

PCSK9-Inhibition für eine hochspezifische LDL-Cholesterin-Senkung

Neue Ära im Management der Hypercholesterinämie

Patienten mit einem hohen kardiovaskulären (CV) Risiko, bei welchen trotz intensiver Statintherapie das LDL-Cholesterin (LDL-C) nicht ausreichend gesenkt werden kann, profitieren von PCSK9-Inhibitoren wie Alirocumab (Praluent®), welches zusammen mit Statinen (und evtl. Ezetimib) zu einer zusätzlichen Senkung des LDL-C um über 50% führt. Der Einfluss von PCSK9-Inhibitoren auf die Plaquebildung und das kardiovaskuläre Outcome wurde anlässlich des Cardiology Update 2017 an einem Satelliten-symposium der Firma sanofi-aventis in Davos dargestellt.



Prof. S. Windecker

Kardiovaskuläre Krankheiten sind noch immer die häufigste Todesursache, wobei ein erhöhter LDL-Cholesterin-Spiegel als einer der wichtigsten Risikofaktoren gilt, stellte Chairman **Prof. Dr. med. Stephan Windecker** von der Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital, Bern fest. Durch die Senkung des LDL-C kann die Inzidenz koronarer Herzkrankheiten und anderer vaskulärer Erkrankungen deutlich reduziert werden. Mit der Senkung des LDL-C um 1 mmol/L mittels Statinen kann eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 22% resp. 20% erreicht werden (1).

PCSK9-Hemmer: hochspezifische LDL-C-Reduktion

Seit einem Jahr stehen in der Schweiz zwei hochaffine Inhibitoren zur Verfügung, die gezielt PCSK9 blockieren, was zu einer Erhöhung der Anzahl von LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten und damit zu einer erhöhten Eliminierung von LDL-C führt. Mit zusätzlich zu Statinen verabreichtem Alirocumab konnte bei über 80% der Patienten mit sehr hohem CV-Risiko eine Senkung auf den LDL-C-Zielwert von <1.8 mmol/L erreicht werden. Die Posthoc-Analyse zeigte eine Abnahme schwerwiegender CV Ereignisse gegenüber Placebo (2), während das Sicherheitsprofil mit Placebo vergleichbar war (3).

PCSK9 mit positiven Auswirkungen auf das koronare Plaque-Volumen

Das Volumen der koronaren Plaques bei Therapiebeginn sowie dessen Veränderung sind zwei unabhängige Prädiktoren für schwere CV-Ereignisse. «Der Goldstandard für die Bestimmung der Progression resp. Regression von koronaren Plaques über die Zeit sind serielle intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen (IVUS)» erläuterte **Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Lorenz Räber** von der Universitätsklinik Bern.



Prof. L. Räber

Eine wichtige Grösse ist dabei die Änderung des relativen Atheromvolumens im Verhältnis zur Grösse der Koronarie (Percent Atheroma Volume, PAV). Zwischen dem erreichten LDL-C-Wert und der gezeigten Plaque-Regression bzw. -Progression besteht eine enge Beziehung. Bei einer intensiven Statintherapie konnte eine Progression der koronaren Plaques aufgehalten resp. eine Regression des PAV erreicht werden, wie IVUS-Studien zeigten. Eine effektive Regression trat bei LDL-Werten unter 1.8 mmol/L ein.

Die «GLAGOV-Studie» konnte mit dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab zusätzlich zur Statintherapie mit einer PAV-Änderung von

-0.95% eine deutlichen Plaque-Reduktion nachweisen (vs + 0.05% bei Statin Monotherapie). Eine Regression wiesen 67% der Patienten unter Statin plus Evolocumab vs. 47% unter Statin-Monotherapie auf.

Die Wirkung von PCSK9-Inhibitoren auf die Plaque-Belastung, deren Zusammensetzung und die Inflammation ist jedoch noch nicht bekannt und Untersuchungen bei Patienten mit dem höchsten Risiko (akutes Koronarsyndrom) fehlen noch. Die Imaging-Studie PACMAN AMI mit Praluent®, die sich mit dem Volumen und der Zusammensetzung der Plaques bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt befasst, soll Antworten auf diese Fragen geben.

PCSK9-Inhibition mit erwartetem positivem Einfluss auf das kardiovaskuläre Outcome

Prof. Dr. med. Christian Müller, Kardiologie, Universitätsspital Basel, stellte den Status quo für die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab zusammen:

- ▶ Indikation: familiäre Hypercholesterinämie oder KHK/PAVK/Schlaganfall
- ▶ Zusätzlich zu hochdosierten Statinen plus Ezetimibe ein stabile LDL-C-Senkung in der Grössenordnung von 50–75%
- ▶ Post-hoc-Analysen ergeben eine Senkung des Risikos für Mortalität und Myokardinfarkt
- ▶ Bislang keine Hinweise auf eine Verschlechterung in der Neurokognition

Mit deutlich erkennbarer Vorfriede wies Prof. Müller auf eine Pressemitteilung der Firma Amgen (2.2.2017) hin, derzufolge der primäre und der sekundäre Endpunkt (Reduktion der CV Mortalität, des Risikos für nicht tödlichen Myokardinfarkt, nicht tödlichen Schlaganfall und Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund einer stabilen Angina pectoris oder einer koronaren Revaskularisierung) der Outcome-Studie mit Evolocumab erreicht werden konnten. Die «EBBINGHAUS»-Subgruppen-Analyse der kognitiven Fähigkeiten liess keinen Unterschied zu Placebo erkennen.

Für die ODYSSEY-OUTCOME-Studie mit Alirocumab wird wegen der 2-jährigen Mindestbeobachtungszeit (vs. 1 Jahr) die Veröffentlichung der Resultate im Frühling 2018 erfolgen. «Da die beiden verfügbaren PCSK9-Hemmer sehr ähnlich sind, gehe ich davon aus, dass die Outcome-Daten für Alirocumab gleichermassen positiv ausfallen werden», ergänzte Prof. Müller hierzu.

Patienten, die einen PCSK9-Inhibitor benötigen

Die beiden Referenten **Prof. Dr. med. François Mach**, Département de Cardiologie, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève, und Frau **Dr. med. Iveta Petrova-Slater**, Cardiocentro Lugano präsentierten am Schluss Fallbeispiele aus ihrem Praxisalltag.

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

Quelle: Satellitensymposium der Firma sanofi-aventis (suisse) sa vom 12. Februar 2017, anlässlich des Cardiology Update, Davos 11.–15. Februar 2017.

🇨🇭 **Literatur** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch