



ESC-Kongress 2015: PCSK9-Inhibitoren

LDL-Cholesterin-Senkung – Können wir die Möglichkeiten neu definieren?

Die Behandlung erhöhter LDL-Cholesterinwerte ist in schneller Entwicklung. Deshalb muss die Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie neu beurteilt werden. In einem Symposium von Sanofi & Regeneron am ESC-Kongress 2015 wurden die Zielwert-gerichtete Behandlung mit tieferen LDL-Cholesterinwerten und die neuen Therapien von international bekannten Experten diskutiert.

Kardiovaskuläre Krankheiten dominieren die globale Sterblichkeit nach wie vor. Im Jahre 2030 werden pro Jahr beinahe 23.3 Mio. Personen weltweit an kardiovaskulären Erkrankungen versterben, hauptsächlich an koronarer Herzkrankheit und Schlaganfall, stellte der Chairman des Symposiums, Prof. Dr. med. John Kastelein, Amsterdam, einleitend fest, dabei sind erhöhte LDL-Cholesterinwerte von zentraler Bedeutung. Trotz Behandlung mit Statinen weisen aber viele Hochrisiko-Patienten deutlich erhöhte LDL-C-Werte auf. Insbesondere erreichen nur etwa 20% der Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie den geforderten Zielwert unter 2.5 mmol/l. Dazu kommt, dass Patienten, die Statine schlecht vertragen Mühe haben, die Zielwerte zu erreichen. Eine ganze Reihe von Studien mit neuen lipidsenkenden Therapien ist im Gange.



Prof. Dr. med.
J.J.P. Kastelein

Der Referent nennt die ODYSSEY-Studien mit dem PCSK9-Inhibitor Alirocumab, die Studien FOURIER mit Evolocumab, SPIRE-1 und SPIRE-2 mit Bococizumab, REVEAL und ACCELERATE mit den CETP-Inhibitoren Anacetrapib und Evacetrapib. ODYSSEY wird im Dezember 2017, FOURIER im Februar 2018, SPIRE-1 und -2 im Juni bzw. März 2018, REVEAL im Januar 2017 und ACCELERATE im Juli 2016 abgeschlossen sein.

Behandlung auf Zielwert: Konzept oder Realität?

Der Co-Chairman, Prof. Dr. med. Kausik K. Ray, London, verglich zunächst die Guidelines der AHA/ACC, die je nach Risiko moderate bis hoch-intensive Statintherapie empfehlen, mit den Guidelines von ESC/EAS, die eine zielgerichtete Therapie, je nach Risiko, empfehlen.

Seine Schlussfolgerungen waren, dass eine auf Zielwerten basierende Therapie sowohl für das einzelne Individuum als auch für die Population möglich ist. Für das sehr hohe Risiko nach ESC/EAS-Guidelines hängt der Zielwert gegenüber Prozent-Reduktion davon ab, welche der beiden Angaben grösser ist und ob der Patient die Dosis tolerieren kann. Für den einzelnen Patienten müssen wir auf absolutem Risiko basierende lipidmodifizierende Therapie und LDL-C-Wert integrieren und die absolute Risikoreduktion durch die neuen Behandlungsmethoden bestimmen.



Prof. Dr. med.
Kausik K. Ray

Das Erreichen neuer Dimensionen von tiefen LDL-Cholesterinwerten: Wo ist die Grenze?

Prof. John Kastelein präsentierte zunächst die Daten verschiedener Sekundärpräventionsstudien, die eine Proportionalität zwischen LDL-Cholesterinsenkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion zeigten. Er erinnerte dabei an die Daten der JUPITER-Studie, einer Primärpräventionsstudie, die eine 50%-Senkung von LDL-Cholesterin bei bereits relativ tiefen Werten vor der Therapie und eine Senkung von CRP zeigte. Die kürzlich publizierten IMPROVE-IT-Studie ist die erste Studie, die einen zusätzlichen Nutzen durch Zugabe eines Non-Statin-Medikaments zur Statintherapie gezeigt hat. Zudem ergab sich aus IMPROVE-IT,

dass noch tieferes LDL-Cholesterin noch besser ist (1.4 mmol/l vs. 1.8 mmol/l). Zudem wurde die Sicherheit von Ezetimibe an über 18'000 Patienten bestätigt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Simvastatin allein und Simvastatin plus Ezetimibe für Ereignisse bezüglich Myopathie, Krebs oder Gallenblase festgestellt. IMPROVE-IT hat die Hypothese, dass die Senkung von LDL-Cholesterin kardiovaskulären Ereignissen vorbeugt erneut bekräftigt. Der Referent widmete sich anschliessend dem ODYSSEY-Programm mit dem PCSK9-Inhibitor Alirocumab. Er präsentierte insbesondere Daten der ODYSSEY-COMBO-II-Studie

und der ODYSSEY-LONG-TERM-Studie. ODYSSEY COMBO II verglich Alirocumab 75 mg Q2W SC (mit der Möglichkeit der Aufdosierung auf 150 mg) mit Placebo Q2W SC plus Ezetimibe 10 mg/Tag PO während mindestens 52 Wochen. Die Einschlusskriterien waren Hochrisiko-Patienten unter maximal tolerierter Statintherapie mit LDL-Cholesterin ≥ 1.81 mmol/l (bei kardiovaskulärer Erkrankung) oder ≥ 2.59 mmol/l (ohne kardiovaskuläre Erkrankung). Nach Woche 24 wurde eine mittlere LDL-C-Senkung gegenüber Baseline von $50.6 \pm 1.4\%$ für Alirocumab vs. $20.7 \pm 1.9\%$ für Ezetimibe (Differenz $29.8 \pm 2.3\%$; $P < 0.0001$) festgestellt; der mittlere LDL-C-Wert unter Alirocumab nach Woche 24 betrug 1.3 ± 0.04 mmol/L und 2.1 ± 0.05 mmol/L unter Ezetimibe. Diese Werte blieben bis zur Woche 52 erhalten, wobei keine zusätzlichen unerwünschten Ereignisse auftraten.

In der ODYSSEY-LONG-TERM-Studie wurde Alirocumab 150 mg Q2W SC zusätzlich zu maximal tolerierter Statintherapie mit Placebo Q2W SC während einer Behandlungsdauer von 78 Wochen verglichen. Die präspezifizierte Analyse der Wirksamkeit erfolgte nach 52 Wochen, die Sicherheitsanalyse nach 78 Wochen. Die LDL-C-Senkung betrug nach 52 Wochen 4.4% unter Placebo vs. 56.8% unter Alirocumab (Differenz -61.3%), nach 78 Wochen 3.6% vs. 52.4% (Differenz 56%). In der Alirocumab-Gruppe gab es eine höhere Rate an Reaktionen an der Injektionsstelle (5.9% vs 4.2%), betreffend

Myalgie (5.4% vs. 2.9%), an neurokognitiven Ereignissen (1.2 vs. 0.5%) und ophthalmologischen Ereignissen (2.9% vs. 1.9%). Von Interesse sind unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die 2 konsekutive LDL-C-Werte unter 0.6 mmol/l hatten: Während bei der Gesamtpopulation in 81.0% unerwünschte Ereignisse festgestellt wurden, traf dies in der Placebogruppe bei 82.5% zu, bei Patienten mit 2 konsekutiven Werten <0.6mmol/l waren 75.7% betroffen. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 18.7% in der Alirocumab-Gruppe, 19.5% in der Placebogruppe und 17.0% in der Gruppe mit 2 konsekutiv tiefen LDL-C-Werten gesehen, Todesfälle bei 0.5% vs. 1.3% vs. 0.7% und Ereignisse, die zum Studienabbruch führten in 7.2% vs. 5.8% vs. 4.5%.

In einer Post-hoc-Analyse war die Rate an schweren kardiovaskulären Ereignissen (Tod infolge koronarer Herzkrankheit, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall oder instabile Angina pectoris, die eine Hospitalisierung erforderte) niedriger unter Alirocumab als unter Placebo (1.7% vs. 3.3%; Hazard Ratio 0.52; 95% CI, 0.31 bis 0.90; nominal P=0.02).

Können künftige Therapien neu definieren, was für Patienten möglich ist?

Patienten, die eine zusätzliche LDL-C-Senkung benötigen, die bislang nicht (immer) möglich war, sind Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (79% der Patienten mit heterozygoter FH sind nicht auf dem Zielwert 2.5 mmol/l), Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (20% mit KHK sind nicht auf Zielwert 2.5 mmol/l und 59% mit sehr hohem Risiko nicht unter 1.8mmol/l) und Statin-intolerante Patienten (10-15% auf hoher Statindosis weisen eine Intoleranz auf, beinahe alle Patienten, die eine hohe Statindosis benötigen, erreichen den Zielwert nicht), so **Prof. Dr. med. Robert H. Eckel**, Denver. Der Referent zeigte Daten aus der RUTHERFORD-Studie mit Evolocumab (Amgen) bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die mit 140 mg Evolocumab alle 2 Wochen oder 420 mg monatlich behandelt wurden. Die beiden Therapieschemata ergaben gleiche LDL-C-Senkungen (60%) im Vergleich zu Placebo. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis (9% vs. 5% und muskelbezogene Ereignisse (5% vs. 1%). Die Gesamtheit unerwünschter Nebenwirkungen betrug 56.4% unter Evolocumab vs. 48.6 % unter Evolocumab.

Der Referent verwies nochmals auf die Daten der ODYSSEY-LONG-TERM-Studie und der COMBO-II-Studie mit Alirocumab und präsentierte anschliessend die Daten von OSLER-1 und -2 mit Evolocumab, zwei Open-label-Studien mit Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Dabei erhielten 4465 Patienten, die eine von zwölf Phase-2- oder Phase-3-Studien vollendet hatten, randomisiert entweder 140 mg Evolocumab alle 2 Wochen oder 420 mg monatlich zusätzlich zur Standardtherapie oder Standardtherapie allein. Primärer Endpunkt war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, sekundärer Endpunkt die prozentuale Änderung von LDL-Cholesterin. Evolocumab reduzierte LDL-Cholesterin um 61% gegenüber der Standardtherapie von 3.1 mmol/l auf 1.24 mmol/l. Die meisten unerwünschten Nebenwirkungen kamen mit gleicher Frequenz in beiden Therapiegruppen vor, obschon neurokognitive Ereignisse in der Evolocumab-Gruppe häufiger rapportiert wurden. Das Risiko für unerwünschte Wirkungen, inklusive neurokognitive Ereignisse, variierte nicht signifikant in Abhängigkeit des erreichten LDL-Cholesterinwerts. Die Rate an kardiovaskulären Ereignissen nach einem Jahr wurde von 2.18% in der



Die Referenten und Prof. CP Cannon bei der Diskussionsrunde

Standardtherapiegruppe auf 0.95% in der Evolocumabgruppe gesenkt (Hazard Ratio 0.47; 95% CI 0.28-0.78; p=0.003).

Ein wichtiges Indikationsgebiet für die neuen Lipidsenker ist die Statinintoleranz. In der Studie ODYSSEY ALTERNATIVE wurden Patienten mit mittlerem bis hohem kardiovaskulärem Risiko, die auf mindestens zwei verschiedene Statine intolerant waren, vierzehntäglich mit Alirocumab 150 mg bzw. mit Ezetimibe 10 mg/d + Placebo bzw. mit Atorvastatin 20 mg randomisiert behandelt. Die ITT-Population zeigte eine 45.0%-Reduktion von LDL-Cholesterin vs. 14.6%-Reduktion mit Ezetimibe. Die muskelbezogenen unerwünschten Nebenwirkungen waren unter Alirocumab signifikant geringer als unter Atorvastatin (HR 0.61; p=0.042), aber auch geringer als unter Ezetimibe. Die Gesamtheit unerwünschter Nebenwirkungen betrug 82.5% unter Alirocumab, 80.6% unter Ezetimibe und 85.7% unter Atorvastatin. Muskelbezogene Nebenwirkungen wurden bei 32.5% unter Alirocumab, 41.1% unter Ezetimibe und 46.0% unter Atorvastatin gesehen.

Daneben zeigte der Referent auch Resultate mit dem PCSK9-Inhibitor Bococizumab (Pfizer). Verglichen mit Placebo senkte Bococizumab 150 mg vierzehntäglich LDL-Cholesterin nach 12 Wochen um 54.2%. Unerwünschte Ereignisse waren in der Placebo- und der Bococizumab-Gruppe nicht unterschiedlich. Wenige Patienten brachen die Studie wegen Nebenwirkungen ab (7.2%).

Kann LDL-Cholesterin zu tief sein? Der Referent wies auf die heterozygote familiäre Hypobetalipoproteinämie hin, die keine neurologischen oder ophthalmologischen Sequelae, keine Malabsorption zur Folge hat, aber mit hepatischer Steatose, AST/ALT-Erhöhungen und Insulinresistenz einhergehen kann.

Die Schlussfolgerungen des Referenten, die für das gesamte Symposium gelten, waren:

- ▶ PCSK9-Inhibitoren senken LDL-Cholesterin um 35–70% on Top einer Statintherapie
- ▶ Sie sind angezeigt, wenn eine zusätzliche LDL-Senkung notwendig ist
 - bei Hypercholesterinämie
 - bei Hochrisikopatienten
 - bei Statinintoleranz
- ▶ Phase-2- und -3-Studien haben eine gute Verträglichkeit ohne klare medikamentbezogene Toxizität gezeigt.

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

Quelle: Satellitensymposium Sanofi & Regeneron „LDL-C Management“, ESC-Kongress 2015, London