

MEDIKAMENT IM FOKUS

Evolocumab als Ergänzung zur Statintherapie

PCSK9-Inhibitor senkt LDL-Cholesterin effektiv und nachhaltig

Für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie oder klinischer atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, welche die LDL-Cholesterin-Zielwerte trotz maximal tolerierter Statintherapie oder aufgrund von Statin-Intoleranz nicht erreichen, steht mit dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab (Repatha®) in der Schweiz eine innovative Behandlungsoption zur Verfügung. Zahlreiche klinische Studien zeigen eine drastische Senkung des LDL-Cholesterins durch Evolocumab und belegen die gute Wirksamkeit und Sicherheit dieses humanen monoklonalen Antikörpers.

Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) ist ein anerkannter Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose und KHK.^{1,2} Als Basis der Lipidtherapie gelten die Statine.³ Einer internationalen Untersuchung zufolge erreichen jedoch 70 % der Hochrisikopatienten trotz Statintherapie das LDL-C-Ziel von < 1,8 mmol/l nicht.⁴ Unter anderem sind statinassoziierte Muskelbeschwerden ein häufiger Grund, warum die Eskalation der Statintherapie nicht möglich und die Adhärenz dann schlecht ist.⁵ Die Statintherapie bei Patienten, bei denen eine effektivere LDL-C-Senkung erforderlich ist, um die zusätzliche Gabe eines PCSK9*-Inhibitors zu ergänzen, wurde in verschiedenen klinischen Studien als eine vorteilhafte Strategie bestätigt.

Ergänzung zur Statintherapie

In der LAPLACE-2-Studie⁶ wurden 2067 Patienten mit Hyperlipidämie in insgesamt 24 Behandlungsarme randomisiert. Diese erhielten verschiedene Statine in unterschiedlichen Dosierungen in Kombination

mit Placebo oder dem häufig sekundär eingesetzten Cholesterolabsorptionsinhibitor Ezetimib oder dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab (Repatha®). 1826 Patienten beendeten die Studie. Gegenüber Placebo hatte die zweiwöchentliche Gabe von Repatha® 140 mg den LDL-C-Wert im Mittel in Woche 10–12 um 66–75 % bei den Patienten unter hoch dosierter Statintherapie und um 68–71 % bei Patienten mit moderat dosierter Statintherapie reduziert.

In RUTHERFORD-2, einer Studie mit 334 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, senkte Evolocumab das LDL-C gegenüber Placebo um durchschnittlich 60 %, unabhängig davon ob die Teilnehmer zusätzlich zur Statintherapie Ezetimib erhielten oder nicht.⁷

In der TESLA-B-Studie⁸ mit 50 Patienten mit der seltenen homozygoten familiären Hypercholesterinämie, die trotz der Behandlung mit Statinen und Ezetimib ein LDL-C von durchschnittlich 9 mmol/l hatten, bewirkte Repatha® eine Senkung von 31 % verglichen mit Placebo.

Die GLAGOV-Studie

In der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten GLAGOV-Studie (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by IntraVascular Ultrasound) erhielten 968 Patienten mit koronarer Herzkrankheit zusätzlich zur bestehenden Statintherapie über 76 Wochen entweder alle vier Wochen eine Injektion mit 420 mg Evolocumab (Repatha®) oder Placebo. Die Studienteilnehmer hatten zu Beginn der Studie ein durchschnittliches LDL-C von 2,4 mmol/l. Die Therapie mit Repatha® senkte den LDL-Cholesterinspiegel signifikant um durchschnittlich 1,46 mmol/l vs. 0,01 mmol/l unter Placebo ($p < 0,001$). Das prozentuale Atheromvolumen, bestimmt mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) – der primäre Endpunkt der Studie – wurde bei der gleichzeitig sehr starken LDL-Absenkung um –0,95 % signifikant reduziert, unter Placebo kam es hingegen zu einer Zunahme um +0,05 % ($p < 0,001$). Das normalisierte totale Atheromvolumen – der sekundäre Endpunkt der Studie – verringerte sich signifikant unter Repatha® um 5,8 mm³ vs. 0,9 mm³ unter Placebo ($p < 0,001$). Eine Rückbildung der Plaques wurde unter dem Verum bei 64,3 % der Patienten vs. 47,3 % unter Placebo ($p < 0,001$) beobachtet.

Nicholls SJ et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. The GLAGOV randomized clinical trial. JAMA 2016; 316(22): 2373–2384.

Evolocumab als Monotherapie

Ob die PCSK9-Hemmung bei Patienten, die keine Statine einnehmen und daher auch keine hohen PCSK9-Level aufweisen, womöglich weniger effektiv ist, untersuchte die MENDEL-2-Studie.⁹ Bei den eingeschlossenen 614 Patienten mit familiärer und nicht familiärer Hyperlipidämie und einem LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l ergab sich mit Evolocumab als Monotherapie gegenüber Placebo eine LDL-C-Senkung von 55–57 %. Gegenüber Ezetimib erzielte die Evolocumab-Monotherapie in MENDEL-2 eine LDL-C-Senkung um 38–40 %. Dabei wurde Repatha® eine gute Verträglichkeit bescheinigt.⁹

Nachhaltige Lipidsenkung

Daten einer Langzeitstudie bestätigen, dass der lipidsenkende Effekt von Evolocumab langanhaltend ist. In der Studie OSLER-1 mit 1324 randomisierten Patienten reduzierte zusätzliches Evolocumab das LDL-C nach 52 Wochen im Vergleich zur Standardtherapie alleine um 61 % vs. 2 %, nach vier Jahren war die Lipidsenkung mit 57 % weiterhin ähnlich ausgeprägt.¹⁰

* Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Typ 9

1. Ference BA et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Eur Heart J. 2017 Apr 24. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144. [Epub ahead of print]
2. Ference BA et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein

cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(15): 1552–1561.

3. Catapano AL et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37: 2999–3058.
4. Waters DD et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Circulation. 2009; 120(1): 28–34.
5. Blom D et al. PCSK9 inhibition in the management of hyperlipidemia: focus on evolocumab. Vascular Health and Risk Management 2016; 12: 185–197.
6. Robinson JG et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA. 2014; 311(18): 1870–1882.
7. Raal FJ et al. PCSK9 inhibition with Evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 385(9965): 331–340.
8. Raal FJ et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015; 385(9965): 341–350.
9. Koren MJ et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(23): 2531–2540.
10. Koren MJ et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: Results up to 4 years from the open-label OSLER-1 extension study. JAMA Cardiol 2017; 2: 598–607.

Mit Spannung erwartet: die Ergebnisse der Studien FOURIER und EBBINGHAUS

Die LDL-C-Reduktion mit Repatha® geht mit einer Verringerung des kardiovaskulären Risikos einher – ohne kognitive Einbußen

WASHINGTON – Die starke Senkung des LDL-Cholesterins um 59 % mit dem PCSK9-Inhibitor Repatha® geht mit einer Verringerung des kardiovaskulären Risikos bei KHK-Patienten einher, wie die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der grossangelegten FOURIER-Studie¹ zeigen. Ein negativer Einfluss einer sehr starken LDL-C-Senkung auf die kognitive Funktion ergibt sich dabei nicht, so das Fazit der EBBINGHAUS-Studie.²

Professor Dr. Marc S. Sabatine, Harvard Medical School, Boston, stellte an den 66th Annual Scientific Sessions des American College of Cardiology die mit Spannung erwarteten Ergebnisse der FOURIER-Studie vor. FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research

with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Darin aufgenommen wurden 27 564 Patienten zwischen 40 und 85 Jahren mit stabiler koronarer Herzkrankheit und einem LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l sowie mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor. Diese erhielten randomisiert zusätzlich zur bestehenden Statintherapie entweder Evolocumab 140 mg alle zwei Wochen oder 420 mg monatlich oder Placebo. Die Nachbeobachtung erstreckte sich im Mittel über 2,2 Jahre. In Woche 48 war das LDL von median 2,4 mmol/l auf 0,78 mmol/l unter Evolocumab gesunken ($p < 0,001$). Für den primären Endpunkt, die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall,

Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina und koronarer Revaskularisierung, war das relative Risiko in der Verumgruppe um 15 % gegenüber der Placebogruppe signifikant reduziert ($p < 0,001$). Das relative Risiko für kardiovaskulären Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall – sekundärer Hauptendpunkt – war unter Evolocumab um 20 % gegenüber Placebo signifikant reduziert ($p < 0,001$).¹

Dass ein tiefes LDL-C nicht mit kognitiven Einbußen einhergeht, belegte die in die FOURIER-Studie eingebettete randomisierte EBBINGHAUS-Studie (Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on coGnitive HeAlth in high cardiovascular risk Subjects) mit 1204 Teilnehmern. Diese wurden über 19 Monate beobachtet und verschie-

Funktionsweise von Repatha®

Evolocumab (Repatha®) ist ein vollhumaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der selektiv auf PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Typ 9) wirkt. Die Serin-Protease PCSK9 reguliert die Verfügbarkeit des LDL-Rezeptors über eine negative Feedback-Reaktion, indem sie an die LDL-Rezeptoren bindet und zu deren Abbau führt. In der Folge befinden sich weniger recycelte LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche und es kann weniger LDL-C (Low-Density Lipoprotein Cholesterol) aus dem Serum in die Leberzellen aufgenommen werden. Während Statine die Cholesterinproduktion hemmen, verhindert Repatha® durch die Blockade von PCSK9 den Abbau des LDL-Rezeptors und es wird mehr LDL-C in die Leberzellen aufgenommen und über den Stoffwechsel metabolisiert.

Norata GD et al. New therapeutic principles in dyslipidaemia: focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. Eur Heart J 2013; 34(24): 1783–1789.

denen kognitiven Tests unterzogen. Weder in den umfassenden Tests noch in der Selbstbeurteilung der Patienten ergab sich dabei ein Unterschied zwischen der Evolocumab- und der Placebogruppe in Bezug auf die neurokognitive Funktion.²

1. Sabatine MS et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. NEJM online March 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
2. Giugliano RP et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab – The EBBINGHAUS Trial. NEJM 2017 Aug 17; 377(7): 633–643. doi: 10.1056/NEJMoa1701131.