



Alirocumab (Praluent®)

# LDL-Cholesterin-Senkung auch bei niedrigen Ausgangswerten klinisch sinnvoll

Mit den PCSK9-Inhibitoren steht in der Therapie der Hyperlipidämie eine hochwirksame Medikamentengruppe zur Verfügung, die das Erreichen ehrgeiziger Zielwerte ermöglicht. Dass die erzielten LDL-C-Senkungen zu reduzierten Ereignisraten führen, zeigen erste Outcome-Studien und Metaanalysen. Spannendes zum aktuellen Stand und zur nahen Zukunft war im Rahmen der Jahrestagung der ÖKG beim Symposium der Firma Sanofi zu hören.

## ESC-Guidelines fordern niedriges LDL-C ein

Die aktuelle Leitlinie der europäischen Kardiologengesellschaft ESC<sup>1</sup> sieht für Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko einen LDL-Cholesterin-Zielwert unter 70mg/dl vor. Prim. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Hoppichler, ärztlicher Direktor am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Salzburg, unterstreicht einen weiteren Aspekt der Guideline: nämlich jenen, dass die LDL-C-Senkung in jedem Fall 50% gegenüber dem Ausgangswert ausmachen sollte. Bei einem Hochrisikopatienten mit einem unbehandelten LDL-C-Ausgangswert von 120mg/dl ist also ein LDL-C-Ziel von 60mg/dl anzustreben.

Dafür, dass die LDL-C-Senkung auch bei niedrigem LDL-C-Ausgangswert sinnvoll und wirksam in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ist, mehrt sich in letzter Zeit die Evidenz. Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker von der Kardiologie des Universitätsklinikums Graz weist auf eine relativ rezente Untersuchung hin, die die „number needed to treat“ zur Verhinderung eines kardiovaskulären Ereignisses in Abhängigkeit vom LDL-C-Ausgangswert ermittelt hat:<sup>2</sup> „Bei einem Ausgangs-LDL-Cholesterin von 100mg/dl und einer Reduktion des LDL-C-Wertes um 50%, müssen bei sehr hohem CV Risiko nur 19 Patienten erfolgreich behandelt werden, um ein Ereignis zu verhindern. Und wir sind natürlich froh, dass wir auf die gut belegte und erfolgreiche Statintherapie mit der PCSK9-Inhibition jetzt noch etwas draufsetzen können.“

## LDL-C-Zielwerte werden im klinischen Alltag oft verfehlt

Generell ist festzuhalten, dass die genannten Lipidtherapieziele von den Betroffenen mehrheitlich nicht erreicht werden. Im Jahr 2013 waren es in Österreich lediglich zwei von zehn Patienten, deren LDL-C im klinischen Alltag in den LDL-C-Zielwertbereich von 70mg/dl abgesenkt werden konnte.<sup>3</sup> Auch bei anderen Lipidparametern, wie z.B. bei Triglyzeriden, kommt man zu ähnlichen Ergebnissen.<sup>4</sup>

Dabei gibt die Leitlinie der ESC einen klaren Algorithmus vor, der LDL-Cholesterin als den wesentlichen Zielparameter unterstreicht. Dieser Algorithmus sieht vor, dass PCSK9-Inhibitoren indiziert sind, wenn durch eine Therapie mit Statinen und Cholesterolresorptionshemmern, wie z.B. Ezetimibe, in maximal verträglicher Dosierung der LDL-C-Zielwert nicht erreicht wird. Es ist zu erwarten, dass der Empfehlungsgrad für den Einsatz der PCSK9-Inhibitortherapie mit dem Abschluss aktuell laufender Studien steigen wird. Während für die Statintherapie eine IA-Empfehlung besteht, gilt bei PCSK9-Inhibitoren eine Klasse-IIb-Empfehlung mit Evidenzlevel C. Dies ist eine „Kann-Empfehlung auf Basis von Expertenkonsensus“. Hoppichler: „Das liegt daran, dass die ESC-Guidelines aus dem Jahr 2016 stammen und dies der damaligen Evidenzlage entspricht. Mittlerweile gibt es Daten einer Endpunktstudie und es wird ein Update mit Anhebung der Empfehlung auf Level B geben.“

## PCSK9-Inhibition: mehr LDL-Rezeptoren, weniger LDL-Cholesterin

PCSK9-Inhibitoren sind Antikörper gegen das Enzym Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin Typ 9, das am Abbau von LDL-Rezeptoren in Leberzellen beteiligt ist. An PCSK9 gebundene LDL-Rezeptoren werden nicht wieder an die Zelloberfläche befördert und stehen somit nicht mehr für die LDL-C-Bindung zur Verfügung. Damit reduziert PCSK9 die Zahl der LDL-Rezeptoren an der Zellmembran von Leberzellen, welche das LDL-Cholesterin aus der Zirkulation entfernen. Auf diesem Weg erhöht PCSK9 den LDL-C-Spiegel und eine Hemmung dieses Enzyms senkt das LDL-C in der Zirkulation, da mehr LDL-Rezeptoren an der Zellmembran aktiv bleiben, was zu einem verstärkten Abbau von LDL-Cholesterin führt. Die Entwicklung der PCSK9-Inhibitoren geht auf die Entdeckung einer beim Menschen vorkommenden genetischen Variation zurück, wie Zweiker ausführte. „Loss of function“- und „Gain of function“-Mutationen der für PCSK9 codierenden Gene bewirken bei den Betroffenen sehr niedrige oder sehr hohe LDL-C-Werte und ein extrem niedriges KHK-Risiko bei fehlendem oder dysfunktionalem PCSK9 bzw. sehr hohes Risiko bei überexprimiertem PCSK9.<sup>5, 6</sup>

## Rezente und künftige Outcome-Daten

Durch die zwei wöchentliche subkutane Applikation von PCSK9-Inhibitoren kann

das LDL-C effektiv, rasch und dauerhaft gesenkt werden. Die erste große, prospektive Outcome-Studie, die eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch einen PCSK9-Inhibitor (Evolocumab) zeigen konnte, war die kürzlich publizierte FOURIER-Studie. Im Kollektiv von FOURIER führte (bei einem Ausgangs-LDL-C unter 100mg/dl) die weitere Senkung des LDL-C auf median 30mg/dl zu einer signifikanten Reduktion der Zahl der Ereignisse im Sinne des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts.<sup>7</sup> Hoppichler weist in diesem Zusammenhang auch auf die Daten einer Metaanalyse der Studien des Phase-III-Programms zu Alirocumab hin, die nicht nur substanzielle LDL-C-Senkungen in den Verum-Armen, sondern in Post-hoc-Analysen auch eine Reduktion der Zahl kardiovaskulärer Ereignisse („major adverse cardiovascular events“, MACE) zeigt.<sup>8</sup> Hoppichler: „Diese Beziehung ist linear. Das heißt, je niedriger das LDL-C, desto weniger MACE treten auf.“ Mit jeder LDL-C-Senkung von 39mg/dl wurde eine Senkung des MACE-Risikos um 24% erreicht. Bei rund einem Drittel der Patienten kam es unter Alirocumab zu einer Senkung des LDL-C auf weniger als 50mg/dl.

Spannende Aussagen liefert ein rezenter Cochrane Review: Auf Basis aller derzeit verfügbaren Daten zu den PCSK9-Inhibitoren bewirken sie eine signifikante Reduktion des Myokardinfarkt- und Schlaganfallrisikos um rund ein Viertel.<sup>9</sup> Zweiker: „Dieser Review ist gegenwärtig das stärkste Argument, das wir für die klinische Wirksamkeit der PCSK9-Inhibitoren haben.“

Ergebnisse der prospektiven Endpunktstudie ODYSSEY OUTCOMES zu Alirocumab werden Anfang 2018 erwartet. Zweiker: „Für ODYSSEY OUTCOMES wurden 18000 Patienten nach akutem Koronarsyndrom mit bereits vor Einschluss gut kontrolliertem LDL-C randomisiert. 89% standen unter intensiver Statintherapie.“ Geplant ist eine doppelblinde Laufzeit von 68 Wochen. Am Kongress der ADA (American Diabetes Association) wurden positive Ergebnisse der ersten spezifischen Studien bei Menschen mit Diabetes und Hypercholesterinämie mit Alirocumab präsentiert. Alirocumab reduziert signifikant sowohl das LDL-C (-52,9mg/dl,  $p < 0,0001$ ), wie die ODYSSEY DM-INSULIN-Studie zeigte, als auch non-HDL-C (Gesamtcholesterin minus HDL-C) um 37,3% vs. 4,7% bei Stan-

dardtherapie ( $p < 0,0001$ ), wie die ODYSSEY-DM-DYSLIPIDEMIA Studie zeigte.<sup>10</sup> In beiden Studien verbesserte Alirocumab darüber hinaus das Gesamtlipidprofil, und es gab keinen Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle. Alirocumab wurde in beiden Studien gut vertragen; auch bei der gleichzeitigen Verwendung von Alirocumab und Insulin trat kein neues Sicherheitssignal auf.

### Besonderes Problemfeld: familiäre Hypercholesterinämie

Eine weitere Patientengruppe, die deutlich von der Therapie mit PCSK9-Inhibitoren profitiert, sind Personen mit familiärer Hypercholesterinämie. Diese Fettstoffwechselstörung wird generell zu selten erkannt. Dazu Univ.-Prof. Dr. Kurt Derfler von der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Dialyse der Medizinischen Universität Wien: „Auch in Österreich findet bei Verwandten von Personen, die frühzeitig einen Herzinfarkt hatten, viel zu selten ein Screening auf familiäre Hypercholesterinämie statt.“ Dabei ist die Erkrankung keineswegs selten und Betroffene profitieren extrem von der Früherkennung.<sup>11</sup> Derfler: „Bei einer frühen Diagnose und konsequentem Management kann eine normale Lebenserwartung erreicht werden.“ Leider zeige die Erfahrung, dass die Diagnose oft erst gestellt wird, wenn bereits eine umfassende Atherosklerose vorliegt. Hinter einer familiären Hypercholesterinämie können unterschiedliche genetische Defekte stehen. Bei den meisten Betroffenen liegen die Ursachen in Genen, die für den LDL-Rezeptor codieren, bei 20 bis 40% kann das Krankheitsbild, wiewohl offensichtlich erblich, nicht an einer bekannten Mutation festgemacht werden. Damit stelle sich die Frage, ob man überhaupt genetische Tests benötige, zumal sich die Diagnose anhand klinischer Kriterien stellen lasse. Derfler: „Wenn Sie ein LDL-C über 330mg/dl finden, beträgt die Wahrscheinlichkeit eines genetischen Hintergrunds 100 Prozent. Aber schon ab 190mg/dl kann man sich sehr sicher sein, dass man es mit einer genetischen Fettstoffwechselstörung zu tun hat.“ ■

#### Informationen zu Praluent®

Derzeit wird Praluent® (Alirocumab) bei primärer Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention nach einem diagnostisch gesicherten akuten kardiovaskulären Ereignis

erstattet, wenn unter maximal verträglicher LDL-C-senkender Therapie ein LDL-C-Wert von  $< 100$ mg/dl nicht erreicht werden kann. Außerdem kann Praluent® auch bei Statinunverträglichkeit erstattet werden. Die Erstverordnung ist in definierten PCSK9-Hemmer-Zentren möglich (genauer siehe → Infotool zum Erstattungskodex bzw. → PCSK9-Hemmer-Zentren).<sup>12</sup> Praluent® ist als Monatspackung in der gelben Box (RE1) in 2 Wirkstärken (75 und 150mg) für das individuelle Lipidmanagement kardiovaskulärer Hochrisikopatienten verfügbar. Mit der üblichen Startdosis von 75mg wird eine LDL-Reduktion von ca. 50% erzielt.<sup>13</sup> Fast 80% der Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko erreichen bereits mit dieser niedrigeren Dosierung ihren LDL-C-Zielwert.<sup>14</sup> Zur Dosiserhöhung für mehr Wirksamkeit oder als Initialdosis, wenn eine zusätzliche LDL-C-Senkung von  $> 60\%$  erforderlich ist, steht Praluent® 150mg zur Verfügung. Die Anwendung ist einfach: Alle 2 Wochen wird der Fertigen vom Patienten selbst subkutan injiziert. Beide Wirkstärken sind ähnlich gut verträglich, das Sicherheitsprofil ist in klinischen Studien auf Placeboniveau.<sup>13</sup>

Bericht: **Renno Barth**

#### Quelle:

ÖKG-Jahrestagung 2017, Satellitensymposium der Firma Sanofi: „Mit Praluent in den LDL-C-Zielbereich“, 9. Juni 2017, Salzburg

#### Literatur:

- 1 Catapano AL et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37 (39): 2999-305
- 2 Robinson JG: Lower might be better – it matters how you get there, and in whom. *Eur Heart J* 2016; 37(17): 1380-3
- 3 Pichler M et al.: Are there differences in LDL-C target value attainment in Austrian federal states? *Yes!* *Wien Med Wochenschr* 2013; 163(23-24): 528-35
- 4 Drexel H et al.: Persistent dyslipidemia in Austrian patients treated with statins for primary and secondary prevention of atherosclerotic events - results of the DYSLipidemia International Study (DYSIS). *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123(19-20): 611-7
- 5 Cohen JC et al.: Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1264-72
- 6 Hopkins PN et al.: Characterization of autosomal dominant hypercholesterolemia caused by PCSK9 gain of function mutations and its specific treatment with alirocumab, a PCSK9 monoclonal antibody. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8(6): 823-31
- 7 Sabatine MS et al.: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713-22
- 8 Ray KK et al.: Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation* 2016; 134(24): 1931-43
- 9 Schmidt AF et al.: PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD011748
- 10 Sanofi Pressemitteilung ADA 2017
- 11 Wiegman A et al.: Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36): 2425-37
- 12 www.erstattungskodex.at
- 13 siehe Fachinformation
- 14 Kereiakes DJ et al.: *AJH* 2015; 169: 906-15

#### Entgeltliche Einschaltung

der Firma Sanofi-Aventis GmbH Österreich

SAAT.ALI.17.08.0447 | Fachkurzinformation siehe Seite XY