

Lang anhaltende LDL-C-Senkung mit nur zwei Applikationen pro Jahr^{*}

Bei der Lipidsenkung tut sich was: Seit kurzem steht mit dem PCSK9-Hemmer Inclisiran (LEQVIO[®]) ein neuer Wirkstoff zur Verfügung, der die PCSK9-Synthese auf mRNA-Ebene in Leberzellen hemmt und dadurch den LDL-C-Spiegel bei CV-Risikopatienten um rund 50% reduziert ^(1, 2). Neben der hohen Effektivität von Inclisiran wurden am SGAIM-Kongress in Basel die sehr gute Verträglichkeit, die nur halbjährliche Applikation und die damit zu erwartende hohe Adhärenz hervorgehoben.

^{*}LEQVIO[®] wird zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach einmal alle 6 Monate verabreicht ⁽¹⁰⁾.

«Lipide und speziell das LDL-Cholesterin sind sicher ein treibender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen», erklärte Prof. Dr. med. Georg Noll von der Herzklinik Hirslanden an einem Symposium der Firma Novartis am Frühjahrskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM) in Basel ⁽³⁾. Entsprechend hilfreich sind Primär- und Sekundärprävention: Eine Senkung des LDL-C-Wertes um 1 mmol/L führt zu einer rund 25%igen Reduktion des CV-Risikos ⁽³⁾. Gemäss einer Studie aus der Schweiz werden jedoch von mehr als 80% der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko die anvisierten LDL-C-Zielwerte (LDL-C <1,4 mmol/L) trotz Statintherapie nicht erreicht ⁽⁴⁾. «Und selbst wenn man zusätzlich zur hoch dosierten Statinbehandlung noch Ezetimib verabreicht, sind nur die Hälfte der CV-Hochrisikopatienten im gewünschten Zielbereich», sagte der Experte ⁽⁴⁾.

siRNA: Klein und stark

Auch Menschen mit der relativ häufigen heterozygoten Form der familiären Hypercholesterinämie besitzen ein besonders hohes CV-Risiko ⁽³⁾. Sie sind ein Leben lang mit hohen LDL-C-Werten konfrontiert und sollten behandelt werden, warnte Prof. Noll. Für Menschen mit hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko stehe mit der Hemmung des PCSK9-Enzyms ein extrem interessanter Wirkmechanismus zur Verfügung. Dies kann entweder über PCSK9-Antikörper (Evolocumab oder Alirocumab) geschehen oder über die Hemmung der Synthese des PCSK9-Proteins durch eine kleine doppelsträngige RNA (siRNA: «small interfering RNA») ⁽⁵⁾. Durch die Bindung der siRNA

(Inclisiran, LEQVIO[®]) an die Messenger-RNA (mRNA) von PCSK9 wird die Herstellung dieses Enzyms gehemmt (siehe Kasten) ^(6, 7). Daraus resultiert eine deutliche Verringerung des LDL-C-Spiegels im Blut, so Prof. Noll. «Es ist phantastisch, was durch diese interferierende RNA alles erreicht werden kann.»

Reduktion von PCSK9 um 70% und LDL-C um 50%

Tatsächlich kommt es durch die Verabreichung einer einzigen Dosis von Inclisiran zu

einer etwa 70%igen Reduktion von PCSK9 im Plasma ⁽¹⁾. Damit wird auch der LDL-C-Wert deutlich um rund 50% gesenkt ⁽¹⁾. Diese Effekte halten ungefähr ein halbes Jahr an, weshalb das Medikament nach Beginn der Therapie und einer weiteren Initialdosis nach drei Monaten nur zwei Mal pro Jahr injiziert werden muss ⁽¹⁰⁾. Deshalb sei die sehr einfache Anwendung von Inclisiran hervorzuheben, erklärte Prof. Noll. Viele Betroffene würden daher die halbjährliche Therapie wählen, was der Adhärenz zugute komme, so der Kardiologe. Wei-

Kasuistik (nach Dr. Mohammed Barigou vom CHUV, Lausanne)

Die Lipidwerte einer 50-jährigen Patientin mit überstandenen akuten Koronarsyndrom und ST-Hebung betragen Gesamtcholesterin: 4,2 mmol/L, Triglyceride: 1,5 mmol/L, HDL: 0,9 mmol/L und LDL-Cholesterin: 2,6 mmol/L. Sie erhält nach ihrem zurückliegenden Infarkt einen Stent und Enalapril 20mg, Atorvastatin 20mg, Aspirin 100mg, Clopidogrel 75mg sowie Atenolol 25mg. Auch ihr Bruder und ihre Schwester leiden an Hypercholesterinämie, sodass sie aufgrund ihrer persönlichen Risikofaktoren (ACS plus Myokardinfarkt) und ihrer familiären Vorbelastung als Patientin mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko eingestuft wird. Gemäss den AGLA-Empfehlungen von 2023 ist bei Betroffenen mit atherosklerotisch kardiovaskulären Erkrankungen ein Zielwert von <1,4 mmol/L und eine LDL-C-Senkung von 50% anzustreben (siehe Kasten AGLA) ⁽¹²⁾. Nach einigen Jahren entwickelt sie eine Unverträglichkeit gegenüber mehreren unterschiedlichen Statinen. Zudem stellen sich unter Ezetimib gastrointestinale Beschwerden ein. Da sich jetzt der LDL-C-Wert mit 4,5 mmol/L deutlich über der Zielvorgabe befindet, wird eine Drittlinientherapie mit PCSK9-Antikörpern eingeleitet. Zwar lässt sich auf diese Behandlung eine gute Response beobachten, die Patientin entwickelt jedoch Nebenwirkungen. Nachdem die Therapie mit PCSK9-Antikörpern gestoppt wird, stellt sich ein LDL-C-Wert von 4,0 mmol/L ein. Daraufhin wird eine Behandlung mit Inclisiran (LEQVIO[®]) eingeleitet. Drei Monate danach sind keinerlei Nebenwirkungen zu verzeichnen, der LDL-C-Wert liegt bei 1,1 mmol/L. Nach weiteren drei Monaten sind immer noch keine Nebenwirkungen feststellbar, allerdings hat sich der LDL-C-Wert auf 1,9 mmol/L erhöht, was sich durch einige diätetische Abweichungen erklären lässt.

LDL-C-Senkung auf RNA-Ebene

Normalerweise binden LDL-Partikel an die LDL-Rezeptoren und werden als Komplex von Leberzellen über deren Oberfläche aufgenommen. Während die LDL-Moleküle im Zellinneren verdaut werden, wandern die LDL-Rezeptoren wieder zurück an die Zelloberfläche und nehmen erneut LDL-Partikel auf⁽⁸⁾. Allerdings wird in den Leberzellen auch das Enzym PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9) synthetisiert, das letztlich die LDL-Aufnahme hemmt⁽⁹⁾. Bindet nämlich PCSK9 an die LDL-Rezeptoren, werden diese abgebaut und stehen für eine neuerliche LDL-Aufnahme nicht mehr zur Verfügung. Die Folge: Der LDL-C-Spiegel im Blut steigt an⁽⁹⁾. Mit der siRNA Inclisiran (LEQVIO®) wird dies verhindert, da es bereits die Synthese des PCSK9-Proteins innerhalb der Leberzellen blockiert⁽⁵⁾. Denn Inclisiran bindet an die Messenger-RNA (mRNA) von PCSK9 und führt zu deren Abbau^(6,7).

Die neuen AGLA-Empfehlungen

Für die Senkung des LDL-Cholesterin-(LDL-C-)Werts hat die Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) im Jahr 2023 ein Update ihrer Empfehlungen herausgegeben⁽¹²⁾. Das individuelle kardiovaskuläre Risiko kann mit dem AGLA-Risikorechner ermittelt werden. Bei Patienten mit hohem Risiko sollte das LDL-C mit einem hochwirksamen Statin auf <1,8 mmol/L und um mindestens 50% gesenkt werden. Ist das nicht möglich, soll die Therapie mit Ezetimib kombiniert werden. Im Fall einer familiären Hypercholesterinämie soll die Therapie je nach zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren mit Ezetimib und Bempedonsäure oder mit einem PCSK9-Hemmer (Alirocumab, Evolocumab oder Inclisiran) erfolgen. Für Patienten mit einem sehr hohen Risiko wurde der früher gültige LDL-C-Zielwert von <1,8 mmol/L auf <1,4 mmol/L gesenkt und zusätzlich eine Reduktion zum Ausgangswert um mindestens 50% gefordert^(13,12). Ist mit hochwirksamen Statinen eine Senkung <1,8 mmol/L nicht möglich, kann entweder ein PCSK9-Hemmer (Alirocumab, Evolocumab oder Inclisiran) mit oder ohne Ezetimib oder Ezetimib gefolgt von Bempedonsäure eingesetzt werden. Für die Behandlung mit Inclisiran (LEQVIO®) ist keine Kostengutsprache erforderlich. Die Erstverordnung wird durch einen Spezialisten (Facharzt FMH der Angiologie, Diabetologie/Endokrinologie, Kardiologie, Nephrologie, Neurologie oder ausgewiesene Hypercholesterinämie-Experten) durchgeführt, nachfolgende Verordnungen sind durch alle Ärzte möglich.

terer Vorteil: Im Gegensatz zu PCSK9-Antikörpern könne Inclisiran bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Auch langfristig kein Wirkverlust

Aus den gepoolten Daten der ORION-Studien mit 3'660 CV-Risiko-Patienten geht hervor, dass das Sicherheitsprofil von Inclisiran bei einer halbjährlichen Gabe (plus Statine) dem der Placebogruppen entspricht^(2,11,12). Als Nebenwirkungen traten hauptsächlich selbstlimitierende Reizungen an den Injektionsstellen sowie bronchitische Symptome auf, erklärte PD Dr. med. Thilo Burkard vom Universitätsspital Basel. Aktuelle Langzeitdaten zur Effektivität und Sicherheit kommen von der open label Verlängerungsstudie ORION-3, einem Follow-up von ORION-1⁽¹¹⁾. Für diese Untersuchung erhielten 370 CV-Risikopatienten für weitere vier Jahre Inclisiran. 127 Patienten einer zweiten Gruppe (ursprünglicher Placeboarm) wurden über ein Jahr mit einem PCSK9-Antikörper behandelt und anschliessend für drei Jahre ebenfalls auf Inclisiran umgestellt. Tatsächlich war über den gesamten Studienzeitraum in der ersten Gruppe eine stabile mittlere LDL-C-Senkung von 47,5% im Vergleich zur Baseline zu beobachten⁽¹¹⁾. «Es kam zu keinerlei Abschwächung des Effekts über die Zeit», so PD Dr. med. Thilo Burkard. Auch in der

tät und Sicherheit kommen von der open label Verlängerungsstudie ORION-3, einem Follow-up von ORION-1⁽¹¹⁾. Für diese Untersuchung erhielten 370 CV-Risikopatienten für weitere vier Jahre Inclisiran. 127 Patienten einer zweiten Gruppe (ursprünglicher Placeboarm) wurden über ein Jahr mit einem PCSK9-Antikörper behandelt und anschliessend für drei Jahre ebenfalls auf Inclisiran umgestellt. Tatsächlich war über den gesamten Studienzeitraum in der ersten Gruppe eine stabile mittlere LDL-C-Senkung von 47,5% im Vergleich zur Baseline zu beobachten⁽¹¹⁾. «Es kam zu keinerlei Abschwächung des Effekts über die Zeit», so PD Dr. med. Thilo Burkard. Auch in der

«Es ist phantastisch, was durch diese interferierende RNA alles erreicht werden kann.»

Prof. Dr. med. Georg Noll



Prof. Dr. med. Georg Noll
Herzklínik, Hirslanden Zürich

zweiten Gruppe war eine stabile Wirksamkeit mit einer LDL-C-Reduktion von 45,3% zu verzeichnen. Die Wirkung des Antikörpers war im ersten Jahr im Vergleich etwas besser. «Das heisst, auch wenn wir die Patienten switchen, können wir von einer langfristig stabilen LDL-C-Senkung ausgehen.» Auch hier konnten hinsichtlich der Nebenwirkungen keine neuen Sicherheitssignale festgestellt werden, bei 14% traten dermale Reizungen an den Injektionsstellen und bei 19% eine Nasopharyngitis auf. PD Dr. med. Thilo Burkard Fazit: «Inclisiran tut, was es soll»⁽²⁾.

Quelle:

Symposium der Firma Novartis: Lipid management simplified. First Swiss experiences with Inclisiran. Frühjahrskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM) 2023, 11. Mai 2023 in Basel

Verantwortlich für den Inhalt dieses Beitrags

Novartis Pharma Schweiz AG
Suurstoffi 14
6343 Rotkreuz

Referenzen

1. Ray KK et al.: Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376: 1430-1440.
2. Wright RS et al.: ORION Phase III Investigators. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1182-1193.
3. Ference BA 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(32): 2459-2472.
4. Gencer B et al.: Health utility indexes in patients with acute coronary syndromes. *Open Heart*. 2016; 3:e000419.
5. Lambert G et al.: The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53(12): 2515-24.
6. Wang N et al.: A New Approach to PCSK9 Therapeutics. *Circ Res* 2017; 120: 1063-1065
7. Fitzgerald K et al.: A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017; 376: 41-51
8. Goldstein JL et al.: The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(4): 431-8.
9. Kohoury PE et al.: PCSK9 Mutations in Familial Hypercholesterolemia: from a Groundbreaking Discovery to Anti-PCSK9 Therapies. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19(12): 49.
10. LEQVIO® Fachinformation, www.swissmedinfo.ch; Kurzfachinformation zu LEQVIO® siehe zweite Umschlagseite.
11. Ray KK et al.: Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; 11: 109-19.
12. AGLA Pocketguide zur Prävention der Atherosklerose (2023)
13. Mach F et al: 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.

Novartis stellt die aufgeführten Referenzen auf Anfrage zur Verfügung.