

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Für Sie gelesen: Long-term safety
tolerability and efficacy of
alirocumab versus placebo in high
cardiovascular risk patients**

Leitner H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2015; 22

(9-10), 240-241

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in high cardiovascular risk patients: first results from the ODYSSEY LONG TERM study in 2,341 patients.

Robinson JG et al. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.

Einleitung

Koronare Herzerkrankungen (KHK) sind die häufigste Todesursache in Europa. Ein wesentlicher Risikofaktor dafür ist ein erhöhtes LDL-Cholesterin. Eine Meta-Analyse der Daten von 170.000 Probanden aus 26 randomisierten Studien hat ergeben, dass die Senkung des LDL-Cholesterins um 38 mg/dl das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse für Risikopatienten um mehr als 20 % senkt [1]. Trotzdem werden die Zielwerte für das LDL-Cholesterin häufig nicht erreicht. So ergab eine andere Meta-Analyse, in die die Daten von 38.000 Patienten eingegangen sind, dass 40 % der kardiovaskulären Hochrisikopatienten auch unter hochdosierter Statintherapie den LDL-Cholesterin-Zielwert von < 70 mg/dl nicht erreichen [2]. Eine Erhöhung der Statin-Dosierungen bringt jedoch wenig zusätzlichen Nutzen im Sinne einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos.

Laut ESC-Guidelines ist bei Patienten mit sehr hohem Risiko, etwa bei bekannter KHK, nach Myokardinfarkt oder Schlaganfall sowie bei Diabetes Typ 1 und 2 ein Zielwert von < 70 mg/dl empfohlen. Patienten mit hohem Risiko, wenn eine starke Erhöhung einzelner Risikofaktoren, wie bei der familiären Hypercholesterinämie (FH) oder bei schwerer Hypertonie, vorliegt bzw. die Ereignisrate in den nächsten 10 Jahren 5–10 % beträgt, sollten einen LDL-Cholesterinwert < 100 mg/dl erreichen [3].

Um Patienten in diese LDL-Zielbereiche zu bekommen und das kardiovaskuläre Risiko zu senken ist häufig eine Kombinationstherapie indiziert. Alirocumab ist ein monoklonaler Antikörper, der das Protein PCSK9 hemmt, welches normalerweise an die LDL-Rezeptoren bindet und zu deren Abbau führt. Die Bindung von Alirocumab an PCSK9 verhindert die Degradation von LDL-Rezeptoren, die nun in verstärktem Maße zur LDL-Clearance zur Verfügung stehen. Derzeit wird Alirocumab in dem umfangreichen ODYSSEY-Studienprogramm weltweit in 14 Phase-III-Studien mit insgesamt 23.500 Patienten getestet. Alirocumab mit dem Handelsnamen Praluent® wurde von der FDA im Juli 2015 zugelassen. Das EMA-Zulassungsverfahren ist nahezu abgeschlossen. Die positive CHMP-Opinion wurde erteilt.

Methode

In der ODYSSEY LONG TERM-Studie werden Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Alirocumab bei 2341 Patienten mit FH oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko un-

tersucht. In der doppelblinden Studie erhielten 1553 Patienten Alirocumab 150 mg oder Placebo subkutan alle zwei Wochen für insgesamt 18 Monate. In beiden Armen wurden die Studienteilnehmer mit Statinen in der maximal verträglichen Dosis behandelt, darunter 44 % mit hochintensiver Statin-Therapie, ein Teil zusätzlich mit weiteren Lipidsenkern.

Resultate

Bezüglich des primären Endpunktes – prozentuelle Veränderung des LDL-Spiegels nach 24 Wochen – hat sich gezeigt, dass die zusätzliche Verabreichung von Alirocumab 150 mg s. c. alle zwei Wochen zu einer Reduktion des LDL-Wertes um 61 % führt, während unter Placebo ein Anstieg des LDL-Cholesterins von 0,8 % zu beobachten war (Alirocumab 48,3 mg/dl vs. 118,9 mg/dl). Nach 78 Wochen zeigte sich darüber hinaus, dass die erreichten niedrigen Werte unter Alirocumab weitgehend erhalten werden konnten (57,9 mg/dl vs. 122,6 mg/dl).

Die Reduktion der LDL-Cholesterinwerte war dabei unabhängig davon, ob bei den Patienten eine familiäre Hypercholesterinämie vorlag oder nicht; Alirocumab bewirkte eine Senkung des LDL-Cholesterins um 56,3 % respektive 62,1 % ($p = 0,6038$). Ebenso wenig waren Unterschiede in der prozentuellen LDL-Cholesterinsenkung in Abhängigkeit vom Ausgangswert zu beobachten.

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Nasenrachenkatarrh (Alirocumab 13,5 %, Placebo 13,1 %), Infektionen der oberen Atemwege (7,4 % vs. 8,6 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (5,9 % vs. 4,2 %). Die Gesamtzahl von neurologischen Ereignissen (rund 4 %), neurokognitiven Störungen (1,2 % vs. 0,5 %) und kardiovaskulären Ereignissen (rund 4 %) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Auch bei Studienteilnehmern, die bei zwei konsekutiven Messungen LDL-Cholesterinwerte < 25 mg/dl hatten, lag die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in diesen Bereichen.

Eine *Post-hoc*-Analyse der Zahl spezifischer kardiovaskulärer Ereignisse, die mit der Höhe des LDL-Cholesterins in Verbindung stehen, nämlich KHK-bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall sowie Klinikeinweisung wegen instabiler Angina, hat in der Alirocumab-Gruppe eine Risikoreduktion um 48 % ergeben (1,7 % vs 3,3 %, $p < 0,02$).

Fazit

In dieser bislang längsten doppelblinden Studie zu dem PCSK9-Inhibitor Alirocumab konnte gezeigt werden, dass die alle zwei Wochen erfolgte s.c. Injektion zu einer um 61 % größeren Senkung des LDL-Cholesterins als Placebo führt

($p < 0,001$). Bereits nach 24 Wochen erreichten 79 % der Studienteilnehmer im Alirocumab-Arm den Zielwert von < 70 mg/dl, wobei die mittlere LDL-Cholesterinsenkung 74,2 mg/dl betrug. Die *Post-hoc*-Analyse der Zahl spezifischer kardiovaskulärer Ereignisse gibt einen ersten Hinweis darauf, dass wahrscheinlich durch die starke Senkung des LDL-Cholesterins durch Alirocumab eine weitere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse möglich ist.

Literatur:

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith 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: 1670–81.
2. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencio P, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk

for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *JACC* 2014; 64: 485–94.

3. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)