

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Aktuelles: Der PCSK9-Hemmer
Alirocumab senkt wirksam atherogene
Lipoproteine bei Patienten mit
Diabetes mellitus**

Stulnig T

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2017; 24

(11-12), 306-308

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

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

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

Aktuelles:

Der PCSK9-Hemmer Alirocumab senkt wirksam atherogene Lipoproteine bei Patienten mit Diabetes mellitus

T. Stulnig

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Erstmals zeigen zwei Studien mit dem PCSK9-Hemmer Alirocumab die Wirksamkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Typ 1. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der PCSK9-Hemmer in dieser Hoch- und Hochstrisikopopulation.

Schon Ende der 1990er-Jahre zeigten Studien das enorm hohe kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Diabetes mellitus selbst in der Primärprävention auf [1]. Deshalb sollten gemäß Österreichischem Lipidkonsensus 2016 fast alle Patienten mit Diabetes mellitus – ausgenommen sind nur gesunde Typ-1-Diabetiker < 40 Jahre – ein LDL-C-Ziel von < 70 mg/dl erreichen [2]. Auch die ESC schließt einen Großteil der Diabetes-Patienten > 40 Jahre in die Hochstrisikogruppe ein [3]. Trotzdem sind gemäß jüngsten Daten aus Europa nur 22 % der Männer und 17 % der Frauen mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen im Zielbereich [4]. Rund 42 % bzw. 45 % erreichen nicht einmal LDL-C < 100 mg/dl und dies, obwohl rund 85 % der Patienten mit Statinen behandelt werden. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung neuer Medikamente für die zielkonforme Lipidsenkung auch bei Diabetes-Patienten.

Diese weisen oft keine isolierte Hypercholesterinämie auf, sondern eine „diabetische Dyslipidämie“, die mit erhöhten Triglyzeriden und einem erniedrigten HDL-Cholesterin einher geht. Durch die begleitende Hypertriglyzeridämie bleibt das LDL-C (neben dem Lipoprotein[a], sofern vorhanden) nicht das einzige atherogene Lipoprotein. Triglyzeridreiche atherogene Lipoproteine wie VLDL und dessen Remnants führen dazu, dass der LDL-C-Wert das

lipidvermittelte kardiovaskuläre Risiko nur mehr eingeschränkt repräsentiert. Auch führen die dabei vorliegenden „small dense“-LDL-Partikel dazu, dass durch das LDL-Cholesterin die Anzahl der atherogenen LDL-Partikel deutlich unterschätzt wird. Deshalb wird bei Triglyzeridwerten von > 200 mg/dl in den ESC/EAS-Guidelines wie auch im Österreichischen Lipidkonsensus das Non-HDL-C oder alternativ das ApoB als sekundäres Lipidziel gefordert, wobei die Non-HDL-C-Zielwerte bei < 100 mg/dl bzw. < 130 mg/dl für Höchst- und Hochrisikopatienten gelten [2, 3].

Eine rezente Meta-Analyse zeigte, dass Patienten, die zwar das LDL-C-Ziel < 100 mg/dl, nicht aber das Non-HDL-C-Ziel < 130 mg/dl erreichen, ein um 32 % erhöhtes Risiko für bedeutsame kardiovaskuläre Ereignisse haben gegenüber Patienten, die beide Ziele erreichen [5]. Weiters steigt das kardiovaskuläre Risiko durch das Non-HDL-C um 26 % mehr als durch das LDL-C [6], sodass das Non-HDL-C in der klinischen Routine den wesentlichen Risikoparameter für Dyslipidämie-Patienten darstellen sollte. Aus diesem Grund ist es vor allem für Patienten mit Diabetes mellitus von enormer Bedeutung, auch das Non-HDL-C-Ziel (bzw. alternativ das ApoB-Ziel) zu erreichen, um eine optimale kardiovaskuläre Risikoreduktion zu erzielen.

PCSK9-Hemmer haben in der Primärprävention ihren Eingang in die intensive Lipidtherapie bei gleichzeitig hervorragender Verträglichkeit gefunden. Die Bedeutung dieser neuen Therapieform wurde zuletzt durch zwei positive Outcome-Studien unabhängig voneinander in der Sekundärprävention bzw. bei Hochrisikopatienten unterstrichen [7–9].

■ Das ODYSSEY DM-Programm

Als bedeutsame Folgeanalysen wurden beim Europäischen Diabeteskongress EASD 2017 (11.–15. September 2017, Lissabon, Portugal) Wirksamkeitsdaten von Alirocumab zur Lipidsenkung speziell bei Diabetes-Patienten aus dem ODYSSEY-DM-Programm präsentiert.

ODYSSEY DM-INSULIN ist eine randomisierte, prospektive Studie über 24 Wochen bei Patienten mit insulintherapiertem Diabetes vom Typ 2 und Typ 1 mit maximal tolerierter Statintherapie, bei denen Alirocumab gegen Placebo verglichen wurde. Primärer Wirksamkeitsparameter war die LDL-C-Konzentration. Die Patienten hatten ein Ausgangs-LDL-C über dem Ziel von < 70 mg/dl trotz Statinen und anderen Lipidsenkern. Dabei wurden mögliche Wechselwirkungen durch die simultane Therapie mit zwei subkutanen Biologika – Insulin und Alirocumab – untersucht. Alirocumab wurde primär mit 75 mg dosiert und ggf. bei fehlender Zielerreichung von LDL-C < 70 mg/dl nach 12 Wochen auf 150 mg alle 2 Wochen auftitriert. 441 der 517 Patienten hatten einen Typ-2-Diabetes. Mit einem mittleren HbA1c von 7,5 % bzw. 7,8 % waren die Typ-2- und Typ-1-Diabetes-Patienten glykämisch einigermaßen gut eingestellt. Knapp ¼ der Patienten hatten eine Statintherapie, beinahe alle anderen gaben eine Statinunverträglichkeit an. Das Ausgangs-LDL-C lag bei 110 ± 37 mg/dl bzw. 121 ± 51 mg/dl (Mittel $\pm$ SD), das Non-HDL-C bei 145 ± 45 bzw. 144 ± 56 mg/dl bei Typ-2- und Typ-1-Patienten.

Durch die Behandlung mit Alirocumab wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes das LDL-C um $48,2 \pm 1,6$ % (Mittel $\pm$ SE) gesenkt, gegenüber einer Steigerung bei Placebo um $0,8 \pm 2,2$ % (placeboberei-

nigte Senkung $49,0 \pm 2,7 \%$; $p < 0,0001$). Die mittlere placebokorrigierte Senkung des Non-HDL-C belief sich auf $38,7 \%$ und $42,7 \%$ bei Typ 2 und Typ 1. Auch die Anzahl der LDL-Partikel und das ApoB, letzteres als Maß für die Anzahl atherogener Lipoproteine, wurden durch die Behandlung mit Alirocumab reduziert, letzteres um $36,7 \%$ bzw. $39,0 \%$. 80 % der Patienten erhielten Alirocumab 75 mg, die restlichen wurden auf 150 mg auftitriert. Die placebobereinigte LDL-C-Senkung lag bei Typ-1-Diabetes-Patienten bei $47,8 \pm 6,5 \%$ ($p < 0,0001$), wobei 63 % die 75-mg-Dosis behielten. Damit erreichten $76,4 \%$ bzw. $70,2 \%$ der Typ-2- bzw. Typ-1-Patienten ein LDL-C $< 70 \text{ mg/dl}$ (Abb. 1).

Ebenso erreichten $70,9$ bzw. $79,0$ Patienten ein Non-HDL-C $< 100 \text{ mg/dl}$ und damit den zweiten wichtigen Zielwert. HbA_{1c} und Nüchternblutzucker blieben über die Dauer der Studie unverändert, ebenso die Insulindosis und die Anzahl der anderen antihyperglykämischen Medikamente. Demnach konnte die ODYSSEY DM-Insulin-Studie nachweisen, dass die gemeinsame Verabreichung von Insulin die Wirksamkeit der Lipidsenkung durch Alirocumab nicht beeinträchtigt, und umgekehrt Alirocumab keine negativen Effekte auf die glykämische Kontrolle und die antihyperglykämische Therapie ausübt.

Die zweite Diabetes-Studie mit Alirocumab, ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA war eine Open-label-Studie über 24 Wochen bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie auf maximal tolerierter Statintherapie. Als Einschlusskriterien mussten die Patienten ein Non-HDL-C $\geq 100 \text{ mg/dl}$, Triglyzeride zwischen 150 und 500 mg/dl erfüllen und eine manifeste atherosklerotische Gefäßerkrankung oder alternativ andere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen. Der primäre Wirksamkeitsparameter war entsprechend der Selektion von Patienten mit Dyslipidämie nicht das LDL-C, sondern das Non-HDL-C, welches zu Studienbeginn bei $157 \pm 47 \text{ mg/dl}$ lag. Die Studienpopulation war mit einem mittleren BMI von knapp 33 kg/m^2 adipös. Das HbA_{1c} lag mit $7,1 \pm 0,9 \%$ (Mittel $\pm$ SD) im akzeptablen Bereich, wobei $38,3 \%$ der Patienten Insulin verwendeten. Eine manifeste Gefäßerkrankung lag bei $34,4 \%$ der Patienten vor. An Risikofaktoren bestand bei $88,1 \%$ der

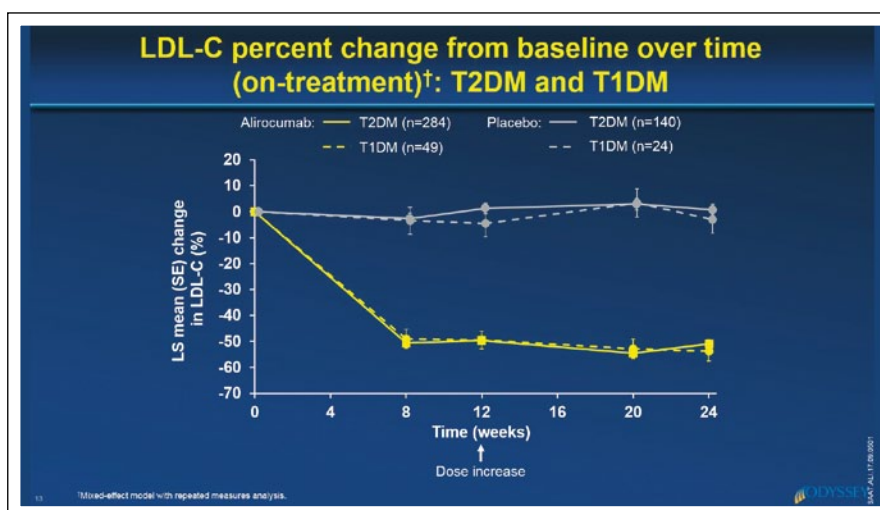


Abbildung 1: ODYSSEY-DM-INSULIN. LDL-C-Senkung durch Alirocumab bei T1DM und T2DM. Der Großteil der Patienten, etwa 80 % der T2DM- und 65 % der T1DM- Patienten, wurde mit 75 mg Alirocumab therapiert. © Sanofi

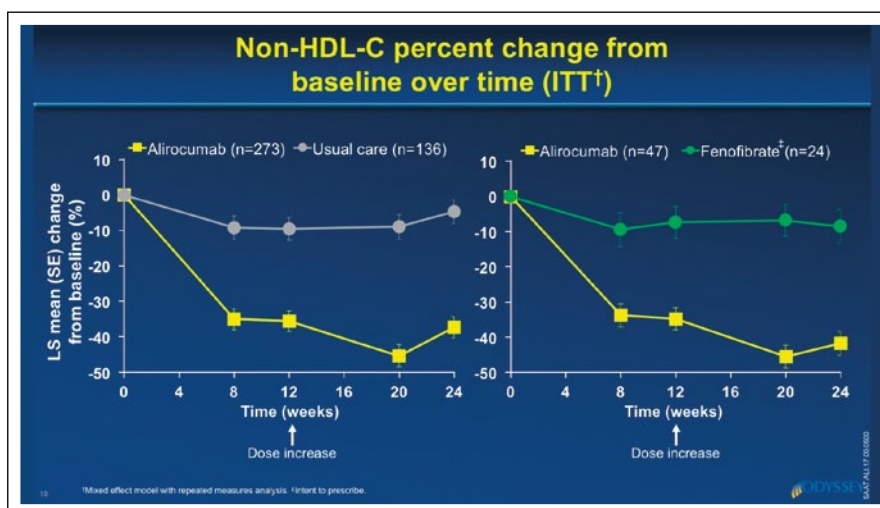


Abbildung 2: ODYSSEY-DM-DYSLIPIDEMIA. Non-HDL-C-Senkung durch Alirocumab in der Gesamtpopulation (links) bzw. dem Fenofibrat-Arm. © Sanofi

Patienten eine Hypertonie, $14,8 \%$ waren Raucher, $15,5 \%$ hatten eine chronische Niereninsuffizienz. Die Patienten wurden 2:1 auf Alirocumab (75 mg oder bei fehlender Zielerreichung nach 12 Wochen 150 mg) oder Kontrolle mit „üblicher Lipidtherapie“ randomisiert, wobei in der Kontrollgruppe die Hinzugabe von Ezetimib, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren oder Nikotinsäure erlaubt war, wobei die Entscheidung vor der Randomisierung getroffen und die Randomisierung innerhalb dieser Strata vorgenommen wurde. Das Non-HDL-C wurde durch Alirocumab bereinigt um $32,5 \pm 2,5 \%$ (Mittel $\pm$ SE) reduziert (Abb. 2), wobei 64% 75 mg Alirocumab erhielten. Der Vergleich zu Fenofibrat-behandelten Patienten wurde separat ausgewertet und zeigte mit $-33,3 \pm 5,9 \%$ eine ähnlich stärkere Senkung des Non-HDL-C. Somit wurde das Non-HDL-C-Ziel $< 100 \text{ mg/dl}$ bei $66,9 \%$ der Alirocumab-

Patienten erreicht, aber nur bei $17,7 \%$ der Patienten mit „usual care“.

Im Fenofibrat-Arm lag die Zielwerterreichung mit Alirocumab bei $65,2 \%$ im Vergleich zu $10,1 \%$ mit Fenofibrat. Etwa 70% der Patienten mit Alirocumab erreichten das LDL-C-Ziel $< 70 \text{ mg/dl}$. Auch das ApoB wurde placebobereinigt um $32,3 \%$ reduziert, die Anzahl der LDL-Partikel um $37,8 \%$. Insgesamt konnte damit Alirocumab im direkten Vergleich in einem „real-life“ ähnlichen Szenario seine überlegene lipidsenkende Wirkung gegenüber anderen Alternativen bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit Dyslipidämie unter Beweis stellen.

Wie in allen anderen bereits publizierten Studien wurde Alirocumab auch in diesen beiden Untersuchungen bestens toleriert mit Nebenwirkungsraten auf Placebo-Niveau.

■ Zusammenfassung

Insgesamt konnte mit diesen rezenten Studien die hochwirksame Senkung atherogener Lipoproteine durch Alirocumab spezifisch bei Diabetes-Patienten nachgewiesen werden.

Literatur

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
2. Toplak H, Ludvik B, Lechleitner M, et al. Austrian Lipid Consensus on the management of metabolic lipid disorders to prevent vascular complications: A joint position statement issued by eight medical societies. 2016 update. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl 2): S216–28.
3. Authors/Task Force M, Catapano AL, Graham I, 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). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344.

4. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 2007–18.

5. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1302–9.

6. Sniderman A, McQueen M, Contois J, Williams K, Furberg CD. Why is non-high-density lipoprotein cholesterol a better marker of the risk of vascular disease than low-density lipoprotein cholesterol? *J Clin Lipidol* 2010; 4: 152–5.

7. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Boccizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1527–39.

8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.

9. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig
Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Stoffwechsel
Klinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
thomas.stulnig@meduniwien.ac.at

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