt werden; sie haben jedoch wegen des eindeutig belegten grösseren Nutzens der Statintherapie nur noch eine untergeordnete Bedeutung.

Problem familiäre Hypercholesterinämie

Ein Problembereich bei der Therapie von Patienten mit Fettstoffwechselstörungen scheint die familiäre Hypercholesterinämie (FH) zu sein, die in den meisten Ländern als wenig diagnostiziert und dementsprechend in der Prävention der koronaren Herzerkrankung (KHK) als kaum oder nur unzureichend behandelt gilt. Die geschätzte Prävalenz der heterozygoten FH liegt in Europa bei 1:500. Mit 33 300 diagnostizierten FH-Patienten gelten die Niederlande laut einer Berechnung als Spitzenreiter bei der exakten Diagnosestellung. Damit sind in diesem Land 71 Prozent der Betroffenen erfasst. Die Schweiz steht in der Schätzung nach den Niederlanden, Norwegen und Island an vierter Stelle mit 15 600 diagnostizierten FH-Patienten, was einem Anteil von 13 Prozent diagnostizierter Personen entspricht. Da die meisten Länder über keine nationalen Register verfügen, liegt die Rate der mit FH diagnostizierten Patienten in den Berechnungen bei unter 1 Prozent (4).

Nach einem Konsensusstatement der European Atherosclerosis Society (EAS) können Personen mit Verdacht auf eine FH anhand folgender Kriterien identifiziert werden:

- Gesamtcholesterin im Plasma ≥ 8 mmol/l (≥ 310 mg/dl) bei Erwachsenen oder erwachsenen Familienmitgliedern, bei Kindern Plasmacholesterin ≥ 6 mmol/l (≥ 230 mg/dl)
- frühzeitige KHK beim Patienten selbst oder einem Familienmitglied
- Xanthoma tendinosum beim Patienten oder bei Familienmitgliedern
- frühzeitiger plötzlicher Herztod bei einem Familienmitglied.

Eine frühzeitige KHK ist definiert als Erkrankung vor dem 55. Lebensjahr bei Männern beziehungsweise vor dem 60. Lebensjahr für Frauen bei Verwandten ersten Grades. Bei

Verwandten zweiten Grades liegen die korrespondierenden Zahlen bei 50 und 55 Jahren.

Laut den EAS-Experten sollte in Fällen einer wahrscheinlichen oder bereits bestätigten FH ein Screening auf LDL-C bei den Familienmitgliedern vorgenommen und der Patient selbst zum Gentest überwiesen werden. Sekundäre Ursachen für eine Dyslipidämie müssen durch die Bestimmung der Leberenzyme, der Nierenfunktion und Schilddrüsenhormone ausgeschlossen werden (4).

Stellenwert der PCSK9-Inhibition

Wenn bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit persistierend hohen LDL-C-Werten die Therapie mit Statinen allein nicht zum gewünschten Erfolg führt, steht der neue Therapieansatz der PCSK9-Inhibition zur Verfügung. Die aktuellen europäischen Leitlinien empfehlen die Therapie mit den Antikörpern für Patienten, die trotz einer maximal tolerierten Statin- und Ezetimibdosierung weiterhin stark erhöhte LDL-C-Spiegel aufweisen (5). Zugelassen sind die spezifischen PCSK9-Inhibitoren Alirocumab (Praluent) und Evolocumab (Repatha) für die Behandlung Erwachsener mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote FH und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie sowie für Patienten mit Statinintoleranz.

Wirkmechanismus

Das erst 2003 entdeckte PCSK9 (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) wird vor allem in der Leber synthetisiert

und in den Blutkreislauf ausgeschüttet. Hohe PCSK9-Konzentrationen führen zu einem Abbau des LDL-Rezeptors und steigern damit die LDL-C-Werte im Serum. Anti-PCSK9-Antikörper binden das zirkulierende PCSK9. Damit erhöht sich die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche der Leberzellen, wodurch mehr LDL-C gebunden wird. Wenn bei Personen durch Mutationen erniedrigte PCSK9-Konzentrationen vorliegen, weisen sie ein geringeres kardiovaskuläres Risiko auf.

Dass das Prinzip in der Praxis funktioniert, zeigte eine Analyse (6) der bisher veröffentlichten Phase-III-Daten mit Alirocumab und Evolocumab. Insgesamt wurden 21 Studien mit über 10 000 Patienten mit Hypercholesterinämie einbezogen. In den meisten Studien wurden die PCSK9-Inhibitoren zusammen mit Statinen geprüft. Alle konnten eine Abnahme des LDL-C durch die zusätzliche Gabe der Antikörper nachweisen. Bis zu 87 Prozent der mit Alirocumab und bis zu 98 Prozent der mit Evolocumab behandelten Studienteilnehmer erreichten die LDL-C-Zielwerte. Direkte Vergleichsstudien zu Alirocumab und Evolocumab existieren nicht.

Deutlich weniger Apheresesitzungen

Der Mechanismus der PCSK9-Inhibition konnte seine Effektivität auch gegenüber der Lipoproteinapherese (LA) nachweisen. In der plazebokontrollierten 18-wöchigen Studie ODYSSEY ESCAPE (7) war es unter der Therapie mit dem PCSK9-Inhibitor Alirocumab möglich, die Lipoproteinapherese bei 63,4 Prozent der Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ganz abzusetzen und bei 92,7 Prozent mindestens auf die Hälfte der Sitzungen zu reduzieren. Alle 62 Studienteilnehmer hatten zuvor regelmäßige wöchentliche oder zweiwöchentliche Apheresebehandlungen erhalten.

Die Lipoproteinapherese entfernt Apoprotein-B-100-haltige Lipoproteine aus dem Blut und gilt allgemein als letzte Massnahme für Patienten mit progressiver kardiovaskulärer Erkrankung und persistierender LDL-C-Erhöhung. Eine Apherese kann im Langzeitverlauf die LDL-C-Konzentrationen um zirka 30 Prozent senken.

Nachteile dieser Methode sind die hohen Kosten und die Notwendigkeit, für die Apheresesitzungen spezielle Zentren aufsuchen zu müssen. Auch wenn die Methode umständlich erscheint, ist die LA effektiv, sicher und wird von den Patienten gut toleriert. Dies zeigte eine retrospektive, monozentrische Studie (8) anhand von über 36 000 LA-Behandlungen bei 118 Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie oder isolierter Lp(a)-Hyperlipoproteinämie.

Im Langzeitergebnis konnte das LDL-C im Mittel um 32,1 Prozent gesenkt werden. Bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Hyperlipoproteinämie betrug die mittlere Reduktion 52,8 Prozent.

Tabelle:

Bei welchen Hochrisikopatienten eine Therapie mit PCSK9-Inhibitoren erwogen werden sollte (11)

Patienten mit KHK (atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung) oder Diabetes mellitus mit Zielorganschäden wie Proteinurie oder mit einem schweren Risikofaktor wie Rauchen, ausgeprägter Hypercholesterinämie oder Hypertonie:

- **Vorbehandlung:** maximal tolerierte Statintherapie (vorzugsweise Atorvastatin oder Rosuvastatin) plus Ezetimib
- **Kriterien für eine mögliche PCSK9-Inhibition:** LDL-C > 3,6 mmol/l (140 mg/dl), schnelle KHK-Progression und LDL-C > 2,6 mmol/l oder > 100 mg/dl.

Patienten mit schwerer FH ohne KHK oder heterozygoter FH:

- **Vorbehandlung:** maximal tolerierte Statintherapie (vorzugsweise Atorvastatin oder Rosuvastatin) plus Ezetimib
- **Kriterien für eine mögliche PCSK9-Inhibition:** LDL-C > 5,0 mmol/l oder 200 mg/dl, ≥ 1 zusätzlicher Risikofaktor wie Diabetes mellitus, Lipoprotein(a) > 50 mg/dl, deutliche Hypertonie, frühzeitige familiäre KHK (< 55 Jahre bei Männern und < 60 Jahre bei Frauen).

Patienten mit homozygoter FH:

- **Vorbehandlung:** maximale lipidsenkende Therapie, auch Lipidapherese
- **Kriterien für eine mögliche PCSK9-Inhibition:** alle Patienten ausser jenen mit einer negativ-negativen LDLR-Mutation (kein Ansprechen auf eine PCSK9-Inhibition).

Statinintolerante Patienten:

- Vorbehandlung: Ezetimib
- Kriterien für eine mögliche PCSK9-Inhibition: alle oben aufgeführten.

Nach Beginn der LA fiel die durchschnittliche jährliche Rate schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bei allen Patienten um 79,7 Prozent. Bei schwerer Hypercholesterinämie betrug die Rate 73,7 Prozent und bei isolierter Lp(a)-Erhöhung 90,4 Prozent. Die Anzahl der kardiovaskulären Ereignisse während eines Zeitraums von sechs Jahren fiel um 80 Prozent.

Endpunktstudien fehlen noch

Die neuen Substanzen müssen ihre Bewährungsprobe hinsichtlich des kardiovaskulären Nutzens noch bestehen. Deshalb werden jetzt die Resultate grosser randomisierter Studien mit PCSK9-Inhibitoren in Kombination mit Statinen zu kardiovaskulären Ereignissen als primärem Endpunkt dringend erwartet. Diese derzeit laufenden Studien sollen nachweisen, in welchem Ausmass diese Substanzen langfristig kardiovaskuläre Endpunkte positiv beeinflussen können.

Erste Hinweise auf einen derartigen Nutzen zeigte die Studie ODYSSEY LONG TERM (9) mit Alirocumab zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statindosis. In einer Post-hoc-Analyse lag die Rate schwerer kardiovaskulärer Ereignisse wie Tod durch KHK, Herzinfarkt, ischämischen Schlaganfall oder instabile Angina pectoris mit 1,7 Prozent niedriger als in der Placebogruppe (3,3%). Diese Ergebnisse erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.

Diese Daten sind lediglich als Hinweise auf einen positiven Effekt zu verstehen, die kurze Beobachtungsdauer von 78 Wochen lässt noch keine endgültigen Schlüsse zu. Auch für den anderen zugelassenen PCSK9-Inhibitor Evolocumab wurden ähnliche Resultate erzielt. In den Studien OSLER-1 und -2 (10) konnte im Vergleich zur Standardtherapie die

Rate kardiovaskulärer Ereignisse nach zirka 1 Jahr von 2,18 Prozent in der Gruppe mit der Standardtherapie auf 0,95 Prozent in der Evolocumabgruppe gesenkt werden. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant.

Empfehlungen der Fachgesellschaften

Zurzeit empfehlen die europäischen Fachgesellschaften in einem Konsensusstatement (11) die Therapie mit PCSK9-Inhibitoren für Patienten mit einem sehr hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und unzureichend kontrollierten LDL-C-Werten. Demnach sollte eine derartige Behandlung bei atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung und Patienten mit progressiver KHK sowie Diabetes mellitus mit Zielorganschäden oder einem schweren kardiovaskulären Risiko erwogen werden. Ausserdem kommen Patienten mit schwerer FH ohne KHK mit deutlich erhöhten LDL-C-Werten trotz maximal ausgereizter Statin/Ezetimib-Therapie oder Statintoleranz für eine PCSK9-Inhibition in Betracht.

Wie die Konsensusautoren betonen, sind bei der Therapie mit PCSK9-Inhibitoren noch viele Fragen offen. Dazu gehört neben dem Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte der Einfluss der Antikörper auf die Rückbildung beziehungsweise Progression atherosklerotischer Plaques und deren Stabilität. Des Weiteren sind die langfristige Sicherheit, der Einfluss der Therapie auf Patienten mit Komorbiditäten wie schwerer chronischer Nierenerkrankung sowie die Kosten-Nutzen-Effektivität bei verschiedenen Graden des kardiovaskulären Risikos noch nicht geklärt. **X**

Literatur:

1. Piepoli MF et al.: European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
2. Baigent C et al.: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
3. Cannon CP et al.: Ezetimib added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
4. Nordestgaard BG et al.: Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–3490.
5. Catapano AL et al.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; doi 10.1093/eurheartj/ehw272.
6. Gouni-Berthold I et al.: Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 1412–1443.
7. Moriarty PM et al.: Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the DYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 3588–3595.
8. Heigl E et al.: Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinaemia: Findings gathered from more than 36 000 treatments at one center in Germany. *Atheroscler Suppl.* 2015; 18: 154–162.
9. Robinson JG et al.: Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–1499.
10. Sabatine MS et al.: Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.
11. Landmesser U et al.: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2016; 0; 1–11.

Merksätze

- ✓ Aktualisierte europäische Leitlinien empfehlen bei einer LDL-Hypercholesterinämie weiterhin eine Behandlung auf Zielwerte hin je nach individuellem Gesamtrisiko der Patienten.
- ✓ Die medikamentöse Senkung erhöhter LDL-Cholesterin-Werte gehört zu den wichtigsten Therapiezielen.
- ✓ Dabei ist die Behandlung mit Statinen die Intervention der ersten Wahl.
- ✓ Wenn eine Statintherapie nicht ausreicht, um die LDL-C-Zielwerte zu erreichen, sollte eine Kombination mit dem Cholesterinabsorptionsinhibitor Ezetimib erwogen werden.
- ✓ Ein Problem bei der Therapie von Fettstoffwechselstörungen stellt die familiäre Hypercholesterinämie (FH) dar, die als unterdiagnostiziert und deswegen als kaum behandelt gilt.
- ✓ Wenn bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten die Therapie mit Statinen allein nicht zum gewünschten Effekt führt, steht der neue Therapieansatz der PCSK9-Inhibition zur Verfügung.
- ✓ Für PCSK9-Inhibitoren in Kombination mit Statinen wurde eine effektive LDL-C-Senkung nachgewiesen. Die Resultate kardiovaskulärer Endpunktstudien mit den Antikörpern stehen allerdings noch aus.
- ✓ Europäische Fachgesellschaften empfehlen die Therapie mit PCSK9-Inhibitoren für die meisten Hochrisikopatienten.