

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Monoklonale Antikörper und
Antisense-Oligonukleotide –
Biologika als Zukunft in der
Kardiologie? // Monoclonal
antibodies and antisense technology
on the rise – The future of
cardiovascular therapy?**

Krychtiuk KA, Kastl SP, Speidl WS

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2017; 24

(11-12), 261-271

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

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Monoklonale Antikörper und Antisense-Oligonukleotide – Biologika als Zukunft in der Kardiologie?

K. A. Krychtiuk, S. P. Kastl, W. S. Speidl

Kurzfassung: Biologika begründen eine neue Medikamentenklasse, werden biotechnologisch hergestellt und greifen gezielt in molekularbiologische Mechanismen ein. Lange Zeit eine Domäne der Hämatologie, Onkologie sowie der Rheumatologie, treten monoklonale Antikörper als Therapeutika nun auch langsam in der Kardiologie ihren Siegeszug an. Neben dem schon seit mehr als zwei Jahrzehnten erfolgreich eingesetzten Thrombozytenaggregationshemmer Abciximab wurden rezent zwei weitere Felder in der kardiovaskulären Medizin als vielversprechende Einsatzgebiete für monoklonale Antikörper entdeckt. Die sogenannten PCSK9-Inhibitoren zeigen in den ersten Phase-II- und -III-Studien äußerst potente Effekte im Sinne einer LDL-Cholesterinsenkung um rund 50 % unabhängig von der Basistherapie, große Outcomestudien befinden sich derzeit in der Rekrutierungsphase. Ein weiteres Einsatzgebiet könnten monoklonale Antikörper als anti-inflammatorische Agenzien z. B. durch Hemmung von Interleukin-1 und Interleukin-6 bei Patienten sowohl mit stabiler atherosklerotischer Erkrankung als auch im ACS-Setting darstellen.

Eine weitere neue Substanzklasse, welche im Vergleich zur Antikörpertherapie noch in den Kinderschuhen steckt, sind die sogenannten Antisense-Oligonukleotide, welche mittels künstlicher einzelsträngiger Nukleinsäuren an die mRNA binden und dadurch bereits die Translation des Zielproteins hemmen. Neben einem interessanten neuen anti-koagulatorischen Ansatz, die

Produktion des Gerinnungsfaktors XI zu hemmen, konzentrierte sich die Entwicklung in diesem Gebiet bisher primär auf die Lipidologie. So beleuchten wir hier die bisherige Evidenz zur Antisense-Oligonukleotid-Therapie gegen Apolipoprotein B, Apolipoprotein A sowie Apolipoprotein CIII, die sich in sehr unterschiedlichen Phasen der Entwicklung befinden, aber teilweise bereits sehr vielversprechende frühe Daten liefern.

Schlüsselwörter: Antikörper, Immuntherapie, Fettstoffwechsel, Inflammation, Antisense-Therapie

Abstract: Monoclonal antibodies and antisense technology on the rise – The future of cardiovascular therapy? Biologicals are a new class of drugs that are produced using biotechnological methods and that have specific molecular biological targets. For a long time, the use of monoclonal antibodies as therapeutic agents was primarily a domain of hematology, oncology, as well as diseases within the rheumatic and autoimmune sphere. This seems to be changing this decade, as biologicals are on the rise within cardiology and ready for prime-time. Besides the antiplatelet agent Abciximab that has been successfully used for more than two decades, two novel fields have been discovered as promising for antibody therapy. Representing one of the

hottest topics in cardiovascular medicine today, PCSK9-inhibition which has just been released to the European market, results in LDL-reduction of about 50% independent from baseline values and standard of care therapy. Big outcome studies including more than 60,000 patients are currently on the way to examine whether this will result in improved outcomes. A second promising field is interference with the immune system in both patients with stable atherosclerotic disease as well as patients suffering from an ACS. Both Inhibition of IL-1 and IL-6 represent promising targets, with IL-1 Inhibition currently tested in a major randomized controlled outcome trial.

Another substance class on the rise in cardiovascular medicine are so-called anti-sense oligonucleotides, single strands of DNA or RNA binding complementary to a chosen mRNA sequence, thereby preventing protein translation. Besides a fascinating novel anti-coagulatory approach by inhibiting coagulation factor XI production, the biggest focus of this novel therapeutic approach lies on lipidology. Within this review we will highlight the current evidence on antisense therapy against apolipoprotein B, apolipoprotein A as well as apolipoprotein CIII, that are in very different stages of development, however, with some exciting early data. **J Kardiologie 2017; 24 (11–12): 261–71.**

Key words: antibodies, immunotherapy, lipid metabolism, inflammation, antisense therapy

■ Einleitung

Als Biologika oder Biopharmazeutika werden Arzneistoffe bezeichnet, welche mittels modernster Biotechnologie hergestellt werden. Die so entstandenen Therapeutika sollen direkt in den menschlichen Stoffwechsel eingreifen. Die bekanntesten Vertreter sind monoklonale Antikörper sowie Antisense-Nukleinsäuren. Diese Arzneimittel begründeten Ende des 20. Jahrhunderts eine vollkommen neue Medikamentenklasse, die ihren Siegeszug zu allererst in der Hämatologie und Onkologie, sowie Rheumatologie angetreten haben. Nun sind diese neuen, modernen und vielversprechenden Therapieformen auch in der Kardiologie angekommen und erste Therapien in unterschiedlichen Feldern bereits zu-

gelassen. Zeit also für uns, einen kleinen Überblick über den aktuellen Status der Biologika-Therapie in der Kardiologie zu geben.

■ Antikörper

Monoklonale Antikörper spielen in der Diagnostik, aber auch in der biomedizinischen Forschung bereits seit Längerem eine große Rolle. Ihr Einsatz als Therapeutika gestaltete sich jedoch initial als schwierig. Die verwendeten Maus-Antikörper wirkten im menschlichen Organismus selbst als Antigen; auch die Spezifität, die ja mit dieser Art der Therapie erreicht werden sollte, war aufgrund der unterschiedlichen Spezies nicht optimal. Wesentliche Fortschritte wurden mittels modifizierter, dem menschlichen Organismus besser angepasster Antikörper bis hin zu vollständig humanen Antikörpern erreicht. Am Namen des respektiven Antikörpers kann der Ursprung sowie der Anteil nicht-menschlicher Proteine erkannt werden: So bezeichnet die Endung „-omab“ einen rein murinen Antikörper, „-ximab“ steht für einen chimären Antikörper, bei dem der variable Teil des Antikörpers murinen Ursprungs ist, „-zumab“ bezeichnet einen sogenannten humanisierten Antikörper, bei dem nur die direkten Antigenbin-

Eingelangt am 28.10.2016; angenommen am 02.11.2016, Pre-Publishing Online am 19.12.2016

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc.-Prof. PD Dr. Walter S. Speidl, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien; A-1090 Wien, Währingergürtel 18–20; E-Mail: walter.speidl@meduniwien.ac.at

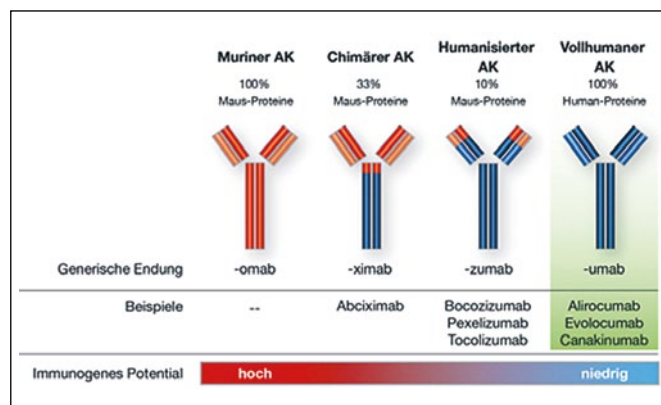


Abbildung 1: Antikörper-Nomenklatur.

Die Antikörpertherapie hat in den wenigen Jahren seit Einführung eine stetige Modernisierung und Optimierung erlebt. Bis auf wenige Ausnahmen wie z. B. dem bereits deutlich älteren Abciximab werden heute, wie im Artikel erläutert, beinahe ausschließlich humanisierte oder vollhumane Antikörper verwendet. © S. P. Kastl et al.

ungsstellen aus Mausproteinen bestehen, während die Endung „-umab“ an vollständig humane Antikörper vergeben wird (Abb. 1).

Vorteile der Antikörpertherapie im Vergleich zur klassischen Therapie mittels „small molecules“ sind die hohe Spezifität, lange Halbwertszeit, in der Regel fehlende Passage der Blut-Hirn-Schranke sowie die von Leber und Niere weitgehend unabhängige Elimination. Eine Einschränkung ergibt sich aus der parenteralen Gabe [1] (Tab.1).

Abciximab

Die Geschichte der Antikörpertherapie in der Kardiologie begann mit Abciximab vor mehr als 20 Jahren. Abciximab ist das Fab-Fragment (das Antigen-bindende Element) eines monoklonalen Antikörpers gegen den Glykoprotein-IIb/IIIa-(GpIIb/IIIa-) Rezeptor auf der Thrombozyten-Oberfläche und wirkt somit als Thrombozytenaggregationshemmer. Plättchen setzen nach Aktivierung sowohl Thromboxan A₂ (TXA₂) als auch ADP frei, welche wiederum in einem positiven Feedback über ihre jeweiligen Rezeptoren intrazelluläres Kalzium erhöhen, was in Folge den GpIIb/IIIa-Rezeptor in seine aktive Form bringt und Fibrinogen binden kann. Plättchen „kleben“ dadurch aneinander, die Initiierung der Koagulationskaskade bringt Thrombin an den Ort des Geschehens, wodurch Fibrinogen zu Fibrin gespalten wird und ein stabiler Thrombus entstehen kann [2]. Die beiden erstgenannten Mechanismen werden heute routinemäßig durch duale Plättcheninhibition (DAPT) mittels Aspirin (Hemmung der Cyclooxygenasen mit konsekutiver Inhibition der Thromboxan-Bildung) sowie ADP-Rezeptorblockern (wie z. B. Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor) ins Visier genommen.

Abciximab entstammt der Zeit vor routinemäßiger, potenter DAPT nach Myokardinfarkt, viele der zulassungsrelevanten Phase-III-Studien sind somit heute nur mehr von untergeordneter Relevanz. Die relevanten Richtlinien der ESC zu STEMI, NSTEMI und koronarer Revaskularisation empfehlen eine Abciximab-Therapie als sogenannte „Bail-out“-Therapie bei Patienten mit großer Thrombusmasse, langsamem oder fehlendem Fluss nach Intervention oder thrombotischen Komplikationen, sowie bei Transfer von Hochrisiko-Patienten mit STEMI in ein PCI-Zentrum [3–5].

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale zwischen der „klassischen“ Medikamentenklasse der „small molecules“ sowie der modernen Klasse der monoklonalen Antikörper, aus welchen sich die jeweiligen Vor- und Nachteile ergeben. © K. A. Krychtiuk et al.

Art	„Small Molecules“	Monoklonale Antikörper
Spezifität	Relativ hoch	Sehr hoch
Verabreichungsform	Meist oral	Parenteral
Elimination	Meist Leber und Niere	Endozytose und Phagozytose
Halbwertszeit	Kurz	Lang
Blut-Hirn-Schranke	Teilweise Passage	Keine Passage

PCSK9-Hemmer

Neue Biologika sind die sogenannten PCSK9-Hemmer. Jedes Jahr erscheinen neue klinische Daten zur Anwendung dieser Substanzgruppe in verschiedenen Patientengruppen. Die Ergebnisse groß angelegter Outcome-Studien an > 60.000 Patienten werden in Kürze erwartet. Bemerkenswert ist, dass lediglich 13 Jahre nach Entdeckung einer „Gain-of-function“-Mutation im PCSK9-Gen als Ursache für autosomal dominante Hypercholesterinämie [6] eine gezielte Antikörper-gesteuerte Therapie zugelassen wurde, welche selbst zusätzlich zur maximal tolerierten Statintherapie eine LDL-Senkung um 45–65 % erreicht. Derzeit befinden sich rund 60.000 Patienten in Phase-III-Outcomestudien, welche weitere Evidenz für den Nutzen dieser Therapie schaffen sollen.

Nach Publikation der „Gain-of-function“-Mutation wie oben beschrieben wurden 2006 schließlich „Loss-of-function“-Mutationen des PCSK9-Gens nachgewiesen, welche neben deutlich erniedrigten LDL-Cholesterinspiegeln mit einer verminderten KHK-Inzidenz einhergehen [7]. LDL-Cholesterin wird in der Leber gemeinsam mit LDL-Rezeptoren per Endozytose in die Zelle geschleust, wo LDL vom Rezeptor getrennt wird und weiter abgebaut wird. Normalerweise wird der LDL-Rezeptor anschließend wieder an die Zelloberfläche befördert, um weitere LDL-Partikel aufzunehmen. PCSK9 reguliert den LDL-Cholesterinspiegel, indem es an den LDL-Rezeptor bindet und dieser somit gemeinsam mit dem LDL-Partikel im Lysosom abgebaut wird. Wenn weniger LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche exprimiert werden, wird weniger LDL in die Hepatozyten aufgenommen und die intrazelluläre Cholesterinkonzentration sinkt. Dies führt zu einer vermehrten endogenen Cholesterinproduktion und steigenden LDL-Plasmaspiegeln (Abb. 2).

Schon bald wurde erkannt, dass eine Hemmung von PCSK9 über einen reduzierten Abbau und somit eine vermehrte Oberflächenexpression des LDL-Rezeptors zu einer Reduktion der LDL-Cholesterinspiegel führt. Bei der Entwicklung der PCSK9-Hemmer konzentrierte man sich schon früh auf blockierende monoklonale Antikörper. Zurzeit befinden sich drei Präparate in Phase-III-Studien: Alirocumab (Praluent®, Fa. Sanofi), Evolocumab (Repatha®, Fa. Amgen) und Bococizumab (Fa. Pfizer). Für alle drei Antikörper gibt es multiple Phase-II-Studien, für Alirocumab und Evolocumab sind auch schon einige Phase-III-Studien abgeschlossen. Potentielle Anwendungsgebiete dieser neuen Substanzklasse, welche bereits untersucht wurden bzw. sich in Untersuchung befinden, sind

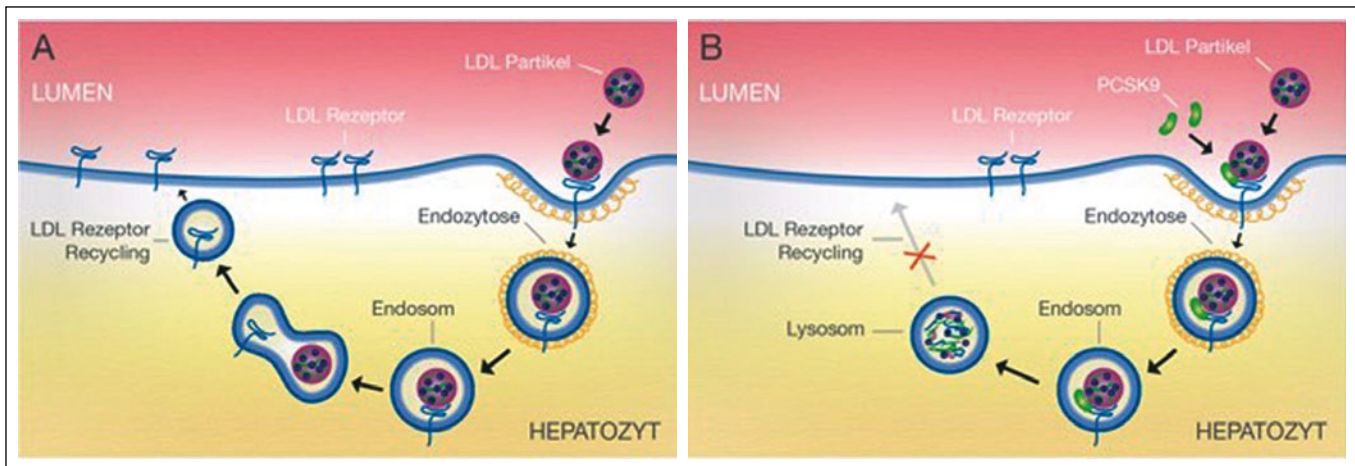


Abbildung 2: Physiologische Bedeutung von PCSK9 im Cholesterinstoffwechsel. **(A):** Das Schlüsselprotein im Cholesterinstoffwechsel, der LDL-Rezeptor, wird gemeinsam mit LDL-Cholesterin per Endozytose in den Hepatozyten aufgenommen und nach Abgabe von LDL recycelt und wieder an der Oberfläche der Leberzelle exprimiert. **(B):** Bindet nun PCSK9 an den LDL-Rezeptor, wird dieser gemeinsam mit dem LDL-Partikel im Lysosom abgebaut. In Folge werden weniger LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche exprimiert. Konsequenz: weniger LDL-Cholesterin aufgenommen, der intrazelluläre Cholesteringehalt sinkt, wodurch einerseits LDL-Cholesterin im Plasma ansteigt und andererseits die endogene Cholesterinproduktion angeregt wird. © S. P. Kastl et al.

Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH), Hochrisiko-Patienten im Rahmen der Sekundärprävention, welche die angestrebten LDL-Zielwerte mit herkömmlicher Therapie nicht erreichen können sowie Patienten mit Statinunverträglichkeit.

So konnte beispielsweise Alirocumab bei einigen hundert Patienten mit heterozygoter FH zusätzlich zu maximaler Statintherapie zirkulierendes LDL-Cholesterin um 50 % senken; mehr als 70 % der Patienten erreichten so ihren LDL-Zielwert [8]. Vergleichbare Daten lieferte die RUTHERFORD-2-Studie, hier konnte Evolocumab bei > 300 Patienten mit heterozygoter FH das LDL-Cholesterin um rund 60 % senken, womit 65 % der Patienten ihren Zielwert erreichten [9]. In diesen Studien zeigte sich auch, dass Lipoprotein(a), ein kardiovaskulärer Risikofaktor, der bisher medikamentös kaum zu beeinflussen war, um ca. 30 % gesenkt werden konnte. Für Patienten mit Statinunverträglichkeit gibt es überzeugende Daten für beide Substanzen bei guter Verträglichkeit [10, 11]. In der Evolocumab-Langzeitstudie OSLER-2 mit einer LDL-Senkung um 61 % fand sich auch eine mehr als 50%ige Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse (HR 0,47; 95 %-CI: 0,28–0,78; $p = 0,003$) [12]. In der ODYSSEY-LONG-TERM-Studie war der mittlere LDL-Spiegel mit Alirocumab 53 mg/dl, während mit maximaler Statindosis ein LDL von 123 mg/dl erreicht wurde. Auch hier zeigte eine *Post-hoc*-Analyse eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um über 50 % (HR 0,46; 95 %-CI: 0,26–0,88; $p < 0,01$) [13]. Es ist jedoch zu beachten, dass beide Studien keine prospektiven, doppelblinden Outcome-Studien waren, weshalb der Beweis für eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen noch aussteht.

Soweit bisher beurteilbar, ist das Sicherheitsprofil dieser neuen Therapieform günstig. Die häufigsten Nebenwirkungen waren bisher, wie bei einer solchen Therapie zu erwarten, lokale Reaktionen an der Einstichstelle. Antikörperbildung konnte nur in geringem Ausmaß gezeigt werden und auch in den Langzeitbeobachtungen brachen nur rund 4 % der Patienten die Therapie ab. Aufgrund der ZNS-Expression von PCSK9 wird besonderes Augenmerk auf neurokognitive Nebenwirkungen gelegt. Die bisher diesbezüglich beobachteten Raten

waren sehr niedrig, jedoch in beiden Langzeitstudien numerisch gering erhöht (Evolocumab 0,9 % vs. 0,3 %; Alirocumab 1,2 % vs. 0,5 %) [12, 13].

Zusammengefasst handelt es sich bei der PCSK9-Inhibition um einen äußerst vielversprechenden Therapieansatz, von dem vor allem Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, Patienten in der Sekundärprävention, die trotz maximaler Statintherapie ihren Zielwert von 70 mg/dl nicht erreichen, und Patienten mit Statinunverträglichkeit profitieren können. Die soeben erschienenen Dyslipidämie-Guidelines der ESC geben für PCSK9-Hemmer bei Patienten mit sehr hohem Risiko, welche trotz maximal tolerierter Statindosis in Kombination mit Ezetemib den LDL-Zielwert nicht erreichen können, oder bei Patienten mit Statintoleranz eine IIb-Empfehlung aus. Für Patienten mit heterozygoter FH und sehr hohem Risiko wird eine IIa-Empfehlung ausgesprochen [14].

Komplementsystem

Das Komplementsystem spielt, als wichtiger Bestandteil der angeborenen Abwehr, eine Schlüsselrolle sowohl in der stabilen Atherosklerose wie auch im akuten Myokardinfarkt [15–19]. Die umgehende koronare Revaskularisation mittels primärer koronarer Stentintervention stellt heute die Therapie der Wahl bei Patienten mit STEMI und rascher Verfügbarkeit eines Herzkatheterlabors dar [4]. Mittels frühzeitiger Intervention können die Infarktgröße minimiert und somit schwerwiegende Folgen wie Herzinsuffizienz begrenzt werden. Paradoxerweise löst die Reperfusion selbst einen Myokardschaden aus, die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale mit konsekutiver Entzündungsreaktion im ischämischen Myokard scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen [20]. Einige experimentelle Arbeiten weisen auf eine Rolle des Komplementsystems im Reperfusionsschaden hin, so zeigt sich z. B. eine deutliche Erhöhung an Komplementbestandteilen in der Infarktarterie, aber auch im infarzierten Myokard [21, 22]. Anaphylatoxine, allen voran C5a, sind chemotaktisch für neutrophile Granulozyten, deren frühe Einwanderung ins Myokard einen zusätzlichen Myokardschaden auslösen kann [23]. Bereits sehr früh konnte in experimentellen Modellen eine Rolle des Komplementsystems im Reperfusionsschaden ausgemacht werden

[24]. So führte eine Behandlung mittels C5a-Antikörper im Tiermodell zu einer deutlichen Reduktion der Infarktgröße, die Einwanderung neutrophiler Granulozyten wurde stark behindert [25]. Diese vielversprechenden Ergebnisse aus dem Tiermodell führten zu großen Anstrengungen, diese Ergebnisse in klinische Realität umzusetzen.

Pexelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher spezifisch an C5-Komplement bindet, seine Spaltung behindert und damit die Bildung des Anaphylatoxins C5a sowie des Membran-Angriffskomplexes verhindert. Die COMMA-Studie testete Pexelizumab an 960 STEMI-Patienten, welche 1:1 zu Placebo, Pexelizumab-Bolus oder Pexelizumab-Bolus und 20-Stunden-Infusion randomisiert wurden [26]. Interessanterweise zeigte sich hierbei weder ein Effekt auf zirkulierende CK-MB als Marker für Myokardgröße noch auf den zusammengesetzten Endpunkt aus 90-Tage-Mortalität, Herzinsuffizienz, Schock und Schlaganfall. Allerdings zeigte die Gruppe mit Pexelizumab-Bolus + Infusion eine deutlich reduzierte 90-Tage-Mortalität (1,8 % vs. 5,9 %) im Vergleich zu Placebo. In einer vergleichsweise sehr großen Studie wurden 3099 Patienten, welche sich einer koronaren Bypassoperation mit oder ohne Klappeneingriff unterzogen hatten, 1:1 zu Placebo oder Pexelizumab-Bolus mit 24-Stunden-Infusion randomisiert und im Hinblick auf einen zusammengesetzten Endpunkt aus Tod oder Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen untersucht [27]. Es konnte kein Unterschied im Hinblick auf den primären Endpunkt innerhalb der Bypassgruppe gezeigt werden, in der Gesamtgruppe (Bypass + Klappeneingriff) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für jene Patienten, welche Pexelizumab erhielten (11,5 % vs. 14,5 % für Pexelizumab gegen Placebo im Hinblick auf den zusammengesetzten Endpunkt).

Diese initial durchwachsenen, aber doch auch vielversprechenden Ergebnisse führten schließlich zur APEX-AMI-Studie, einer prospektiven, doppelblinden und placebokontrollierten Multicenter-Studie, in welcher > 5000 Patienten mit STEMI 1:1 einer Therapie mit Pexelizumab als Bolus und über 24 h oder einer Placebothherapie zugewiesen wurden. Als primärer Endpunkt wurde die 30-Tage-Mortalität definiert, als Sekundärendpunkte 90-Tage-Mortalität sowie der zusammengesetzte Endpunkt aus Tod, kardiogenem Schock sowie Herzinsuffizienz bis 90 Tage nach Einschluss [28]. Die Therapie mit Pexelizumab führte zu keinerlei Unterschieden im Hinblick auf den primären oder die sekundären Endpunkte. Die Studie wies eine überraschend niedrige Mortalitätsrate auf, trotz spezifischem Einschluss an Hochrisiko-Patienten. Ob eine längerdauernde Infusion mit Pexelizumab einen signifikanten Effekt zeigen könnte, bleibt reine Hypothese. APEX-AMI stellt somit eine der ersten negativen Studien im Bereich des Reperfusionsschaden dar, auf welche leider noch viele weitere folgen sollten.

Tocilizumab

Ein weiteres pro-inflammatorisches Zytokin, welches sowohl in der Destabilisierungsphase der chronischen Atherosklerose, aber auch in der inflammatorischen Aktivierung nach akutem Myokardinfarkt sowie dem Reperfusionsschaden eine tragende Rolle spielt, ist Interleukin-6 (IL-6) [29]. IL-6 gilt als wichtiger Initiator der Akute-Phase-Reaktion, die bedeutend-

ste Rolle im Infarktgeschehen und der konsekutiven Reperfusion dürfte die Aktivierung angelockter neutrophiler Granulozyten darstellen. Ebenso scheint IL-6 wichtig für die Induktion sogenannter Adhäsionsmoleküle, welche die granulozytäre Einwanderung ermöglichen [30]. Aus klinischen Beobachtungen weiß man, dass IL-6 mit Myokardschaden und Mortalität bei ACS-Patienten assoziiert ist [31].

IL-6 kann sowohl an einen membrangebundenen IL-6-Rezeptor (IL-6R) als auch einen löslichen „soluble Interleukin-6-Rezeptor“ (sIL-6R) binden. Bindung an den IL-6R löst eine Homodimerisierung der Rezeptoruntereinheit gp130 aus, welche zu einem hochaffinen Rezeptorkomplex aus gp130, IL-6 und IL-6R führt [32, 33]. Bindung an sIL-6R führt zu einem IL-6/sIL-6R-Komplex, welcher an das in Zellmembranen von Zellen ohne IL-6R vorhandene gp130 bindet und eine Aktivierung auslösen kann (sogenanntes IL-6-„trans-signalling“).

Tocilizumab ist ein humanisierter anti-IL-6R-Antikörper, welcher sowohl den membrangebundenen IL-6R als auch den löslichen sIL-6R bindet und bereits in Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, wie z. B. rheumatoider Arthritis, angewandt wird [34]. In einer an 2 Zentren durchgeführten, doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Studie wurde der Effekt einer einmaligen Gabe von Tocilizumab bei Patienten mit NSTEMI auf entzündliche Biomarker sowie hochsensitives Troponin T (hsTnT) getestet. 117 Patienten wurden 1:1 zu Placebo oder Tocilizumab, welches am Tag der Koronarangiographie verabreicht wurde, randomisiert. Als primärer Endpunkt wurde die „area under the curve“ (AUC) für hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) an den Tagen 1–3 gewählt, als wichtigster sekundärer Endpunkt die AUC für hsTnT als Marker für das Ausmaß des myokardialen Schadens [35]. Die mediane AUC für hsCRP innerhalb der Hospitalisierungsphase war in der Placebogruppe um 2,1× höher (4,2 vs. 2,0 mg/L/h für Placebo vs. Tocilizumab, $p < 0,001$). Ebenso zeigten die Patienten in der Tocilizumab-Gruppe signifikant niedrigere hsTnT-Werte (234 vs. 159 ng/L/h für Placebo vs. Tocilizumab, $p = 0,007$). Diese Unterschiede waren vor allem bei jenen Patienten zu finden, welche innerhalb der ersten 2 Tage nach Symptombeginn eingeschlossen wurden sowie bei jenen, welche einer PCI unterzogen wurden. Das Sicherheitsprofil über 6 Monate nach Gabe des Antikörpers zeigte sich weitgehend unauffällig. Es handelt sich hier um erste, interessante Daten zu einer möglichen Anwendung dieser Substanz bei Patienten mit Myokardinfarkt.

Als Limitation sollte die kleine Fallzahl, welche eine Evaluierung klinischer Ereignisse unmöglich macht, erwähnt werden. Die hsTnT-Erhöhung war in dieser Studie nur sehr gering ausgeprägt. Weiters, wie bereits weiter oben erwähnt, waren die Effekte primär in der PCI-Gruppe zu sehen. Somit könnte man die Hypothese aufstellen, dass Tocilizumab insbesondere den PCI-assoziierten hsTnT-Anstieg reduzieren kann, im Gegensatz zum Anstieg durch den Infarkt an sich. Dies könnte für einen möglichen abschwächenden Effekt auf den Schaden durch die Reperfusion sprechen, eine Hypothese welche noch vieler weiterer, adäquat gepowerter Untersuchungen bedarf. Derzeit befindet sich eine weitere, kleine Studie ($n = 125$) in der Rekrutierungsphase, in welcher Patienten mit NSTEMI oder STEMI (STAT-MI, NCT02419937; www.clinicaltrials.gov)

zu einer einmaligen Therapie mit Tocilizumab oder Placebo randomisiert werden. Als primärer Endpunkt wurde die MACE-Rate innerhalb der ersten 30 Tage nach Antikörpergabe definiert. Eine große, randomisiert-kontrollierte Open-label-Studie randomisierte insgesamt etwas mehr als 3000 Patienten mit rheumatoider Arthritis und entweder bestehender KHK oder Risikofaktoren für Atherosklerose zu entweder Tocilizumab oder Etanercept und soll den kombinierten Endpunkt eines kardiovaskulären Ereignisses evaluieren (NCT01331837, www.clinicaltrials.gov). Die Studie, welche über 5 Jahre gelaufen ist, wurde bereits im Juni 2016 beendet, die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet. Weitere Multi-center-RCTs, insbesondere an rein kardiologischen Patienten, sind nötig, um die Effekte dieses Antikörpers in der klinischen Praxis beurteilen zu können.

Canakinumab

Das Konzept der Atherosklerose als chronisch inflammatorische Erkrankung der arteriellen Gefäßwand wurde bereits vor über 2 Jahrzehnten postuliert [36]. Neben Daten aus klinischen Beobachtungs- wie auch Autopsiestudien war vor allem die Möglichkeit gezielter Genmodifikation im Tiermodell ausschlaggebend für die detaillierte Beschreibung entzündlicher Prozesse in allen Phasen der Atherogenese, von der Plaque-Initiation zur Progression und schließlich Destabilisierung mit Plaqueruptur und Gefäßverschluss [37].

Limitationen des Tiermodells sowie Unterschiede in der Pathophysiologie der atherosklerotischen Gefäßkrankheit erschwerten bisher die Umsetzung dieser umfassenden experimentellen Ergebnisse in die klinische Praxis. Die Implementation inflammatorischer Biomarker zur Risiko- und Behandlungsüberwachung sowie zur Unterstützung bei Therapieentscheidungen ist bereits weit fortgeschritten [38]. hsCRP ist ein stabiler Biomarker, der sowohl bei stabilen KHK-Patienten als auch nach Myokardinfarkt erhöht ist, mit Aktivierung der Gerinnung und Fibrinolyse assoziiert ist und auch nach Korrektur auf bekannte Risikofaktoren einen prädiktiven Marker für kardiovaskuläre Ereignisse hat [39]. Daten aus Interventionsstudien mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) lieferten deutliche Hinweise auf anti-inflammatorische Effekte von Statinen, aber etablierten auch hsCRP als eigenen Marker zur Therapieüberwachung. Die JUPITER-Studie testete die CRP und Statin-Hypothese in einer eleganten Studie an 17.000 Patienten frei von kardiovaskulärer Erkrankung und LDL-Werten < 130 mg/dL, somit unter den Therapieempfehlungen, aber hsCRP-Werten > 2 mg/dL. Diese Patienten wurden zu einer Rosuvastatin-Therapie oder Placebo randomisiert. Aufgrund einer 44%igen relativen Risikoreduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts wurde die Studie vorzeitig beendet [40].

Es fehlt allerdings weiterhin an gezielten anti-inflammatorischen Optionen im Armamentarium der Atherosklerosetherapie. Um die „Inflammations-Hypothese“ am Patienten zu bestätigen, sind multinationale randomisiert-kontrollierte Studien nötig, welche rein anti-inflammatorische Substanzen auf ihre kardiovaskulären Effekte testen. Eine interessante Antikörper-Studie ist aktuell in der Rekrutierungsphase. Die Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome (CANTOS-) Studie soll den therapeutischen Effekt des huma-

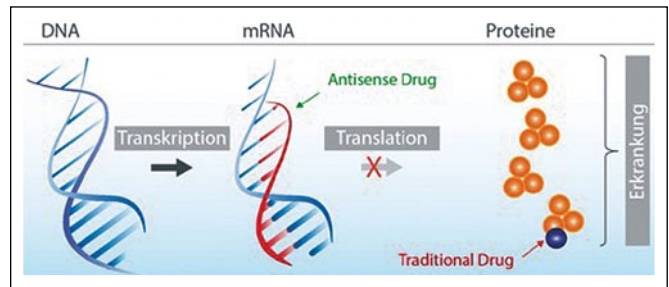


Abbildung 3: Wirkprinzip der Anti-Sense-Oligonukleotide: Anti-Sense-Oligonukleotide sind künstlich hergestellte, kurzkettige einzelsträngige, der jeweiligen Ziel-mRNA entgegengesetzte Nukleinsäuren, welche über Basenpaarung an jene bindet und schließlich zum Abbau dieser führt. Dieser elegante Ansatz verhindert somit bereits die Translation des Proteins, im Gegensatz zu klassischen Arzneistoffen, deren Ziel die Hemmung der Proteinfunktion oder Rezeptorbindung ist. © S. P. Kastl et al.

nen monoklonalen IL-1 β -Antagonisten Canakinumab in der Therapie stabiler KHK-Patienten testen [41]. In diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Event-gesteuerte Studie sollen mehr als 17.000 Patienten mit stabiler KHK nach Myokardinfarkt und Hinweis auf chronische Inflammation mit einem hoch sensitiven C-reaktiven Protein (hsCRP) von > 2 mg/L trotz optimaler Sekundärprävention (Statine, andere Lipidsenker, ACE-Hemmer, Betablocker sowie Thrombozytenaggregationshemmer) eingeschlossen werden. Die Patienten werden entweder zu Placebothherapie oder einer von 3 unterschiedlichen Dosierungen Canakinumab randomisiert und für 4 Jahre nachverfolgt. Es wurde ein kombinierter Endpunkt aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod gewählt.

Daten aus einer Phase-IIb-Studie, die Patienten mit gut eingestelltem Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko zu Placebo oder unterschiedlichen Dosierungen von Canakinumab randomisiert hat, zeigte eine deutliche, dosisabhängige Reduktion zirkulierender Spiegel von Fibrinogen, IL-6 und hsCRP [42]. Die Therapie hatte keinen Einfluss auf HbA1c, Glukose, Insulin sowie HDL- und LDL-Werte. Dieser Umstand bestätigt Canakinumab als gezielten anti-inflammatorischen Therapieansatz in der Behandlung der stabilen atherosklerotischen Gefäßerkrankung.

■ Antisense-Oligonukleotide

Eine neue Therapieform sind die sogenannten Antisense-Oligonukleotide. Bei diesen handelt es sich um künstlich hergestellte, kurzkettige einzelsträngige Nukleinsäuren, deren Basensequenz entgegengesetzt zur zu inhibierenden Messenger-RNA (mRNA) ist. Über Watson-Crick-Basenpaarung wird diese an die Ziel-mRNA gebunden und schlussendlich abgebaut. Im Gegensatz zu den klassischen Arzneistoffen, deren primäres Ziel die Hemmung der Funktion bestimmter Proteine darstellt, verhindern Antisense-Oligonukleotide bereits die Translation des Proteins (Abb. 3). Derzeit befinden sich einige Antisense-Oligonukleotide im kardiovaskulären Bereich, insbesondere der Lipidologie, in klinischer Entwicklung und Erprobung, auf welche im Nachfolgenden genauer eingegangen werden soll [43, 44].

Mipomersen

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine autosomal dominant vererbte genetische Erkrankung, vorwiegend ausge-

löst durch Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen, seltener auch durch Mutationen im Gen für Apolipoprotein B, einem wichtigen Strukturelement von LDL, sowie Mutationen im Gen für PCSK9. Patienten, welche an einer homozygoten Form der FH (HoFH) leiden (Prävalenz etwa 1:1.000.000), fallen durch massiv erhöhte LDL-Werte sowie Ausprägung einer generalisierten Atherosklerose bereits im juvenilen Alter auf [45]. Die wichtigste Therapiesäule in diesem Patientenkollektiv betrifft die möglichst starke LDL-Senkung, meist durch eine Kombination aus Statinen und Resorptionshemmern. Bei homozygoter FH zeigen auch die PCSK9-Hemmer aufgrund ihres Wirkmechanismus nur einen geringen Effekt.

Mipomersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, welches gegen die Apolipoprotein-B100-mRNA gerichtet ist und das derzeit vermutlich am ausführlichsten studierte Antisense-Oligonukleotid im kardiovaskulären Bereich. Apolipoproteine stellen den Proteinanteil der Lipoproteine dar, welche für den Transport der wasserunlöslichen Lipide in der Blutzirkulation notwendig sind. Apo-B100 stellt das primäre Apolipoprotein von LDL dar, an welches der LDL-Rezeptor binden kann und somit für die Rezeptor-gesteuerte Endozytose in die Leber verantwortlich ist. Apo-B100 ist überdies das primäre Apolipoprotein von IDL sowie VLDL, aber auch Lipoprotein(a), welches aus einem Apolipoprotein(a) – das kovalent an Apo-B100 gebunden ist – besteht. Mipomersen ist ein Zweitgenerations-Antisense-Oligonukleotid, welches komplementär über Watson-Crick-Basenpaarung an die Apo-B100-kodierende mRNA bindet und somit RNase-H-mediiert die Degradation dieser mRNA verursacht und dadurch die Translation des Apo-B100-Proteins verhindert [43].

Erste Versuche im Tiermodell konnten den propagierten Therapieeffekt bestätigen, in Phase-I-Studien zeigte sich eine LDL-Reduktion von bis zu 35 % ohne nennenswerte Interaktion mit etablierten lipidsenkenden Therapiekonzepten [46–48]. Diese ersten vielversprechenden Daten führten zu einem Dosis-eskalierenden Phase-II-Studienprogramm. Dosis-abhängig führte eine mehrwöchige Therapie mit Mipomersen zu einer LDL-Reduktion zwischen 20 und 40 % sowohl als Monotherapie als auch als Zusatz zur Statintherapie bei Patienten mit Hyperlipidämie unterschiedlichen Ausmaßes inklusive heterozygoter FH [49–51]. Als wichtigste Nebenwirkungen zeigten sich Reaktionen an der Einstichstelle, aber auch Erhöhungen der Leber-Transaminasen.

Im Phase-III-Studienprogramm wurde die Substanz in der 200 mg/Woche-Dosis systematisch auf seine LDL-reduzierenden Kapazitäten in verschiedenen Patientenpopulationen getestet. Die bisher durchgeführten Phase-III-Studien haben als Gemeinsamkeit ihre relativ geringe Patientenzahl, wohl auch bedingt durch seltene Krankheitsbilder, wie auch die relativ spärlichen Daten über 6 Monate hinaus. In der ersten Studie wurde Mipomersen in der 200-mg-Dosis (n = 34) bei Patienten mit homozygoter FH (HoFH) mit Placebo (n = 17) verglichen. Der primäre Endpunkt wurde als prozentuelle LDL-Reduktion definiert und betrug 24,7 % in der Verumgruppe und 3,3 % in der Placebogruppe. Die Ausgangswerte waren aufgrund des eingeschlossenen Kollektivs sehr hoch (mittlere LDL-Werte bei Einschluss zwischen 400 und 440 mg/dL). Es sollte erwähnt bleiben, dass in dieser rela-

tiv kleinen Studie 6 Patienten (17,6 %) die Therapie vorzeitig abbrechen, davon 4 aufgrund Nebenwirkungen. 12 % der nachverfolgten Patienten zeigten einen Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) von mehr als 3× dem oberen Normalwert, eine weitere häufige Nebenwirkung waren Grippe-ähnliche Symptome [52]. Eine weitere Phase-III-Studie, diesmal bei HeFH-Patienten mit stabiler KHK unter maximaler Statintherapie, konnte eine ähnliche LDL-Reduktion von 28 %, bei einem deutlich niedrigeren Ausgangswert von 153 mg/dL zeigen. Auch in dieser Studie zeigte sich eine hohe Diskontinuations-Rate von 12 %, eine Erhöhung der ALT auf mehr als den 3fachen oberen Normalwert konnte bei 14,5 % der Patienten nachgewiesen werden. Diese zeigten auch die stärkste Apo-B100-Reduktion sowie eine Erhöhung des Leberfett-Anteils [53]. Eine dritte Phase-III-Studie an Patienten mit schwerer Hyperlipidämie (definiert als LDL > 300 mg/dL oder > 200 mg/dL sowie nachgewiesener KHK) zeigte ebenfalls eine ähnliche Reduktion von rund 36 % in der 200-mg-Dosierung (n = 39) im Vergleich zu Placebo (n = 19). In dieser Studie besonders auffällig war die hohe Rate an Diskontinuationen von 30 % (12 Patienten, davon 8 aufgrund Nebenwirkungen). 12 Patienten (31 %) zeigten ALT-Werte über dem 3fachen oberen Normalwert, eine numerische Häufung kardiovaskulärer Ereignisse in der Verumgruppe war überdies auffällig [54].

Weitere ähnlich designte Studien konnten diese Ergebnisse bestätigen, wie zum Beispiel eine Studie, welche 33 Hochrisiko-Patienten mit Statintoleranz in einem 2:1-Muster zu Mipomersen (200 mg/Woche) oder Placebo über 26 Wochen Beobachtungsdauer zuteilte. Die Ergebnisse waren den vorangegangenen Studien ähnlich, die Therapie mit Mipomersen führte zu einer signifikanten Reduktion zirkulierender LDL-Partikel (– 47 %), allerdings brachen 19 % der mit Mipomersen behandelten Patienten die Studie vorzeitig ab, 33 % zeigten über den 3fachen oberen Normalwert erhöhte Leber-Transaminasen, bei einigen Patienten konnte eine Fettleber diagnostiziert werden [55]. Zusammengefasst lässt sich daher sagen, dass Mipomersen zwar in einigen kleineren Phase-III-Studien in verschiedenen Patientenkollektiven signifikant zirkulierende LDL-Werte reduzieren konnte, allerdings zum Preis eines deutlichen Anstiegs an Leber-Transaminasen, numerisch erhöhten kardiovaskulären Ereignissen sowie dem Auftreten an Leber-Steatose in einzelnen Fällen. Prospektiv randomisierte Studien mit harten Endpunkten fehlen.

Rezente wurden auch interessante Daten zur Langzeitbeobachtung publiziert. Patienten aus insgesamt 3 placebokontrollierten Phase-III-Studien zu Mipomersen (n = 142; HeFH n = 103; HoFH n = 38) wurden in einer Langzeit-Beobachtungsstudie mit Mipomersen 200 mg/Woche weiterbehandelt. Die Therapie mit Mipomersen führte zu einer LDL-Reduktion im Vergleich zu Studienbeginn von ungefähr 27 % zu allen Zeitpunkten (bis zu 2 Jahren). Zu erwähnen ist auch hier, dass 55 % der Patienten (n = 77) bereits vor der Interims-Analyse nach 2 Jahren die Studie beendet hatten, davon 61 aufgrund von Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren auch in dieser Studie lokale Reaktionen an der Einstichstelle, einige Patienten zeigten einen Anstieg der Leber-Transaminasen sowie des Fettgehalts in der Leber [56]. Die oben zusam-

mengefassten Ergebnisse führten zu einer Zulassung von Milpomersen für den amerikanischen Markt durch die FDA als Zusatztherapie bei Patienten mit homozygoter FH. Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat jedoch aufgrund der hohen Raten an Studienabbrüchen, Transaminasenanstieg unklarer Signifikanz, einer numerisch erhöhten ungeklärten Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen sowie spärlicher Langzeitdaten die Zulassung zweimal verwehrt.

Apolipoprotein(a)-Antisense-Oligonukleotid

Lipoprotein(a) (Lp[a]) ist ein Lipoprotein bestehend aus Apolipoprotein(a) (Apo[a]), welches kovalent an Apolipoprotein-B100 (Apo-B) gebunden ist. Von Aufbau und Molekülmasse her ist es dem Low-Density-Lipoprotein (LDL) sehr ähnlich, welches ebenfalls durch Apo-B gekennzeichnet ist. Das an Apo-B gekoppelte Glykoprotein Apo(a) weist eine hohe Ähnlichkeit zu Plasminogen auf und kann an dessen Bindungsstellen binden und somit dessen Hauptaktivität, die Thrombolyse, abschwächen [57].

Lp(a)-Plasmaspiegel zeigen eine starke Variabilität mit Werten von $< 0,1$ bis > 250 mg/dL, welche primär genetisch determiniert sind und sich robust gegenüber Umwelt- oder Diätfaktoren zeigen [58]. Bis zu 30 % der Weltbevölkerung zeigen erhöhte Lp(a)-Werte, definiert als Plasma-Konzentration > 30 mg/dL. Lp(a) wird kausal mit der Entstehung atherosklerotischer Gefäßerkrankungen wie stabiler KHK, vermehrter entzündlicher Aktivierung und akutem Myokardinfarkt, aber auch Schlaganfall und kalzifizierender Aortenklappenstenose in Verbindung gebracht [59–62]. Rezente Ergebnisse aus epidemiologischen und genetischen Untersuchungen scheinen dieses Konzept zu bestätigen. Diese Lp(a)-Hypothese konnte bisher aufgrund fehlender spezifischer Medikamente nicht getestet werden, weshalb routinemäßige Lp(a)-Messungen bisher nicht in der klinischen Routine angekommen sind. Die Antisense-Technologie könnte hier einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz darstellen.

Eine international viel beachtete Phase-I-Studie untersuchte Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von ISIS-APO(a)Rx [63]. In diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurden insgesamt 47 gesunde Probanden mit Lp(a)-Konzentrationen von > 100 mg/L eingeschlossen. Die Studie testete sowohl die Effekte einer Einzeldosis verschiedener Konzentrationen ISIS-APO(a)Rx zwischen 50 mg und 400 mg sowie einer 6-maligen Verabreichung von ISIS-APO(a)Rx in Dosierungen zwischen 100 mg und 300 mg innerhalb eines Monats. Als Endpunkt für die Wirksamkeit wurde der Prozentabfall vom Ausgangs-Lp(a)-Wert nach 30 bzw. in der Multi-Dosis-Gruppe nach 36 Tagen gewählt. Im Einzeldosis-Arm der Studie konnten keine Effekte auf Lp(a) gezeigt werden, während im Multidosis-Arm eine starke, dosisabhängige Reduktion der Lp(a)-Werte um 39,6 % mit 100 mg, um 59 % mit 200 mg sowie um 77,8 % mit 300 mg ISIS-APO(a)Rx am Tag 36 erreicht werden konnte. Eine ähnlich dramatische Reduktion konnte auch für zirkulierende, an Apo(a) oder Apo-B gebundene pro-inflammatorische oxidierte Phospholipide gezeigt werden, während Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyceride und Apo-B unbeeinflusst blieben. Die häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen an der

Einstichstelle. Nachdem die Firma ISIS Pharmaceuticals zu IONIS Pharmaceuticals umbenannt wurde, wurden rezent die vielversprechenden Ergebnisse einer ersten internationalen Phase-II-Studie präsentiert, in welcher insgesamt 64 Personen (51 mit Lp[a]-Werten zwischen 125 und 437 nmol/L [Kohorte A] sowie 13 Personen mit Lp[a]-Werten > 438 nmol/L [Kohorte B]) in einer Dosis-Eskalationsstudie zu IONIS-APO(a)Rx oder Placebo randomisiert wurden [64]. Ähnlich den Ergebnissen aus der Phase-I-Studie zeigte sich eine umfangreiche Lp(a)-Senkung um 2/3 (Kohorte A) bzw. 72 % in Kohorte B, dies bei guter Verträglichkeit.

Aktuell beschränkt sich die Therapie von erhöhtem Lp(a) einzig auf die Lipidapherese. Durch selektive Entfernung Apo-B-haltiger Lipoproteine kommt es zu einem akuten Lp(a)-Abfall von 60–70 %, im Mittel senkt eine konsequente Apherese-Therapie Lp(a)-Werte um rund 30 %. Die österreichischen Richtlinien empfehlen einen Apherese-Start bei Lp(a)-Werten von > 100 mg/dL auch bei normalen Cholesterin- und LDL-Werten bei Progression der Atherosklerose [65]. Einsatz-limitierende Nachteile sind die mangelnde Verfügbarkeit sowie die doch erheblichen Kosten dieser Therapie. Diverse nicht-randomisierte Studien demonstrierten eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Apherese-Therapie, was eine Wirksamkeit für therapeutische Lp(a)-Senkung zumindest nahelegt [66, 67]. Trotz der bereits deutlich besseren Wirksamkeit und Effektivität des Zweitgenerations-Antisense-Oligonukleotids IONIS-APO(a)Rx wurde an einer veränderten, noch potenteren Substanz gearbeitet. IONIS-APO(a)-LRx weist eine deutlich erhöhte Potenz auf, in einer Phase-I/IIa-Studie an 58 gesunden Probanden wurde die Substanz in den Dosierungen 10 mg, 20 mg oder 40 mg insgesamt 6x subkutan verabreicht und führte zu einer Lp(a)-Reduktion von 66 %, 80 % sowie 92 % in den unterschiedlichen Dosierungen nach 36 Tagen – ein Effekt, der auch noch deutlich länger anhielt und somit einen äußerst vielversprechenden neuen Therapieansatz darstellt [64].

Die hier zusammengefassten Daten bieten somit die Basis, die beschriebene Kausalität zwischen genetisch determinierten erhöhten Lp(a)-Werten und atherosklerotischer Gefäßkrankheit sowie kalzifizierter Aortenklappenstenose zu testen.

Volanesorsen

Hypertriglyceridämie geht mit unterschiedlichen Pathologien einher, unter anderem Insulin-Resistenz, Diabetes mellitus, dem metabolischen Syndrom, kardiovaskulären Erkrankungen sowie familiären Dyslipidämien. Patienten mit besonders hohen Werten > 1000 mg/dL haben ein hohes Risiko, eine Pankreatitis zu entwickeln, weshalb in solchen Fällen eine notfallsmäßige Kontrolle der erhöhten Werte erfolgen muss. Patienten mit moderat erhöhten Triglyceriden (TG) weisen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Aufgrund von Populationsstudien wird eine Normalisierung auf < 200 oder < 150 mg/dL angestrebt [68, 69].

Apolipoprotein CIII ist ein wichtiger Regulator zirkulierender TG-Werte, welcher in der Leber synthetisiert wird und einen wichtigen Bestandteil TG-haltiger Lipoproteine darstellt. Dieser inhibiert die Lipoprotein-Lipase-medierte Hydrolyse dieser Partikel und reduziert die Aufnahme in die Leber. In

hohen Konzentrationen wird sogar die hepatale Lipase inhibiert, ein Enzym, das eine wichtige Rolle in der Konversion von VLDL-Partikel in IDL und LDL hat und auch eine Rolle im HDL-Remodelling spielt [70]. Erhöhte Apo-CIII-Werte führen dadurch zu einer Akkumulation von VLDL und Chylomikron-Remnants in der Zirkulation und stellen einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Patienten mit „Loss-of-function“-Mutationen weisen hingegen eine niedrigere Rate an kardiovaskulären Erkrankungen auf [71–73]. Ob jedoch eine therapeutische Intervention mit gezielter Apo-CIII-Reduktion einen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse hat, konnte bisher nicht evaluiert werden.

ISIS304801 ist ein Zweitgenerations-Antisense-Oligonukleotid, welches spezifisch Apo-CIII-mRNA reduziert und somit den Apo-CIII-Proteinaufbau verhindert. In einer Phase-I-Studie an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass ISIS304801 tatsächlich zirkulierende TG-Werte reduzieren kann [74]. Dies wurde in einer Studie an Patienten mit dem familiären Chylomikron-Syndrom bestätigt [75].

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie wurde ISIS304801 in verschiedenen Konzentrationen an Patienten mit Hypertriglyceridämie im Vergleich zu Placebo auf Wirksamkeit, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik sowie Nebenwirkungen getestet [76]. Eingeschlossen werden konnten unbehandelte Patienten mit Nüchtern-TG-Werten zwischen 350 und 2000 mg/dL, sowie Patienten unter Fibrat-Therapie mit Nüchtern-TG-Werten zwischen 225 mg/dL und 2000 mg/dL. Die Patienten aus der ersten Gruppe wurden 3:1 zu ISIS304801 in der Dosis 100–300 mg (1:1:1) oder Placebo randomisiert, die mit Fibrat behandelten Patienten wurden 2:1 zu ISIS304801 in 2 Dosierungen (1:1; 200 mg und 300 mg) sowie Placebo randomisiert. Die Patienten erhielten eine einmalige Injektion 1×/Woche für insgesamt 13 Wochen, der primäre Endpunkt wurde als Prozent-Veränderung zirkulierender Apo-CIII-Werte nach 13 Wochen Therapie gewählt. Insgesamt wurden 57 Patienten in die Monotherapie-Kohorte eingeschlossen und 28 in die Fibrat-Kohorte. Bei Studieneinschluss betrugen die TG-Werte 581 ± 291 mg/dL bzw. 376 ± 188 mg/dL in den beiden Kohorten. Es konnte ein dosisabhängiger Effekt von ISIS304801 auf zirkulierende Apo-CIII-Werte gezeigt werden, in der Monotherapie-Kohorte betrug die Reduktion dosisabhängig zwischen 40 und 79 %, in der Fibratgruppe zwischen 60 und 70 %. Dazu kommt eine Reduktion zirkulierender TG-Werte zwischen 31 und 71 %. Es kam zu einer signifikanten Steigerung von sowohl HDL als auch LDL-Werten, nennenswerte schwerwiegende Nebenwirkungen konnten nicht detektiert werden.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass eine auf Apo-CIII zielgerichtete Antisense-Therapie dosisabhängig Triglycerid-Werte um bis zu 80 % senken kann. Ob diese ersten vielversprechenden Ergebnisse auch in eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse mündet, werden zukünftige großangelegte randomisierte Multicenter-Studien zeigen müssen.

Faktor-XI-Antisense-Oligonukleotide

Das bisher unerreichte Idealziel jeglicher Antikoagulation stellt die Reduktion etwaiger Thrombosen ohne Beeinflussung der Blutstillung dar. Die Einführung der Gruppe der Nicht-

Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOACs) stellte im Vergleich zu den klassischen Vitamin-K-abhängigen Antikoagulantien wie Warfarin und Phenprocoumon einen ersten vorsichtigen Schritt in diese Richtung dar [77]. Rezente Forschungen führten den Fokus weg von Thrombin und Faktor X, hin zur intrinsischen Aktivierung über Faktor XI und Faktor XII [78]. Patienten mit kongenitaler Defizienz an Faktor XII zeigen keine erhöhte Blutungsneigung, Patienten mit kongenitaler Defizienz an Faktor XI lediglich eine leicht erhöhte Blutungsneigung. Die letztgenannten Patienten zeigten sich jedoch geschützt gegenüber venöser Thromboembolie (VTE) sowie ischämischem Insult, während Patienten mit erhöhten Faktor-XI-Werten eine erhöhte Rate an VTE sowie Insult aufwiesen [79–82]. Dieser Umstand macht Faktor-XI-Inhibition zu einem attraktiven Ziel einer Antikoagulantientherapie. Im Mausmodell zeigten Knock-out-Studien eine in etwa idente Wichtigkeit von FXI und FXII in der Thrombusformation [83, 84], während bei nicht-humanen Primaten FXI eine deutlich wichtigere Rolle spielen dürfte [85]. In diesem Modell führte ein Knockdown von Faktor XI zu einer dramatischen Reduktion an Thromboembolien [86, 87]. Insgesamt erscheint Faktor XI aufgrund der wichtigeren Rolle in der Thrombusformation trotz leichter Anhebung der Blutungsneigung auf dem Weg, das ideale Antikoagulans zu finden, ein passendes Ziel darzustellen – gekennzeichnet durch Schutz vor Thrombusbildung ohne oder mit nur geringer Erhöhung der Blutungsraten.

Unterschiedliche Therapiestrategien kommen in Frage, um Faktor XI zu inhibieren, wie z. B. „small molecules“, direkte Antikörper, aber vor allem auch die Antisense-Therapie, die einzige Faktor XI-gerichtete Therapie, welche bereits an Menschen getestet wurde. ISIS-416858, ein subkutan zu applizierendes Faktor-XI-Antisense-Oligonukleotid (FXI-ASO), wurde in einer Phase-I-Studie an gesunden Probanden in Dosen zwischen 50 und 300 mg, welche in den ersten 3 Wochen 3× wöchentlich und anschließend 1× wöchentlich appliziert wurden, getestet [88]. Ähnlich den Daten im Tierexperiment war der maximale Abfall an Faktor XI nach 3 Wochen zu beobachten, ein Rückgang zu normalen Werten war jedoch um einige Wochen verzögert. Abgesehen von lokalen Reaktionen an der Einstichstelle wurden keine nennenswerten Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere war kein Anstieg an Blutungen zu verzeichnen. In einer „open-label“-Parallelgruppen-Phase-II-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von FXI-ASO in 2 unterschiedlichen Dosierungen an insgesamt 300 Patienten getestet, welche sich einer Kniegelenkersatzoperation unterzogen [89]. Die Therapie mit FXI-ASO wurde 36 Tage vor dem chirurgischen Eingriff gestartet, die ersten 3 Wochen wurde FXI-ASO 3×/Woche verabreicht, gefolgt von 4 wöchentlichen Dosen. Am Tag des Eingriffs erhielten die Patienten eine Injektion 6 Stunden postoperativ sowie eine letzte Dosis 3 Tage nach dem Eingriff. Patienten, welche in den Enoxaparin-Arm randomisiert wurden, erhielten 40 mg 1× täglich für 10 Tage nach dem Eingriff. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Auftreten einer venösen Thromboembolie in einer routinemäßigen bilateralen Venographie 8–12 Tage nach dem Eingriff, der Sicherheitsendpunkt setzte sich aus großen sowie klinisch relevanten nicht-großen Blutungen zusammen. Beide FXI-ASO-Dosierungen führten zu einer deutlichen, signifikanten Reduktion der Faktor-XI-Wer-

te, während nur die höhere 300-mg-Dosierung eine signifikante Reduktion an VTE aufwies. So trat der primäre Endpunkt bei lediglich 4 % der Patienten in der 300-mg-Dosierung auf (einer Enoxaparin-Therapie überlegen), während in der 200-mg-Dosierung zu 27 % und im Enoxaparin-Arm zu 30 % eine VTE nachweisbar war (die 200-mg-Dosierung zeigte sich nicht-inferior im Vergleich zu Enoxaparin). Die Blutungsrate betrug 3 % in beiden FXI-ASO-Dosierungen sowie 8 % in der Enoxaparin-Gruppe, ein Unterschied, der allerdings statistisch nicht signifikant war.

Diese ersten Ergebnisse klingen vielversprechend, ein Nachteil der Antisense-Therapie in diesem Zusammenhang ist sicherlich die Zeitverzögerung bis zum Auftreten eines messbaren Effekts von mehreren Wochen. Bei einer akuten Indikation zur Antikoagulation müsste daher initial überlappend eine alternative Strategie zum Tragen kommen. Somit bietet sich das große Feld der chronischen Antikoagulation als Anwendungsmöglichkeit an, wie z. B. Sekundärprävention bei VTE-Rezidiv oder aber auch Patienten mit terminalem Nierenversagen unter chronischer Hämodialyse, was gerade im Rahmen einer Phase-II-Studie an knapp 50 Patienten getestet wird (NCT02553889, www.clinicaltrials.gov).

Der zugrundeliegende Mechanismus der Thrombusbildung an künstlichen Oberflächen läuft über Kontaktaktivierung, weshalb eine Faktor-XI-gezielte Therapie bei Patienten mit extrakorporaler Membran-Oxygenierung (ECMO) oder linksventrikulären Assist-Devices (LVAD) eine interessanten neuen Zugang darstellen könnte, der bisher lediglich mittels Vitamin-K-abhängiger Antikoagulation oder Heparintherapie abzudecken war.

Das besondere Potential ergibt sich aus der Erkenntnis, dass Faktor-XI-Depletion die durch mechanische Klappen induzierte Thrombingeneration hemmt [90–92]. Ein weiteres großes Feld stellt die chronische Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern dar. Ob der antikoagulatorische Effekt ausreichend ist, werden zukünftige Studien beweisen müssen. Interessant könnte ebenso der Einsatz im Rahmen einer Triple-Therapie nach Koronarintervention aufgrund eines Myokardinfarkts sein. Wir wissen, dass Patienten nach Myokardinfarkt über längere Zeit erhöhte Thrombinwerte aufweisen, bisherige Versuche etwa mit niedrig dosiertem Rivaroxaban zeigten eine Reduktion ischämischer Ereignisse inklusive Stentthrombosen, allerdings mit dem Nachteil einer deutlich erhöhten Blutungsneigung [93]. Hier könnte ein Agens mit moderatem antithrombotischen Effekt, ohne die Blutungsrate zu erhöhen, ideal sein. Bei aller Begeisterung muss eingeräumt werden, dass wir noch ganz am Beginn der Antisense-Therapie im Bereich der Antikoagulation stehen.

Ausblick

Die eingangs im Titel gestellte Frage kann aus unserer Sicht nach der Zusammenfassung der aktuellen Datenlage zu Biologika in der Kardiologie eindeutig mit „Ja“ beantwortet werden – ja, Biologika werden zukünftig eine wichtige Rolle in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen spielen. Am weitesten fortgeschritten ist wohl auch in diesem Bereich die Antikörper-Therapie, welche mit > 60.000 Patienten in

PCSK9-Hemmer-Outcomestudien sowie beinahe 20.000 Patienten in der IL-1-Antikörper-Studie möglicherweise kurz vor ihrem Durchbruch steht. Mit solch beeindruckenden Zahlen können die Hersteller der Antisense-Oligonukleotide noch nicht aufwarten, in diesem Bereich gibt es allerdings erste vielversprechende Daten zu Stiefkindern der Lipidologie, wie etwa der Hypertriglyceridämie, aber auch der Lipoprotein(a)-Senkung. Direkte Faktoren-Inhibierung auf mRNA-Level könnte eine elegante neue Methode in der Antikoagulations-Therapie darstellen. In jedem Fall bleibt die Zukunft weiter spannend – sehen wir, was uns die Zukunft der medikamentösen Therapie in der kardiovaskulären Medizin bringen wird.

Interessenkonflikt

W. S. Speidl erhielt Vortragshonorare von Amgen und Sanofi. K. A. Krychtiuk, S.P. Kastl: keine

Danksagung

Diese Arbeit wurde vom „Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research“ und vom „Verein zur Förderung der Forschung im Bereich Atherosklerose, Thrombose und vaskuläre Biologie“ unterstützt und gefördert.

Literatur:

- Gencer B, Laaksonen R, Buhayer A, Mach F. Use and role of monoclonal antibodies and other biologics in preventive cardiology. *Swiss medical weekly* 2015; 145: w14179.
- Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 2922–32.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–619.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
- Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Gen* 2003; 34: 154–6.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–72.
- Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015; 36: 2996–3003.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–40.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipol* 2015; 9: 758–69.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2541–8.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–9.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; [Epub ahead of print].
- Speidl WS, Kastl SP, Huber K, Wojta J. Complement in atherosclerosis: friend or foe? *JTH* 2011; 9: 428–40.
- Speidl WS, Exner M, Amighi J, Kastl SP, Zorn G, et al. Complement component C5a predicts future cardiovascular events in pa-

- tients with advanced atherosclerosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 2294–9.
17. Speidl WS, Kastl SP, Hutter R, Katsaros KM, Kaun C, et al. The complement component C5a is present in human coronary lesions in vivo and induces the expression of MMP-1 and MMP-9 in human macrophages in vitro. *FASEB J* 2011; 25: 35–44.
18. Kastl SP, Speidl WS, Kaun C, Katsaros KM, Rega G, et al. In human macrophages the complement component C5a induces the expression of oncostatin M via AP-1 activation. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 498–503.
19. Kastl SP, Speidl WS, Kaun C, Rega G, Assadian A, et al. The complement component C5a induces the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human macrophages via NF-kappaB activation. *JTH* 2006; 4: 1790–7.
20. Frohlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J* 2013; 34: 1714–22.
21. Distelmaier K, Adlbrecht C, Jakowitsch J, Winkler S, Dunkler D, et al. Local complement activation triggers neutrophil recruitment to the site of thrombus formation in acute myocardial infarction. *Thromb Haemosta* 2009; 102: 564–72.
22. Rossen RD, Swain JL, Michael LH, Weakley S, Giannini E, et al. Selective accumulation of the first component of complement and leukocytes in ischemic canine heart muscle. A possible initiator of an extra myocardial mechanism of ischemic injury. *Circ Res* 1985; 57: 119–30.
23. Chenoweth DE. The properties of human C5a anaphylatoxin. The significance of C5a formation during hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1987; 59: 51–71.
24. Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, Marsh HC, Jr., Carson GR, et al. Soluble human complement receptor type 1: in vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science* 1990; 249: 146–51.
25. Vakeva AP, Agah A, Rollins SA, Matis LA, Li L, et al. Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy. *Circulation* 1998; 97: 2259–67.
26. Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, Theroux P, Hochman JS, et al. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* 2003; 108: 1184–90.
27. Verrier ED, Sherman SK, Taylor KM, Van de Werf F, Newman MF, et al. Terminal complement blockade with pexelizumab during coronary artery bypass graft surgery requiring cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *JAMA* 2004; 291: 2319–27.
28. Investigators AA, Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 43–51.
29. Sawa Y, Ichikawa H, Kagisaki K, Ohata T, Matsuda H. Interleukin-6 derived from hypoxic myocytes promotes neutrophil-mediated reperfusion injury in myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 511–7.
30. Gwechenberger M, Mendoza LH, Youker KA, Frangogiannis NG, Smith CW, et al. Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions. *Circulation* 1999; 99: 546–51.
31. Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Bao W, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study I: Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e003103.
32. Demyanets S, Huber K, Wojta J. Vascular effects of glycoprotein130 ligands – part II: pathophysiological role. *Vascul Pharmacol* 2012; 56: 34–46.
33. Demyanets S, Huber K, Wojta J. Vascular effects of glycoprotein130 ligands – part I: biomarkers and therapeutic targets. *Vascul Pharmacol* 2012; 57: 29–40.
34. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987–97.
35. Kleaveland O, Kunszt G, Bratlie M, Ueland T, Broch K, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 2406–13.
36. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
37. Krychtiuk KA, Kastl SP, Speidl WS, Wojta J. Inflammation and coagulation in atherosclerosis. *Hamostaseologie* 2013; 33: 269–82.
38. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016; 118: 145–56.
39. Speidl WS, Zeiner A, Nikfardjam M, Geppert A, Jordanova N, et al. An increase of C-reactive protein is associated with enhanced activation of endogenous fibrinolysis at baseline but an impaired endothelial fibrinolytic response after venous occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 30–4.
40. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
41. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162: 597–605.
42. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2739–48.
43. Lee RG, Crosby J, Baker BF, Graham MJ, Crooke RM. Antisense technology: an emerging platform for cardiovascular disease therapeutics. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6: 969–80.
44. Philippen LE, Dirx E, Wit JB, Burggraaf K, de Windt LJ, et al. Antisense microRNA therapeutics in cardiovascular disease: quo vadis? *Molec Ther* 2015; 23: 1810–8.
45. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262–8.
46. Crooke RM, Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, Koo S, et al. An apolipoprotein B antisense oligonucleotide lowers LDL cholesterol in hyperlipidemic mice without causing hepatic steatosis. *J Lipid Res* 2005; 46: 872–84.
47. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF, Su J, Bradley JD, et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 2006; 114: 1729–35.
48. Yu RZ, Geary RS, Flaim JD, Riley GC, Tribble DL, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of mipomersen sodium (ISIS 301012), a 2'-O-methoxyethyl modified antisense oligonucleotide targeting apolipoprotein B-100 messenger RNA, with simvastatin and ezetimibe. *Clin Pharmacol* 2009; 48: 39–50.
49. Akdim F, Tribble DL, Flaim JD, Yu R, Su J, et al. Efficacy of apolipoprotein B synthesis inhibition in subjects with mild-to-moderate hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2011; 32: 2650–9.
50. Akdim F, Stroes ES, Sijbrands EJ, Tribble DL, Trip MD, et al. Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1611–8.
51. Akdim F, Visser ME, Tribble DL, Baker BF, Stroes ES, et al. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1413–9.
52. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Chang MJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.
53. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, East C, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2012; 126: 2283–92.
54. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, Burgess LJ, Soran H, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS one* 2012; 7: e49006.
55. Visser ME, Wagener G, Baker BF, Geary RS, Donovan JM, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 1142–9.
56. Santos RD, Duell PB, East C, Guyton JR, Moriarty PM, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J* 2015; 36: 566–75.
57. Spence JD, Koschinsky M. Mechanisms of lipoprotein(a) pathogenicity: prothrombotic, proatherosclerotic, or both? *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1550–1.
58. Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 716–721.
59. Krychtiuk KA, Kastl SP, Hofbauer SL, Wannerth A, Goliasch G, et al. Monocyte subset distribution in patients with stable atherosclerosis and elevated levels of lipoprotein(a). *J Clin Lipidol* 2015; 9: 533–41.
60. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 470–77.
61. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–53.
62. Kostner KM, Marz W, Kostner GM. When should we measure lipoprotein(a)? *Eur Heart J* 2013; 34: 3268–76.
63. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015; 386: 1472–83.
64. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016; 388: 2239–53.
65. Derfler K, Steiner S, Sinzinger H. Lipoprotein-apheresis: Austrian consensus on indication and performance of treatment. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 655–63.
66. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nature Clin Practice Cardiovasc Med* 2009; 6: 229–39.
67. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013; 128: 2567–76.
68. European Association for Cardiovascular 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: 1769–18.
69. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 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 (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
70. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res* 2013; 112: 1405–8.
71. Pollin TI, Damcott CM, Shen H, Ott SH, Shelton J, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science* 2008; 322: 1702–5.
72. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *New Engl J Med* 2014; 371: 32–41.
73. Ginsberg HN, Brown WV. Apolipoprotein CIII: 42 years old and even more interesting. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 471–3.
74. Graham MJ, Lee RG, Bell TA, 3rd, Fu W, Mullick AE, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013; 112: 1479–90.
75. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 2200–6.
76. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 438–47.
77. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–507.

78. Weitz JI. Factor XI and factor XII as targets for new anticoagulants. *Thromb Res* 2016; 141 (Suppl 2): S40–S45.
79. Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, Tanne D, Seligsohn U. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood* 2008; 111: 4113–7.
80. Salomon O, Steinberg DM, Zucker M, Varon D, Zivelin A, et al. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2011; 105: 269–73.
81. Seligsohn U. Factor XI deficiency in humans. *JTH* 2009; 7 (Suppl 1): 84–7.
82. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 696–701.
83. Renne T, Oschatz C, Seifert S, Muller F, Antovic J, et al. Factor XI deficiency in animal models. *JTH* 2009; 7 (Suppl 1): 79–83.
84. Renne T, Pozgajova M, Gruner S, Schuh K, Pauer HU, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 2005; 202: 271–81.
85. Cheng Q, Tucker EI, Pine MS, Sisler I, Matafonov A, et al. A role for factor XIIa-mediated factor XI activation in thrombus formation in vivo. *Blood* 2010; 116: 3981–9.
86. Zhang H, Lowenberg EC, Crosby JR, MacLeod AR, Zhao C, et al. Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel antithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood* 2010; 116: 4684–92.
87. Crosby JR, Marzec U, Revenko AS, Zhao C, Gao D, et al. Antithrombotic effect of antisense factor XI oligonucleotide treatment in primates. *ATVB* 2013; 33: 1670–8.
88. Younis HS, Crosby J, Huh JI, Lee HS, Rime S, et al. Antisense inhibition of coagulation factor XI prolongs APTT without increased bleeding risk in cynomolgus monkeys. *Blood* 2012; 119: 2401–8.
89. Buller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015; 372: 232–40.
90. Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, Weitz JI. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *JTH* 2015; 13 (Suppl 1): S72–S81.
91. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206–214.
92. Jaffer IH, Stafford AR, Fredenburgh JC, Whitlock RP, Chan NC, Weitz JI. Dabigatran is less effective than warfarin at attenuating mechanical heart valve-induced thrombin generation. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002322.
93. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, Bassand JP, Bhatt DL, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.

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