

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

PCSK9-Hemmung als neues Prinzip der Lipidsenkung // PCSK9-Inhibitor as new Principle in Reducing the Lipid-Levels

Drexel H, Malin C, Säly CH

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2017; 24

(5-6), 102-104

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

PCSK9-Hemmung als neues Prinzip der Lipidsenkung

H. Drexel, C. Malin, C. H. Säly

Kurzfassung: PCSK9 ist ein Enzym, welches den LDL-Rezeptor abbaut und dadurch die zelluläre Aufnahme von LDL verringert. Als Folge steigt LDL-Cholesterin im Plasma an. Durch Hemmung von PCSK9 kann daher der LDL-Cholesterinspiegel gesenkt werden. Dies wurde erstmals durch genetische Studien belegt.

Die Hemmung von PCSK9 kann durch monoklonale humane Antikörper erfolgen, LDL-Cholesterin sinkt um ca. 50–60 %. Die erste Outcome-Studie, FOURIER, zeigte eine deutliche Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte. Der PCSK9-Hemmer Repatha® wurde bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Herzkrankheit zusätzlich zu einer oralen lipidsenkenden Therapie subkutan verabreicht. Die Therapie war hervorragend verträglich. Auch sehr niedrige LDL-Cholesterinspiegel (z. B. 20 mg/dl) führten zu keinen unerwünsch-

ten Reaktionen. In der EBBINGHOUSE-Studie wurde bestätigt, dass keine unerwünschten neurokognitiven Probleme auch bei sehr niedrigem LDL-Cholesterin auftraten.

Schlüsselwörter: LDL, LDL-Rezeptor, PCSK9, Endpunktstudien

Abstract: PCSK9-Inhibition as new Principle in Reducing the Lipid-Levels. PCSK9 is an enzyme that promotes the catabolism of LDL receptors. Due to a reduced number of LDL receptors, cellular LDL uptake is reduced and LDL cholesterol levels increase in plasma. Therefore, via inhibition of PCSK9, LDL cholesterol levels and cardiovascular events can be decreased. This has been suggested by Mendelian randomization studies.

Inhibition of PCSK9 can be accomplished by monoclonal human antibodies, which reduce LDL cholesterol by 50–60%. The first Outcome-Study published, FOURIER, significantly reduced cardiovascular endpoints. The PCSK9 inhibitor Repatha® was given subcutaneously to patients with atherosclerotic cardiovascular disease in addition to oral lipid lowering treatment and compared to oral lipid lowering treatment plus placebo. Safety was excellent. Even very low LDL cholesterol levels (e.g. 20 mg/dl) did not increase adverse reactions. This was confirmed in the EBBINGHOUSE study where no increase of neurocognitive problems was observed, even with very low LDL cholesterol levels. **J Kardiologie 2017; (5–6): 102–4.**

Key words: LDL, LDL receptor, PCSK9, Outcome studies

■ Die natürliche Rolle von PCSK9 im Lipidstoffwechsel

PCSK ist eine Abkürzung für Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin und bezeichnet eine Summe von Enzymen. Tabelle 1 fasst die Enzyme PCSK 1–9 zusammen. Wie man sieht, haben diese Enzyme die verschiedensten Aufgaben im Organismus. PCSK1 ist interessant in der Stoffwechselmedizin, da es in der Umwandlung von Proinsulin in Insulin involviert ist.

PCSK9 ist involviert in der zellulären Aufnahme von Low density Lipoproteinen (LDL). Abbildung 1 fasst den physiologischen Stoffwechselweg zusammen. Man kann sich den Prozess so vorstellen, dass die LDL-Teilchen, welche Kugelform haben, also eine Art Bällchen sind, an der Zelloberfläche vom sogenannten LDL-Rezeptor eingefangen werden. Diesen Rezeptor kann man sich als Körbchen vorstellen, welches das Bällchen LDL einfängt. Wenn jetzt kein PCSK9-Enzym vorhanden wäre, würde das LDL mit dem Rezeptor in die Zelle aufgenommen, dort vom Rezeptor abgespalten, das LDL würde abgebaut werden und der LDL-Rezeptor würde im Sinn eines Recyclings wieder an die Zelloberfläche gelangen, um dort wieder das nächste LDL-Teilchen (das nächste Bällchen) einzufangen.

Die Rolle von PCSK9 ist nun, LDL und LDL-Rezeptor zusammen zu kleben. Damit muss der LDL-Rezeptor zusammen mit LDL in der Zelle abgebaut werden und kann nicht mehr für das Recycling zur Verfügung stehen. Das Enzym PCSK9 bewirkt also, dass LDL-Rezeptoren verloren gehen und dadurch nicht mehr für die zelluläre Aufnahme von LDL zur Verfügung stehen.

■ Viel oder wenig PCSK9: Genetische Varianten

Die Auswirkungen der PCSK9-Interaktion mit LDL und dem LDL-Rezeptorkomplex ließ sich durch genetische Varianten erforschen. Es gibt Menschen mit erhöhter PCSK9-Funktion („gain of function“) und Menschen mit erniedrigter PCSK9-Funktion („loss of function“).

Es konnte nun gezeigt werden, dass die „Gain of function“-Mutationen zu erhöhter PCSK9-Expression führen. Dadurch wird der LDL-Rezeptorkomplex vermehrt abgebaut und es stehen weniger LDL-Rezeptoren zur Aufnahme von LDL zur Verfügung. Diese Situation führt zu Hypercholesterinämie, weil LDL-Partikel aus dem Plasma nicht mehr durch den Rezeptor in genügender Weise entfernt werden können. Die Folge dieser Hypercholesterinämie – die natürlich aufgrund der genetischen Ursache ein Leben lang besteht – ist eine verfrühte Atherosklerose.

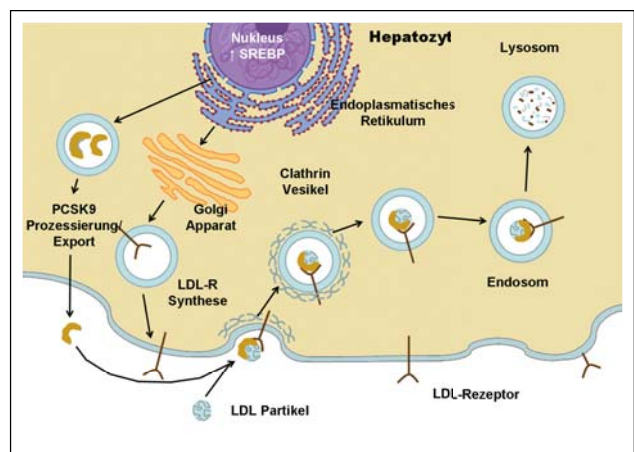


Abbildung 1: Zelluläre Aufnahme von LDL-Lipoproteinen (LDL): physiologischer Stoffwechselweg. Erstellt nach [1]. © C. Malin.

Eingelangt am 20. April 2017, angenommen am 21. April 2017.

Aus dem VIVIT-Institut, Feldkirch

Korrespondenzadresse: o. Univ.-Prof. Dr. Heinz Drexel, VIVIT-Institut, A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47; E-Mail: vivit@ikhf.at

Umgekehrt ist bei einer „Loss of function“-Mutation wenig Interaktion von PCSK9 mit dem LDL-Rezeptor gegeben, folglich werden LDL-Rezeptoren vor dem Abbau verschont und der LDL-Rezeptor kann gut an die Zelloberfläche rezyklieren. Damit können viele LDL-Partikel aus dem Plasma entfernt werden. Die Folge ist ein niedriger LDL-Cholesterinspiegel und damit ein niedriger Gesamtcholesterinspiegel. Da die genetische Variante lebenslang besteht, konnte hier schön gezeigt werden, dass dies einen Schutz vor Atherosklerose darstellt. Die Sequenz der Ereignisse ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Aufgrund dieser Schlüsselfunktion in der Atheroskleroseentstehung wurde fieberhaft nach Substanzen gesucht, welche PCSK9 hemmen. Der derzeit beste Ansatz sind monoklonale, vollhumane Antikörper (Abb. 2). In Österreich werden die Substanzen Alirocumab (Praluent®) und Evolocumab (Repatha®) angeboten. Die beiden Substanzen sind zugelassen und werden unter bestimmten Bedingungen erstattet (siehe Factbox). Eine dritte Substanz, Bococizumab, ist von einem anderen Hersteller wegen Nebenwirkungen nicht weiter entwickelt worden.

Klinische Studien

Sowohl Praluent® als auch Repatha® sind in großen Forschungsprogrammen untersucht worden und enorm effektiv [2, 3]. Sie senken das LDL-Cholesterin um 50–60 %. Eine erfreuliche weitere Wirkung besteht darin, dass sie auch den Atheroskleroserisikofaktor Lp(a) um etwa 25 % senken. Ein weiterer messbarer Effekt ist eine Senkung des Apoproteins B, des Hauptproteins von LDL, um ca. 49 %. Die Substanzen werden hervorragend vertragen. Wesentliche Nebenwirkungen dieser subkutan verabreichten Antikörper sind Injektionsreaktionen (etwa im 1-%-Bereich). Alle anderen Nebenwirkungen sind auf Placebo-Niveau.

Die entscheidende Frage ist nun natürlich, ob durch PCSK9-Hemmung klinische Endpunkte wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod verhindert werden können. Dafür gibt es aus 2 relativ kurzen Studien Hinweise. Hier wurden kardiovaskuläre Endpunkte um etwa 50 % gesenkt. Dies wurde aber nicht überinterpretiert, weil die Studien nicht als Outcome-Studien konzipiert waren.

Im März 2017 wurden die FOURIER-Studie [4] und die SPIRE-Studien [5, 6] bei der Jahrestagung des ACC in Washington, DC erstmals vorgestellt. Die FOURIER-Studie untersucht 27.564 Patienten mit klinisch evidenter kardiovaskulärer Erkrankung (KHK, PAVK, nicht-hämorrhagischer Schlaganfall). Diese erhielten zusätzlich zur Statintherapie Evolocumab (zwischen 140 mg wöchentlich – 420 mg monatlich) zur weiteren LDL-Senkung. Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wurde bei Patienten mit etablierter koronarer, zerebrovaskulärer oder peripherer vaskulärer Erkrankung signifikant gesenkt. Sehr deutlich war die Senkung der Inzidenz

Tabelle 1: Klassifizierung verschiedener Proprotein Konvertase-Enzyme: Biochemische und medizinische Bedeutung. © H. Drexel

	Biochemische Bedeutung	Medizinische Bedeutung
PCSK1	Type-I-Proinsulin Processing	Regulation der Insulin-Biosynthese
PCSK2	Processing einer Vielzahl an Prohormonen	Tumorentwicklung und Myokardinfarkt
PCSK3	Processing zellulärer Precursor Proteine	Tumorstadium und Infektion durch Pathogene
PCSK4	Processing von Hormonen und anderen Proteinvorläufern	Reproduktion und Transkription
PCSK5	Posttranslationales endoproteolytisches Processing	Schwangerschaftsetablierung und Gewebeentwicklung
PCSK6	Spaltung des Proteins Nodal	Tumorstadium und Regulierung durch Links-rechts-Achse
PCSK7	Processing von Proalbumin	Regulierung der Transkription
PCSK8	Processing von Transkriptionsfaktoren	Regulierung der Transkription
PCSK9	LDL-Rezeptor-Abbau	Regulierung der Plasma-Cholesterin-Homöostase

von Myokardinfarkt und ischämischem Schlaganfall. Daten zur Sicherheit von Evolocumab zeigen keine Zunahme an Myopathien, Katarakten, Diabetesinzidenz oder neurokognitiven Ereignissen. Etwas enttäuschend war jedoch die fehlende Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und damit der Gesamtmortalität. Die Studie wurde früher beendet als erwartet (Ereignis-bezogenes Design).

Der kombinierte primäre Endpunkt beinhaltete relative weiche Endpunkte wie z. B. koronare Revaskularisierung und Hospitalisierung für instabile Angina pectoris, nicht allein nur Daten zur Mortalität. Deshalb können aufgrund des Studiendesigns keine definitiven Mortalitätsangaben gemacht werden.

Tabelle 2: Auswirkungen von Mutationen im PCSK9-Gen auf die Atheroskleroseentstehung: Sequenz der Ereignisse. © H. Drexel

„Gain of function“-Mutation von PCSK9	„Loss of function“-Mutation von PCSK9
Niedrige LDL-Rezeptorzahl	Hohe LDL-Rezeptorzahl
Hohes LDL-Cholesterin	Niedriges LDL-Cholesterin
Frühe Atherosklerose	Schutz vor Atherosklerose

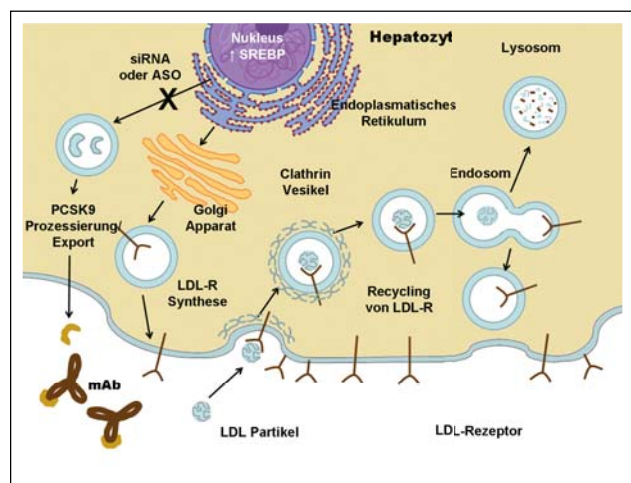


Abbildung 2: Wirkung monoklonaler Antikörper auf das Recycling der LDL-Rezeptoren. Erstellt nach [1]. © C. Malin.

bzw. fehlt die statistische Aussagekraft. Demgegenüber zeigte diese Studie jedoch, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins auf sehr niedrige Werte sicher ist (frühere Outcome-Studien haben dies nicht berücksichtigt). Dieses Ergebnis wurde ebenfalls durch die EBBINGHAUS-Studie bestätigt, welche sich insbesondere mit neurokognitiven Ereignissen bei Patienten mit sehr niedrigem LDL-Cholesterinspiegel befasst hatte – es konnten keine neurokognitiven Probleme beobachtet werden [7].

In den SPIRE-Studien über Bococizumab [5, 6] konnten die Ergebnisse aus der FOURIER-Studie prinzipiell bestätigt werden. Allerdings wurden diese Studien frühzeitig beendet, da die Entwicklung des Wirkstoffs durch den Sponsor nicht weitergeführt wurde. Im Vergleich zu Alirocumab und Evolocumab konnte Bococizumab nicht dieselbe dauerhafte Senkung des LDL-Cholesterins gewährleisten. Das dürfte daran liegen, dass letztere Substanz kein vollhumanisierter Antikörper ist.

Die ODYSSEY-OUTCOME-Studie wird etwa ein Jahr länger dauern. Sie schließt ausschließlich Patienten mit akutem Koronarsyndrom ein, also eine sehr homogene Hochrisiko-Population, und testet ebenfalls die Hypothese, ob durch die starke LDL-Cholesterinsenkung harte klinische Endpunkte stark reduziert werden können.

■ Praktische Erfahrungen

Eigene Erfahrungen mit solchen Outcome-Studien zeigen, dass sich das Lipidprofil zahlreicher Patienten mit akutem Koronarsyndrom nach Rehabilitation oder durch andere intensive Betreuung so weit verbessert, dass die Einschlusskriterien in PCSK9-Studien nicht mehr erfüllt sind. Weiters stehen manche Patienten subkutanen Injektionen vorerst skeptisch gegenüber. Dies ist aber leicht überwindbar. Auch Bedenken des jeweiligen Hausarztes haben wie bei allen Studien Einfluss auf die Entscheidung des Patienten zur Studienteilnahme. Dies zeigt deutlich die Bedeutung einer umfassenden Aufklärung/Information der Patienten/Hausärzte bei Studien innovativer Therapieansätze.

Die wesentlichen Indikationen für PCSK9-Hemmer sind derzeit einzeln oder kombiniert:

1. Patienten in der Sekundärprävention, die ihren Zielwert nicht erreichen,
2. Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie,

Tabelle 3: Ein Ansatz zur Erhöhung der Statinadhärenz. Erstellt nach Daten aus [8]. © H. Drexel

Problem	Antwort/Lösung
Widerwillen gegen Therapiebeginn	Aufklärung über MI und Schlaganfall
Früher Therapieabbruch	Wiederholte Aufklärung
Muskelschmerzen	Kausalität eruieren (Genauere Lokalisierung, ...)
Erneuter Statinversuch	Gleiches Problem
Dosisanpassung oder Kombination mit Ezetimib	Falls nicht erfolgreich oder bei hohem Risiko
Therapie mit PCSK9-Inhibitor	

3. Patienten mit Statintoleranz: Dazu verweisen wir auf ein aktuelles Positionspapier der *ESC Working Group for Cardiovascular Pharmacotherapy*. Hier ist ein umfassender Ansatz zur Steigerung der Statinadhärenz in der Statintherapie vorgestellt (Tab. 3, [8]). Für die vernünftige Erstattung der PCSK9-Hemmer wird es entscheidend sein, dass die Statintoleranz genau definiert ist und das Potential der Steigerung der Adhärenz ausgeschöpft wird.

■ Factbox: Erstattungskriterien für Alirocumab und Evolocumab

Praluent®

Dosen: 75 mg und 150 mg

Repatha®

Dosis: 140 mg

- Primäre Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention nach akutem kardiovaskulären Ereignis (KHK, PAVK, ischämischer Insult)
- Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko
- Professionelle Ernährungsberatung, Blutdruckkontrolle, HbA1c < 7,5 %, angestrebte Raucherabstinenz
- LDL-C < 100 mg/dl nicht erreicht trotz 3-monatiger maximal verträglicher Statintherapie mit Ezetimib
- Statinunverträglichkeit
- Diagnose und Erstverordnung durch ein spezialisiertes Zentrum von Fachärzten für Innere Medizin mit Additivfach Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen.
- Regelmäßige Kontrollen nur durch entsprechende Fachabteilungen, Zentren oder mit Fettstoffwechselstörungen erfahrene Ärzte.
- Laborkontrolle 2–3 Monate nach Therapiebeginn mit Praluent®: LDL-C um mind. 40 % gesenkt bzw. LDL < 70 mg/dl.

Die Preise werden mit dem Hauptverband der Sozialversicherungsträger dauernd neu verhandelt.

■ Interessenkonflikt

H. Drexel, C. Malin: keiner
C. H. Säly: Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Genericon, Merck, MSD, Orphan, Pfizer, Sanofi

Literatur:

1. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. Review. *Atherosclerosis* 2013; 228: 18–28.
2. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, et al., ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–9.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017 [Epub ahead of print].
5. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, et al., for the SPIRE Investigators. Lipid-Reduction Variability and Anti-drug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med* 2017; 376: 1517–26.
6. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, et al., for the SPIRE Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1527–39.
7. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Schneider J, et al. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy-A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clin Cardiol* 2017; 40: 59–65.
8. Vonbank A, Agewall S, Kjeldsen KP, Lewis BS, Torp-Pedersen C, et al. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J* 2017; in press.

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