

Neue Dimension in der lipidsenkenden Therapie

Der PCSK9-Inhibitor Alirocumab überzeugt bei Hochrisikopatienten



Mit den Studien ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY FH I and FH II und ODYSSEY LONG TERM wurden am ESC Congress 2014 in Barcelona vier Phase-III-Studien mit neuen vielversprechenden Daten vorgestellt. Der PCSK9-Inhibitor Alirocumab additiv zu einem Statin in zweiwöchigem Abstand injiziert, ergab in allen vier Studien eine signifikante und nachhaltige Senkung des LDL-Cholesterins, wie in einer Hot Line Session gezeigt wurde.

In der ODYSSEY-COMBO-II-Studie wurden Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, die trotz maximal verträglicher Statindosis ihre LDL-Ziele nicht erreichten, mit Alirocumab additiv zum Statin behandelt. In der Tat erreichten ungefähr 60% der Patienten nach einem akuten Koronareignis das Ziel von 1.8 mmol/l unter alleiniger Statintherapie nicht, wie **Prof. Dr. med. Christopher Cannon**, Boston, feststellte.



In ODYSSEY COMBO II wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert zu Alirocumab 75 mg (n=479) oder einer Kontrolle mit Ezetimibe 10 mg pro Tag (n=241). Bei LDL-Cholesterinwerten über 1.8 mmol/l in der 8. Woche wurde die Dosis auf 150mg erhöht. Die Resultate zeigten nach 24 Wochen Behandlung, dass LDL-Cholesterin in der Alirocumab-Gruppe um 50.6% und in der Ezetimibe-Gruppe um 20.7% gesenkt wurde ($p < 0.0001$). Auch nach einem Jahr waren die LDL-Werte weiterhin im selben Masse erniedrigt (Senkung um 50%). Zudem erreichten nach 24 Wochen 77% der Alirocumab-Patienten den LDL-Cholesterin-Zielwert von < 1.8 mmol/l im Vergleich zu 45% der Patienten unter Ezetimibe. Bei rund 80% kam man mit der initialen Dosis von 75 mg aus.

In der ODYSSEY-LONG-TERM Studie wurden Patienten mit familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie (HeFH) oder hohem kardiovaskulärem Risiko auf langfristige Sicherheit von Alirocumab untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Alirocumab 150 mg alle zwei Wochen (n=1553) oder mit Placebo (n=788) behandelt. Die Resultate nach 24 Wochen Behandlungszeit ergaben eine LDL-Cholesterin-Senkung von 61% bei den zu Alirocumab randomisierten Patienten gegenüber einer Zunahme von 0.8% in der Placebo-Gruppe ($p < 0.0001$), wie Frau **Prof. Dr. med. Jennifer Robinson**, Iowa, die die Studie präsentierte, festhielt.



Insgesamt erreichten 79% der Patienten unter Alirocumab einen LDL-Cholesterinwert unter 1.8 mmol/l im Vergleich zu 8% der Patienten, die Placebo einnahmen. Das selbst administrierte Alirocumab zeigte eine gute Adhärenz und gute Verträglichkeit. Unerwünschte Wirkungen traten unter Alirocumab nicht häufiger als unter Placebo während der 52-wöchigen Behandlungszeit auf.

Prof. Robinson zeigte auch erstmals Daten zur Wirkung auf klinische Ereignisse aus einer Post-Hoc-Analyse der ODYSSEY-Long-Term-Studie. Unter Alirocumab wurde das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall und Hospitalisierung) gegenüber Placebo um 54% gesenkt (1.4 vs. 3.0 % absolutes Risiko). Die Referentin betonte, dass diese retrospektiv erhobenen Daten nur einen ersten Hinweis auf einen möglichen prognostischen Nutzen ergeben und dass dieser Nutzen in prospektiven, klinischen Studien bestätigt werden müsse. Eine entsprechende grosse Outcome-Studie mit ca. 18000 Patienten läuft derzeit.



ODYSSEY FH I und FH II prüften die Wirksamkeit von Alirocumab bei Patienten mit HeFH, deren LDL-Cholesterin-Werte durch Statin- oder andere lipidsenkende Therapie inadäquat kontrolliert war. „In der wahren Welt erreichen etwa 80% der Patienten mit HeFH den LDL-Cholesterin-Zielwert von 2.5 mmol/l nicht“, stellte **Prof. Dr. med. Michel Farnier**, Dijon, fest. Er fügte hinzu, dass die HeFH eine der häufigsten genetischen Erkrankungen darstellt mit ungefähr einem Betroffenen pro 230 Personen.

In ODYSSEY FHI und FHII wurden HeFH-Patienten unter maximal tolerierter Statintherapie und anderen lipidsenkenden Behandlungen im Verhältnis 2:1 zu Alirocumab 75 mg oder Placebo randomisiert. In FHI wurde LDL-Cholesterin nach Woche 24 in der Alirocumab-Gruppe um 48.8% gesenkt, während es in der Placebo-Gruppe um 9.1% anstieg. In FHII wurde LDL-Cholesterin nach Woche 24 um 48.7% in der Alirocumab-Gruppe gesenkt und um 2.8% in der Placebo-Gruppe ($p < 0.0001$). Mehr als 70% der Alirocumab-Patienten erreichten in FHI einen LDL-Cholesterin-Zielwert unter 2.6 mmol/l, in FHII war dies mehr als 80%. „Wir haben bislang nie einen derartigen Prozentsatz von Patienten, die den LDL-Cholesterin-Zielwert erreichen, gesehen“, bemerkte Prof. Farnier.

▼ **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**

Quelle: Hot Line Session „Coronary Artery Disease and Lipids“ vom 31.8.2014 am ESC Congress 2014 in Barcelona