

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Aktuelle Entwicklungen und Grenzen in der Lipidtherapie

Föger B

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2015;

12 (4), 9-14

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen

Dioscomb® 1000 mg
Filmtabletten

Mikronisierte Flavonoide,
die Diosmin und andere als Hesperidin
bezeichnete Flavonoide enthalten

EXTRACTUM PHARMA

18
Filmtabletten

18 Filmtabletten
Dioscomb® 1000 mg
Filmtabletten

Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD Dezember 2024

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102), Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guaragalactomanan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
PHARMA

Aktuelle Entwicklungen und Grenzen in der Lipidtherapie

B. Föger

Kurzfassung: Die unmittelbar bevorstehende Einführung einer neuen, hochwirksamen LDL-C-senkenden Behandlungsmodalität (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9- [PCSK9]-Hemmer) wirft, ähnlich wie zu Beginn der Statin-ära, eine Fülle von Fragen auf: Werden neue, noch niedriger angesetzte Zielwerte (z. B. LDL-C < 50 mg/dl bei Hochrisikopatienten) weiteren klinischen Nutzen bringen? Wird das Problem der statininduzierten Muskelnebenwirkungen durch PCSK9-Hemmer umgangen werden können? Wird die Verfügbarkeit dieser (wohl hochpreisigen) Medikamentengruppe zu einem neuen Fokus auf Screening für familiäre Hypercholesterinämie beitragen?

Während der Nutzen der LDL-C-Senkung 2015, auch aufgrund der überzeugenden „Rehabilitierung“ von Ezetimib, eindeutig ist, ist HDL als kausaler Risikofaktor aufgrund von „Mendelian Randomisation Analyses“ und der negativen bzw. neutralen Interventionsstudien mit den „HDL-anhebenden Medikamenten“ Torcetrapib, Dalcetrapib und Niacin ± Laropirant immer mehr

umstritten. Eine Klärung ist hier nur mittelfristig unter besonderer Berücksichtigung der HDL-Funktionalität zu erwarten. Grenzen der Lipidtherapie 2015 sind einerseits klinische Trägheit und damit oft unzureichende Lipidintervention des Behandlers, sowie andererseits unzureichende Adhärenz auf Patientenseite, u. a. aufgrund von realen oder fiktiven Nebenwirkungen. Weit fortgeschrittene Organerkrankungen wie schwere Aortenstenose, dialysepflichtiges Nierenversagen oder schwere Herzinsuffizienz lassen sich durch LDL-Senkung dann auch erwartungsgemäß nicht mehr (wesentlich) günstig beeinflussen.

Schlüsselwörter: LDL-C, HDL-C, PCSK9, CETP, Statine, FH

Abstract: Current Developments and Frontiers in Lipid Lowering Treatment. The advent of PCSK9-inhibitors, a drug class highly effective in LDL-lowering, raises a number of questions: Will achieving even lower LDL-C target levels yield clinical benefit in high risk patients?

Will PCSK9-inhibitors solve the dilemma of statin-associated muscle symptoms? Will new focus be put on identification and molecular characterization of FH-patients?

While the benefit of LDL lowering is obvious, the role of HDL as a causal factor in atherosclerosis is increasingly being challenged. Negative intervention studies with two different classes of HDL-raising drugs, i. e. niacin and the CETP-inhibitors torcetrapib and dalcetrapib have importantly contributed to this development. Treatment fatigue both on part of physicians and patients continues to be a major obstacle to optimal protection from atherosclerotic complications. However, sometimes we come too late. Severe aortic stenosis, severe heart failure, and end-stage renal disease are settings where LDL lowering has been proven in large intervention trials to be of little use anymore. **Z Gefäßmed 2015; 12 (4): 9–14.**

Key words: LDL-C, HDL-C, PCSK9, CETP, Statins, FH

■ Aktuelle Entwicklungen in der Lipidtherapie

Ezetimib: Endgültiger Wirksamkeitsbeweis 2014 in IMPROVE IT erbracht

Ezetimib (EZE) senkt durch spezifische Bindung an NPC1L1 (Niemann-Pick C-1 like 1-protein) die Resorption von Cholesterin aus dem Dünndarm. Dies betrifft sowohl das Nahrungscholesterin als auch, quantitativ bedeutsamer, über die Galle ausgeschiedenes Cholesterin und führt durch Hochregulierung von LDL-Rezeptoren v. a. in der Leber zu einer LDL-C-Senkung von ca. 18 %.

In der **IMPROVE IT-Studie** wurden 18.144 Patienten innerhalb von 10 Tagen nach Auftreten eines akuten Koronarsyndroms (ACS) auf Simvastatin 40 mg ± Ezetimib 10 mg randomisiert. Explizit ausgeschlossen wurden Patienten mit manifester LDL-C-Erhöhung, sodass lediglich Patienten mit LDL-C 50–125 mg/dl (bzw. 50–100 mg/dl bei lipidsenkender Vorbehandlung) eingeschlossen werden konnten. 29 % der Patienten erlitten einen STEMI, 47 % einen NSTEMI und 24 % instabile AP (= IAP). Das mediane LDL-C in der Kontrollgruppe lag mit 69,5 mg/dl im Zielbereich von < 70 mg/dl (unter anderem aufgrund einer Auftitrierung auf 80 mg Simvastatin bei 27 % der Kontrollpatienten); das mediane LDL-C in der Simvastatin+EZE-Gruppe lag bei 53,7 mg/dl, also \approx 16 mg/dl niedriger. Der primäre Studienendpunkt (CV-Tod, Myokard-

infarkt, Schlaganfall, IAP und koronare Revaskularisierung > 30 Tage nach Randomisierung) wurde bei 34,7 % der Kontrollpatienten und 32,7 % der Simvastatin+EZE-Patienten erreicht, was einer „number-needed-to-treat“ (NNT) von 50 Patienten über 7 Jahre, um ein derartiges erstmalig auftretendes Ereignis zu verhindern, entspricht (HR 0,94; p = 0,016). Beachtet man allerdings nicht nur erstmalige, sondern auch rekurrente vaskuläre Ereignisse, so ergibt sich für diese totalen vaskulären Ereignisse eine deutlich robustere Risikoreduktion (RR) von 9 % (HR 0,91; p = 0,007). Die (allerdings nicht prädefinierte und demnach nicht adäquat gepowerte) Analyse der Einzelereignisse zeigt eine signifikante Reduktion von MCI (p = 0,002) und ischämischem Schlaganfall (p = 0,008) und keinen Effekt auf die kardiovaskuläre und die Gesamtsterblichkeit. Kontroversiell könnte die Diskussion über die Subgruppenanalyse der diabetischen Patienten (27 % der Kohorte), welche besonders profitierten, werden. Patienten mit Diabetes wiesen unter Simvastatin einen primären Endpunkt (EP) in 45 % auf, unter Simvastatin+EZE nur in 40 %, was einer NNT von 20 pro 7 Jahre entspräche. Trotz signifikantem Interaktionstest (p = 0,023) sollte die Gesamtstudie global sowohl für nicht-diabetische als auch für diabetische Patienten positiv gewertet werden. Erfreulicherweise traten in der Simvastatin+EZE-Gruppe weder Muskel- noch Leber-NW vermehrt auf.

Insgesamt können 3 wesentliche Schlüsse aus „IMPROVE IT“ gezogen werden:

1) Erstmals liegt ein unbestreitbarer Wirksamkeitsnachweis für eine Kombination von Nicht-Statins-Lipidsenkern (und zwar Ezetimib) in Kombination mit Statinen vor. Dies war u. a. durch die AHA/ACC-Leitlinien vom November 2013 heftig in Abrede gestellt worden.

Eingelangt am 29. Mai 2015, angenommen am 2. Juni 2015

Aus dem LKH Bregenz

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Doz. Dr. Bernhard Föger, Abteilung für Innere Medizin, LKH Bregenz, A-6900 Bregenz, Carl-Pedenz-Straße 2; E-Mail: bernhard.foeger@lkhb.at

Tabelle 1: Fazit der IMPROVE IT-Studie. © B. Föger

- Erste Studie mit unzweifelhaftem Beleg für ein Lipidsenkeradd-on zu einem Statin
- Reduktion der CV-Ereignisse (NNT 50), jedoch nicht der Gesamtsterblichkeit
- Besonderer Nutzen bei der diabetischen Subgruppe
- Keine Sicherheitsbedenken
- IMPROVE IT belegt den Nutzen der LDL-C-Senkung „on top of statins“

CV: kardiovaskulär; NNT: „number needed to treat“

2) Erstmals konnte prospektiv gezeigt werden, dass selbst ein LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl noch nicht optimal ist („the lower, the better“).

3) Weitere wesentliche Information kommt aus dem zeitlichen Verlauf der Kurven: Eine Separierung der Kurven erfolgt erst nach ca. 1 Jahr; der Nutzen der LDL-C-Senkung beeinflusst also nicht so sehr die Akutereignisse unmittelbar nach ACS, sondern die chronische Phase der KHK in den Jahren danach (Tab. 1).

Bereits die **SHARP-Studie** an 9270 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) hatte über eine Studiendauer von knapp 5 Jahren durch eine LDL-C-Senkung von 107 auf 74 mg/dl eine 17-%-Absenkung der schweren vaskulären Ereignisse (MACE) durch Simva20mg+EZE vs. Placebo gebracht ($p < 0,002$) [1]. Die Wirksamkeit war bei den 2/3 der Patienten in der Prä dialyse klar, während bei dem 1/3 der dialysierten Patienten kein eindeutiger Nutzen zu sehen war. Dementsprechend können 3 wesentliche Schlüsse aus SHARP gezogen werden:

1) Atorvastatin (in der 4D-Studie) und Rosuvastatin (in der AURORA-Studie) erbrachten negative Ergebnisse, weshalb Statine bei CKD < 30 ml/min auch nicht als evidenzbasiert gelten können. Dementsprechend war Placebo für SHARP der geeignete Referenzarm.

2) Die Kombination von Simvastatin und Ezetimib erwies sich in der schwierigen Situation der Prä dialyse und Dialyse sowohl effektiv als auch sicher. Sie stellt also für viele ältere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine valide Behandlungsoption dar.

3) Die Empfehlung der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) für obige Situation lautet daher salomonisch: Statin-Ezetimib (1A) oder Statin. Für die Statinanwendung werden bei eGFR < 60 ml/min (!) folgende, reduzierte Grenzdosen empfohlen: Simvastatin 40 mg, Atorvastatin 20 mg und Rosuvastatin 10 mg.

MTP-Hemmer Lomitapid und apoB-Synthese-Hemmer Mipomersen zur klinischen Anwendung bei homozygoter FH zugelassen

Das Mikrosomale Triglyzerid- (TG-) Transferprotein (MTP) ist im endoplasmatischen Retikulum von Enterozyten und Hepatozyten lokalisiert und vermittelt den Transfer von Neutralfetten, v. a. TG in neu synthetisiertes apoB, einem kritischen Schritt in der Synthese von Chylomikronen und VLDL. Bei vollständigem Fehlen von MTP kommt es zur klinischen Abetalipoproteinämie, einem Malabsorptionssyndrom mit Fehlen apoB-hältiger Lipoproteine im Plasma, Steatorrhoe, Vitamin-E-Mangel und Neurodegeneration. Lomitapid ist ein

kleinmolekularer, oral verfügbarer Inhibitor von MTP, welcher additiv zu Statinen und Lipidapherese eine zusätzliche LDL-C-Senkung von 40 % bewirkt. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen (NW) sind vom Wirkmechanismus von Lomitapid ableitbar und waren gastrointestinale Beschwerden, Reduktion von Vitamin E im Plasma, Transaminasenerhöhung (14 % $> 5 \times$ ULN) und Fettleber. Das MR-spektrometrisch gemessene Leberfett stieg von im Mittel 1 % auf 8,6 % nach 6 Monaten an; danach blieb es konstant (8,3 % nach 18 Monaten). Lomitapid hemmt CYP3A4 direkt und steigert damit z. B. die Plasmaspiegel von Simvastatin um das ca. 1,7-Fache; zudem bestehen PK-Interaktionen mit Kumارين und Substraten von P-Glykoprotein (wie z. B. Digoxin). Im Dezember 2012 bzw. 2013 erhielt Lomitapid die FDA- und EMA-Zulassung zur Behandlung der homozygoten FH (Juxtapid; Lojuxta) [2].

ApoB-100 ist das zentrale Strukturprotein von VLDL, IDL und LDL beim Menschen mit weitgehend selektiver Expression in der Leber. Mipomersen ist ein Zweitgenerations-Antisense-Oligonukleotid, welches im Hepatozyten spezifisch an apoB-100-mRNA bindet und zu deren Abbau führt. Damit wird die apoB-100-Produktion gebremst. Eine 1x/Woche subkutane Applikation von Mipomersen führt bei behandelten Patienten mit homozygoter FH zu einer weiteren ca. 25-%-Senkung von Plasma apoB, LDL-C und Nicht-HDL-C sowie zu einer 17-%-Senkung der TG und einer 31-%-Senkung von Lp(a). Die LDL-C-Senkung war hierbei äußerst variabel (zwischen +2 % und -82 %). Unerwünschte Wirkungen waren lokale und systemische Injektionsreaktionen sowie Hepatopathie. 12 % der Patienten entwickelten eine SGPT-Erhöhung $> 3 \times$ ULN und einzelne Patienten entwickelten eine, aufgrund des Wirkmechanismus ableitbare, ausgeprägte Fettleber. Im Januar 2013 erhielt Mipomersen (Kynamro) die FDA-Zulassung zur Behandlung der homozygoten FH; eine europäische Zulassung liegt aktuell nicht vor.

Fazit: Die erste klinische Anwendung von Antisensestrategien in der Lipidintervention (wie Mipomersen) stellt jedenfalls einen Meilenstein dar. Aktuell sind MTP- und apoB-Synthese-Hemmer allerdings lediglich in der Nischenindikation homozygoter FH zugelassen, was einerseits am NW-Spektrum (Transaminasenerhöhung bis NAFLD) und andererseits am hohen Preis liegt. Nachdem epidemiologische Analysen unter Einbeziehung Mendelianischer Randomisation klar zeigen, dass TG-reiche Lipoproteine (TGRLP) (IDL, VLDL-Remnants, Chylomikronen-Remnants) eine wichtige Komponente des residualen kardiovaskulären Risikos unter Statintherapie darstellen, steht die Senkung von TGRLP nunmehr ganz im Fokus. Die Weiterentwicklung obiger Therapieprinzipien (z. B. apoC-III-Hemmung mit Antisensetechnologie) bietet hierzu jedenfalls einen vielversprechenden Ansatz [2].

Cholesterinester-Transfer-Protein- (CETP-) Inhibitoren: *quo vadis?*

CETP katalysiert den Austausch von TG und Cholesterinestern zwischen TGRLP auf der einen und LDL- und HDL-Partikeln auf der anderen Seite. Dies führt, nach weiteren Lipolyse-schritten, zu einer Absenkung der HDL-C-Konzentration im Plasma, was nach traditionellem Verständnis pro-atherogen sein sollte. Basierend auf scheinbarer Atheroprotektion bei Men-

Tabelle 2: Zielstrukturen von PCSK9 (2015). © B. Föger


- PCSK9: Autoproteolyse Q 152 (= enzymatisch; 2014)
- LDL-R ↓ : vorwiegend in der Leber (= als Chaperon; 2004)
- VLDL-R, apoER2, LRP ↓: unabhängig von LDL-R (z. B. im Fettgewebe als Chaperon; 2008)
- Lp(a): Sekretionsteigerung (?); 2008
- apoB-100: Sekretionsteigerung; 2012
- TICE: Suppression (= Mechanismus unklar; 2013)

TICE: transintestinal cholesterol excretion; LDL-R: low density lipoprotein-receptor; VLDL-R: very low density lipoprotein-receptor; apoE-R: apolipoprotein E-receptor; Lp(a): Lipoprotein (a)

schen mit genetischer CETP-Defizienz und vermehrter Atherosklerose im CETP-transgenen Mausmodell suchte man nach spezifischen Inhibitoren dieses Stoffwechselwegs. Der CETP-Hemmer Torcetrapib führte in der **ILLUMINATE-Studie** trotz einer robusten Anhebung von HDL-C um 72 % zu mehr kardiovaskulären Ereignissen und höherer Mortalität. Dalcetrapib erhöhte HDL-C nur moderat um 31 % und war kardiovaskulär weder nützlich noch schädlich. Diese beunruhigenden Ergebnisse könnten mit einem „off-target“-Effekt von Torcetrapib (Hypertonie, Hyperaldosteronismus) und der fehlenden LDL-C-Absenkung durch Dalcetrapib erklärt werden. Eine rezente MRA stützt nochmals das theoretische atheroprotektive Potenzial einer ganz moderaten, langdauernden CETP-Absenkung auf genetischer Basis. Die CETP-Hemmer Anacetrapib und Evacetrapib führen zu einem ausgeprägten HDL-C-Anstieg von 130 %, einer LDL-C-Senkung von 40 %, einer Lp(a)-Senkung von 39 % sowie einer TG-Senkung ohne ungünstigen Effekt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [3]. Für eine Wirksamkeit spricht die – mechanistisch nicht endgültig geklärte – LDL- und Lp(a)-Senkung der CETP-Hemmer; gegen eine Wirksamkeit sprechen qualitative Störungen der HDL-Partikel mit möglichem pro-atherogenem Potenzial. Laufende Phase-III-Studien beider Substanzen werden die ca. 25 Jahre laufende Kontroverse um CETP-Hemmung als antiatherosklerotischen Therapieansatz in den nächsten Jahren wohl endgültig lösen.

Fazit: Die schwierige Entwicklung der CETP-Inhibitoren, MRA sowie rezente Effluxstudien betonen die HDL-Funktionalität als kritische Determinante der Atheroskleroseentstehung. In diesem Zusammenhang ist es also weniger wichtig, wie sehr HDL erhöht (oder u. U. sogar gesenkt) wird, sondern über welchen molekularen Mechanismus dies geschieht und wie sich das dann auf den reversen Cholesterintransport und andere wichtige HDL-Funktionen auswirkt.

Tabelle 3: Biologische Prozesse mit einer Rolle von PCSK9 (2015). © B. Föger

- Atherogenese ↔ fasting/feeding cycle
 - GOF D374Y → Schwere FH (2004)
 - LOF Y1742X → Atheroprotektion (2006)
- Lipideffekte tragen zu „innate immunity“ bei (z. B. LBP)
- PCSK9 = NARC-1: Embryogenese Gehirn/Leber (Maus/Ratte 2003) 
- PCSK9: Leberregeneration nach partieller Hepatektomie (Ratte; 2003)

GOF: gain-of-function; LOF: loss-of-function; LBP: lipopolysaccharide-binding-protein; NARC-1: neural-apoptosis-regulated-convertase-1

Proprotein-Convertase Subtilisin-Kexin 9- (PCSK9-) Inhibitoren *ante portas*

Proprotein-Convertasen (PC) sind Enzyme, die inaktive Proteinvorläufer wie z. B. Peptid-Prohormone oder Rezeptoren in aktive Proteinmoleküle umwandeln. PCSK9 stellt das neunte und zuletzt entdeckte Mitglied dieser Enzymfamilie dar und wird beim Menschen vorwiegend in Leber, Darm und Niere synthetisiert. PCSK9 wirkt als negatives Chaperon und führt zu einer profunden Down-Regulation des LDL-Rezeptors, v. a. in der Leber und, in der Folge, zu erhöhtem LDL-Cholesterin. PCSK9 bindet im Cytoplasma der Leberzelle den ebenfalls dort gebildeten LDL-Rezeptor und bewirkt damit ein „routing“ des PCSK9-LDL-Rezeptor-Komplexes in das Lysosom zur folgenden proteolytischen Zerstörung (= intrazellulärer „pathway“). PCSK9 wird aber auch vom Hepatozyten in das Plasma sezerniert, wo es zu ca. 70 % frei zirkuliert und zu ca. 30 % an das wesentliche Strukturprotein der LDL-Partikel, also apo-B, bindet. Lediglich freies PCSK9 ist in der Lage, an der Zell-Oberfläche vorwiegend von Hepatozyten den LDL-Rezeptor zu binden und damit wiederum die Endozytose und letztlich lysosomale Zerstörung des LDL-Rezeptors auszulösen (= extrazellulärer „pathway“). Aktuell verfügbare AK gegen PCSK9 verhindern isoliert den extrazellulären Wirkmechanismus von PCSK9 und steigern damit die LDL-Rezeptoren und senken das Plasma-LDL-C (Tab. 2, 3).

Menschen mit Mutationen, die zu einer vermehrten Aktivität von PCSK9 führen (sogenannte „Gain-of-function“-Mutationen), leiden an Mangel an LDL-Rezeptoren, sehr hohem LDL-C und schwerer Atherosklerose. Derartige Mutationen führen also zu einer klinischen familiären Hypercholesterinämie (FH).

Im Gegensatz dazu weisen Menschen mit „Loss-of-function“-Mutationen in PCSK9 einen Überschuss an LDL-Rezeptoren,

Tabelle 4: Wege zur PCSK9-Inhibition. © B. Föger

Mechanismus	Wirkort	Entwicklung	Substanzen	Zulassung
Antikörper	Extrazellulär	Ph3	Evolocumab Alirocumab Bococizumab	Repatha® Praluent®
Impfung	Extrazellulär	Präklinisch/Ph 1		–
Niedermolekular	Intrazellulär	Präklinisch		–
Antisense-Oligonukleotid	Intrazellulär	Präklinisch		–
siRNA	Intrazellulär	Ph-1	ALN-PCS	–

Ph-1: Phase-1; Ph-3: Phase-3; siRNA: small-inhibitory RNA

Tabelle 5: Statine: UAW 2015 – Gegenstand der Reviews der CDN- und US-Arbeitsgruppen 2013/2014. © B. Föger

- Muskeleffekte (toxisch, immune-mediiert)
- Diabetes mellitus
- Hepatische Effekte
- Intrakranielles Hämatom
- Gastrointestinale Effekte
- Medikamenteninteraktionen
- Renale Effekte (?)
- ZNS-Effekte (kognitive Beeinträchtigung?)

Tabelle 6: Pathogenese toxischer Statinmyopathien. © B. Föger

- Zu niedriger Cholesterinspiegel: *völlig unplausibel*
- Mangel an Isoprenoiden wegen „früher“ Blockade der Cholesterinbiosynthese (v. a. Ubiquinone): *möglich*
- „Zu hohe“ Statinspiegel wirken toxisch am Muskel aufgrund abnormer Pharmakogenetik (z. B. SLCO1B1)
- „Zu hohe“ Statinspiegel wirken toxisch am Muskel aufgrund abnormer Pharmakokinetik (z. B. Drug-drug-interactions)
- „Normale“ Statinspiegel wirken toxisch am Muskel aufgrund abnormer Muskelgenetik (z. B. Mitochondriopathien)

sehr niedriges LDL-C und ausgeprägten Schutz vor Atherosklerose auf. Derartige Mutationen führen also zu der klinisch günstigen Konstellation der familiären Hypo-Beta-Lipoproteinämie.

Am weitesten fortgeschritten in der PCSK9-Hemmung sind Antikörper-Strategien (Tab. 4). Evolocumab (Repatha, Amgen) und Alirocumab (Praluent, Sanofi) stellen vollhumane AK dar, während Bococizumab (Pfizer) ein humanisierter AK ist. Evolocumab (140 mg sc alle 2 Wochen oder 420 mg sc jedes Monat) und Alirocumab (75 mg oder 150 mg sc alle 2 Wochen) wurden 2015 sowohl in Europa als auch in den USA zugelassen.

In der **LAPLACE-Studie** wurden Patienten mit einem LDL-C von > 150 mg/dl eingeschlossen, wenn sie behandlungsnaiv waren, und Patienten mit einem LDL-C von > 100 bzw. > 80 mg/dl, wenn sie bereits mit einem moderat intensiven oder hoch-intensiven Statin vorbehandelt waren. Beide Evolocumab-Dosen (2-wöchentlich oder monatlich) erbrachten sowohl in Kombination mit moderat intensiven Statinen (Atorvastatin [A] 10 mg, Rosuvastatin [R] 5 mg, Simvastatin 40 mg) als auch in Kombination mit potenten Statinen (A 80 mg, R 40 mg) eine zusätzliche LDL-C-Senkung von ca. 65 %. Die mittleren LDL-C-Werte unter Behandlung mit Evolocumab + moderaten Statinen lagen zwischen 40 und 50 mg/dl; die mittleren LDL-C-Werte unter Behandlung mit Evolocumab + Power-Statinen lagen zwischen 30 und 40 mg/dl. Etwa 1/4 der Patienten wies bei 2 aufeinanderfolgenden Lipidkontrollen LDL-C-Werte von < 25 mg/dl auf, was die enorme Potenz dieser Kombinationstherapien belegt. *A priori* überraschend war, dass PCSK9-Hemmer voll additiv auch bei vorbestehender intensiver LDL-R-Aufregulation mit z. B. der Kombination von potenten Statinen und EZE wirken. Der Grund hierfür dürfte sein, dass PCSK9-Hemmer einen unerwünschten Nebeneffekt der Statine, nämlich die Hinaufregulierung von PCSK9, konterkarieren. Eine Analyse der randomisierten, offenen

Tabelle 7: Statine: Relevante Arzneimittel. © B. Föger

- Fibrate (bsd. Gemfibrozil)
- Immunsuppressiva (bsd. Cyclosporin A)
- HIV-Medikamente (z. B. Ritonavir)
- Makrolide (bsd. Erythromycin)
- Antimykotika (bsd. Itraconazol, Voriconazol)
- Niacin
- Kalzium-Antagonisten (bsd. Verapamil)
- Amiodaron
- Grapefruitsaft
- Ranolazin
- Dronedaron
- Colchicin
- Rifampin
- Daptomycin
- Fusidinsäure
- Trabectedin
- Dasatinib
- Elthrombopag

OSLER-Studie untersuchte ca. 4500 Patienten über einen Zeitraum von knapp 1 Jahr und erbrachte eine signifikante Halbierung der Atherosklerose-Ereignisse (HR 0,47 [0,28–0,78; p = 0,003]) [4]. Weitgehend analoge Daten fanden sich im Alirocumab-Studienprogramm **ODYSSEY Long Term** mit 2431 Patienten über 1,5 Jahre (HR für CV-Ereignisse 0,52 [0,31–0,9]; p = 0,02) [5]. Es handelt sich hierbei allerdings lediglich um exploratorische bzw. *Post-hoc*-Analysen, sodass der formale Beweis der Wirksamkeit von PCSK9-Hemmern in der Reduktion atherosklerotischer Endpunkte aktuell noch nicht erbracht ist. Bisher liegen Studiendaten über einen Beobachtungszeitraum von > 1 Jahr vor, welche weiterhin ein äußerst günstiges Nebenwirkungsprofil von PCSK9-Hemmern nahelegen. Seitens der Zulassungsbehörden haben neurokognitive Ereignisse (z. B. totale globale Amnesie) Aufmerksamkeit gefunden, wobei auffällt, dass sowohl in der OSLER-Langzeitstudie (Evolocumab 0,9 % vs. Standardtherapie 0,3 %) als auch in ODYSSEY-Long Term (Alirocumab 1,2 % vs. Standardtherapie 0,5 %) mehr derartige Vorkommnisse zu beobachten waren. Aktuell ist eine eindeutige statistische Differenz bzw. ein überzeugender zugrunde liegender Mechanismus allerdings nicht darstellbar.

In der **FOURIER-Studie** werden ca. 27.000 Patienten mit klinisch manifester Atherosklerose und LDL-C > 70 mg/dl verblindet auf Evolocumab vs. Placebo aufgeteilt. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 40 und 85 Jahren in der Sekundärprävention mit einem LDL-C > 70 mg/dl. Die **ODYSSEY-OUTCOME-Studie** untersucht 18.000 Patienten nach ACS, welche verblindet auf Alirocumab vs. Placebo zugeteilt werden.

Fazit: PCSK9-hemmende Antikörper senken LDL-Cholesterin um weitere 50–60 %, voll additiv zu potenten Statinen ± Ezetimib. PCSK9-Hemmer senken zudem apoB und Nicht-HDL-C um ca. 50 %, Lp(a) um 30 % und TG um 10–20 %. PCSK9-hemmende Antikörper sind besonders attraktiv für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH), für statintolerante Patienten und für Patienten mit hohem Lp(a). Präliminäre kardiovaskuläre Endpunktdaten sind vielverspre-

Tabelle 8: Thx-Alternativen bei statinassozierten Muskelbeschwerden. Mod. nach [Auer J, et al. Muscle- and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? Eur J Prev Cardiol 2014; (Epub ahead of print)].

- Ezetimib und „Low-dose“-Statin
- Nicht-tägliche Dosierung von Statinen
- PCSK9-Inhibitoren
- „Red Yeast Rice!“
- Lipidapherese

chend; adäquat gepowerte klinische Endpunktstudien laufen und werden für 2017/2018 erwartet.

■ Grenzen in der Lipidtherapie

Keine Wirkung von Statinen bei ARDS, Pneumonie, exazerbierter COPD, rheumatischen Erkrankungen etc.

Atherosklerose ist ein inflammatorischer Prozess unter Beteiligung sowohl der „unspezifischen“ (z. B. Komplement) wie der „spezifischen“ Abwehr (B-Zellen, T-Zellen). Statine wirken antiinflammatorisch, wie der Abfall z. B. von hsCRP unter Statintherapie belegt. Der Abfall von hsCRP korreliert schlecht mit dem Abfall von LDL-C, was nahelegt, dass direkte zelluläre Mechanismen wie z. B. die Beeinflussung der Isoprenoidproduktion beteiligt sind. Zudem sind Statine immunmodulatorisch, wie in der Transplantsituation belegt. Große Phase-III-Studien mit dem Ziel, die Letalität bei ARDS bzw. Pneumonie oder die Exazerbationsfrequenz bei COPD günstig zu beeinflussen, sind allerdings gescheitert. Allerdings war Simvastatin 80 mg, welches aufgrund seiner Lipophilie eine hohe Penetration der Blut-Hirn-Schranke aufweist, in Phase-II-Studien in der Lage, die zunehmende Hirnatrophie bei sekundär progressiver Multipler Sklerose (MS) zu halbieren ($p = 0,003$). Dies wird immunmodulatorischen und direkt neuroprotektiven Eigenschaften des Statins zugeschrieben und rechtfertigt laut Studienautoren eine Phase-III-Studie [6].

Keine Wirkung von Statinen (mehr) bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, schwerer Herzinsuffizienz, fortgeschrittener Aortenstenose etc.

Bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz läuft der atherosklerotische Prozess selbst u. a. durch den gestörten Ca-Ph-Metabolismus ganz anders als beim Nierengesunden ab. Zudem spielen sowohl bei dialysepflichtiger NI als auch bei schwerer nicht-ischämischer und ischämischer Herzinsuffizienz der plötzliche Herztod sowie nicht-atherosklerotische Prozesse eine dominante Rolle. Lipidsenkung ist hier deshalb kaum oder nicht mehr wirksam. Kalzifizierende Aortenstenose (AS) weist viele epidemiologische und histologische Ähnlichkeiten zur Atherosklerose auf. Ca. 50 % der Patienten mit homozygoter FH leiden bereits in jungen Jahren an einer AS und eine Variation im apo(a)-Gen verursacht über erhöhte Lp(a)-Spiegel eine kalzifizierende AS [7]. Es spricht daher sehr viel dafür, dass konsequente, langdauernde Senkung von LDL und Lp(a) AS verhindern kann. Bereits bei mittelgradiger AS ist die Lipidsenkung allerdings nicht mehr in der Lage, die Progression der Klappenerkrankung zu beeinflussen.

Tabelle 9: Meilensteine in der Lipidtherapie: alle 10 Jahre... © B. Föger

LRC-CPPT (1984)	Cholestyramin vs. Placebo senkt in der Primärprävention LDL-C um 12,6 % und MACE um 19 % ($p < 0,05$)
4S (1994)	Simvastatin vs. Placebo senkt bei KHK-Patienten LDL-C um 35 % und den primären Endpunkt, Gesamtsterblichkeit um 30 % ($p = 0,0003$)
PROVE IT (2004)	Atorvastatin 80 mg vs. Pravastatin 40 mg senkt nach ACS LDL-C um 29 % und MACE um 16 % ($p = 0,005$)
IMPROVE IT (2014)	Simvastatin 40 mg + Ezetimib 10 mg vs. Simvastatin 40–80 mg senkt LDL-C um 16 % und MACE um 6,4 % ($p = 0,016$)

MACE: major adverse cardiovascular events

Statin-assoziierte Muskelbeschwerden (SAMS): Das Protokoll einer Begriffsverwirrung

Statine weisen eine Reihe möglicher unerwünschter Nebenwirkungen auf [8] (Tab. 5). Muskelbeschwerden sind ein wesentlicher Grund für die hohe Rate an Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen bei Statindauertherapie in der klinischen Praxis (1–10 %). Die Begriffe Myalgie, Myopathie, Myositis und Rhabdomyolyse werden von Regulatoren und diversen Leitlinienkomitees sehr unterschiedlich definiert, was einen Literaturvergleich erschwert (Tab. 6, 7). RCTs finden nur geringe Raten von schweren Ereignissen (NNH für Rhabdomyolyse 1:10.000), was unter anderem wohl an der Exklusion intoleranter Patienten in der Run-in-Phase, der Exklusion kritischer Ko-Medikationen und einer geringen Beachtung milder-moderater Symptome liegt. Die Entwicklung wirksamer, alternativer Lipidinterventionen stellt jedenfalls eine wichtige klinische Notwendigkeit dar [9] (Tab. 8, 9).

■ Relevanz für die Praxis

- LDL-C-Senkung ist 2015 zweifelsfrei etabliert
- PCSK9-Inhibitoren und u. U. CEPT-Inhibitoren werden es erlauben, neue Zielwerte zu prüfen (LDL-C < 40 mg/dl)
- PCSK9-Inhibitoren weisen fünf wesentliche Vorteile auf:
 - Massive „Add-on“-Wirksamkeit zu Statinen + EZE
 - Lp(a)-Senkung um ca. 25 %
 - Kein Statindiabetes
 - Keine Interaktionen
 - Weniger/keine Myopathien

■ Interessenkonflikt

Der Autor ist als Referent oder Berater für folgende Firmen tätig: MSD, AstraZeneca, Sanofi, Amgen.

Literatur:

1. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–92.

2. Rader DJ, Kastelein JJP. Lomitapide and mipomersen. Two first-in-class drugs for reducing LDL cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014; 129: 1022–32.

3. Kastelein JJP, Besseling J, Shah S, Bergeron J, Langslet G, et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous

familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2015; 385: 2153–61.

4. 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.

5. 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.

6. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus M, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 383: 2213–21.

7. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35: 2146–57.

8. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, et al. Statin-associated muscle symptoms - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012–22.

9. Lechleitner M. Lipidtherapie beim geriatrischen Patienten. *Z Gefäßmed* 2013; 10: 20–2.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)