

Effiziente LDL-Cholesterinsenkung auf RNA-Ebene [2]

Anwendung von Inclisiran in der Sekundärprävention von ASCVD [1] Nach wie vor ist die Lipidkontrolle und damit die Prävention atherosklerotisch-kardiovaskulärer Erkrankungen (ASCVD) in der Schweiz unbefriedigend [3]. Dabei steht mit dem RNA-basierten PCSK9-Inhibitor Inclisiran (LEQVIO®) ein potenter, einfach handhabbarer und nebenwirkungsarmer LDL-C-Senker zur Verfügung [1, 4, 5]. Am Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK) in Basel wurden dazu überzeugende Daten vorgestellt.

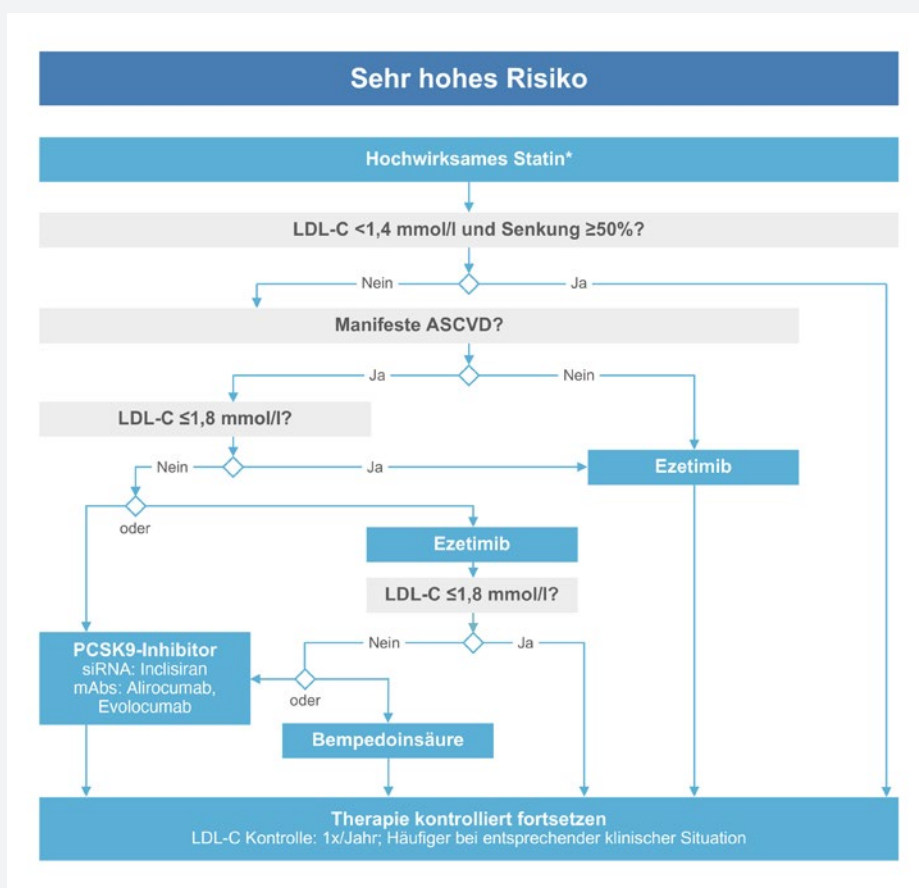


Abbildung 1: AGLA Behandlungsschema 2023 zur Behandlung von Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (modifiziert nach Ref.15). *Rosuvastatin, Pitavastatin, Atorvastatin.

„Der Weg zu einer atherothrombotischen Erkrankung beginnt mit initialen Läsionen und verschiedenen Stadien der Lipid-Akkumulation bereits sehr früh“, erklärte am Jahrestreffen der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK) in Basel Professor Dr. med. Christian Müller vom Herzzentrum des Universitätsospitals Basel. Die Progression einer solchen

Erkrankung lässt sich aus einer grossen Metaanalyse ablesen, in welche die Daten von über 2 Millionen Teilnehmern und 20 Millionen Patientenjahre eingeflossen sind [6]. Dort zeigte sich auch, dass eine klare Beziehung zwischen dem Ausmass einer Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) und dem abnehmenden Risiko von atherosklerotisch-kardiovaskulären

Erkrankungen (ASCVD) besteht. Diese Korrelation lässt sich berechnen: Eine Reduktion von 1 mmol/L LDL-C ist mit einer Verminderung des kardiovaskulären (CV)-Risikos von 21% assoziiert [6].

Ungenügende Lipidkontrolle in der Schweiz

In der Schweiz ist die Lipidkontrolle nach wie vor mangelhaft. Jüngst zeigte eine Analyse der Daten von 59.000 Patient*innen in Primär- oder Sekundärprävention, dass nur rund 50% der Männer und lediglich etwa 35% der Frauen innerhalb von ein bis zwei Jahren bei ihrem Hausarzt einen LDL-C-Check wahrgenommen hatten [3]. „Diese Resultate sind wirklich katastrophal“, so die Einschätzung von Prof. Müller. Wurde eine LDL-C-Kontrolle tatsächlich durchgeführt, erreichten unter den Männern höchstens 60% ihr anvisiertes Ziel für die Sekundärprävention, bei den Frauen sogar noch weniger, berichtete der Kardiologe.

Synthese des PCSK9-Proteins wird gehemmt [7-9]

Effektive Werkzeuge zur Lipidsenkung wären durchaus vorhanden. Zusätzlich zu Statinen und Ezetimib stehen heute drei weitere Optionen zur Verfügung, nämlich die beiden PCSK9-Antikörper Alirocumab und Evolocumab, der RNA-basierte PCSK9-Inhibitor Inclisiran (LEQVIO®) sowie Bempedoinsäure, sagte der Experte. Dabei öffnet Inclisiran mit einem RNA-basierten Wirkprinzip völlig neue Türen: Es verhindert den Abbau von LDL-Rezeptoren durch das Enzym PCSK9 (Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) [7-9]. LDL-Rezeptoren sind für den Transport von LDL-Partikeln ins Innere von Leberzellen verantwortlich – und damit auch für deren Reduktion im Blut. Das Inno-

Fallvorstellung (nach Dr. med. Mohammed Barigou vom CHUV/Lausanne)

Eine 45-jährige Patientin wird im Jahr 2012 wegen Dyspnoe und retrosternaler Brustschmerzen in die Notaufnahme eingeliefert. Sie hat wenige Jahre zuvor mit dem Rauchen aufgehört, weist einen BMI von 37 auf und besitzt eine positive Familienanamnese für CV-Ereignisse. Ihre Lipidwerte sind hoch: Total Cholesterin 7,0 mmol/L, TG 1,8 mmol/L, HDL 1,5 mmol/L und LDL-C 4,7 mmol/L. Die Diagnose lautet: akutes Koronarsyndrom (ACS) mit NSTEMI. Eine Revaskularisation der Arteria circumflexa wird mit einem Stent durchgeführt und die Patientin wird mit Enalapril 5 mg, Ticagrelor 90 mg x2, Atorvastatin 40 mg, Aspirin 100 mg und Atenolol 12,5 mg entlassen. Ihr 10-Jahresrisiko für ein fatales oder nicht-fatales CV-Ereignis wird mit 10% bewertet [13, 14]. Da es sich bei der Patientin um eine Sekundärprävention handelt, liegt gemäss den ESC-Guidelines sowie den AGLA-Empfehlungen der LDL-C-Zielwert für solche Personen bei <1,4 mmol/L und einer mindestens 50%igen LDL-C-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert [14, 15]. Im Jahr 2021 wird die Patientin wegen einer Verschlechterung ihrer Erkrankung behandelt und sie erhält eine neue Revaskularisation der rechten Koronararterie. Trotz Therapie mit Atorvastatin 80 mg und Ezetimib 10 mg wird ein LDL-C-Wert von 2,4 mmol/L festgestellt. Da trotz eines potenten Statins in maximaler Dosis (Atorvastatin, plus Ezetimib) die Lipidwerte immer noch zu hoch sind, sollte gemäss den ESC-Richtlinien sowie dem neuen AGLA-Behandlungsalgorithmus jetzt an eine Therapie-Erweiterung gedacht werden [14, 15] (Abb.1). Nach intensiver Diskussion der verschiedenen Therapieoptionen fällt die Wahl auf Inclisiran (zusätzlich zu Atorvastatin 80 mg und Ezetimib 10 mg). Die Patientin erhält die erste Injektion Inclisiran 284 mg im Sommer 2022, drei Monate später die zweite und danach jeweils eine im halbjährlichen Rhythmus. Der LDL-C-Spiegel vermindert sich von 2,4 mmol/L (Baseline) auf 0,1 mmol/L (Monat 3) und 0,1 mmol/L (Monat 6). Auch nach dem Absetzen von Ezetimib bleibt der LDL-C-Wert im Zielbereich mit 1,2 mmol/L.

vative daran: Inclisiran ist eine leberspezifische „small interfering RNA“ (siRNA), die auf Ebene der PCSK9-mRNA die Synthese des PCSK9-Proteins hemmt [10]. „Durch die Reduktion von PCSK9 und das Recycling der LDL-Rezeptoren ist unser Körper viel effektiver beim Clearing von LDL-C“, so Prof. Müller. „Dass dies tatsächlich sehr wirkungsvoll ist, konnte in klinischen Phase-III-Studien mit tausenden von Patient*innen gezeigt werden“ [4, 5, 10].

Studien zeigen nachhaltige LDL-C-Senkung um rund 50% [2]

Auf solche Studien ging in Basel Prof. Dr. med. Marco Valgimigli vom EOC in Lugano näher ein. So sei die neue ORION-3-Studie eine sehr wichtige Langzeituntersuchung, um mehr zur Sicherheit und Verträglichkeit von Inclisiran zu erfahren [11]. Teilnehmende waren Patient*innen der einjährigen Phase II-Studie ORION-1 mit klinisch manifester ASCVD oder Primärpräventionspatient*innen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, die danach in die vierjährige open-label Phase eintraten [11, 12]. Die mittlere LDL-C-Reduktion über vier Jahre betrug gegenüber der Baseline 47,5%. „Diese Untersuchung bringt uns die sehr wichtige Erkenntnis, dass die fast 50%ige LDL-C-Reduktion so lange anhält, wie die Patient*innen mit Inclisiran behandelt werden“, erklärte Prof. Valgimigli. Die Lipidsenkung erweise sich auch

langfristig als stabil bei Patient*innen, die zuvor ein Jahr mit dem PCSK9-Antikörper Evolocumab behandelt und danach auf Inclisiran umgestellt worden waren [12]. Die Daten wurden auch von den Phase III-Studien ORION-9, -10 und -11 bestätigt, deren Teilnehmer*innen entweder unter heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (ORION-9), einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung oder einem hohen ASCVD-Risiko (ORION-10 und ORION-11) litten [4, 5]. Alle Patient*innen zeigten trotz maximal möglicher Statintherapie erhöhte LDL-C-Werte. Sie erhielten an Tag 1, Tag 90 und anschliessend alle 6 Monate entweder Inclisiran oder Placebo injiziert. Eine gepoolte Analyse dieser drei Untersuchungen unterstrich ebenfalls, dass die Therapie mit dem siRNA-Wirkstoff über 510 Tage zu einer andauernden, rund 50%igen LDL-C-Senkung führt, was einer sehr stabilen mittleren LDL-C-Reduktion von 1,34 mmol/L entspreche, berichtete Prof. Valgimigli [2]. Die Wirksamkeit sei unabhängig von Geschlecht, Gewicht, Herkunft, Alter oder Grundtherapie. Auch die Sicherheitsdaten überzeugten, so der Kardiologe: „Wenn Sie sich die Labordaten anschauen - Leberfunktion, Hämatologie, Nierenfunktion - nichts fällt gegenüber Placebo heraus.“ Zudem war Inclisiran sehr gut verträglich. Mit Ausnahme von milden bis moderaten lokalen Reaktionen an der Einstichstelle waren die Ne-

benwirkungen weitgehend mit denen unter Placebo vergleichbar [2].

Quelle

SSC/SSCS Annual Meeting 2023. Satelliten-Symposium Novartis: Innovation to Simplify Lipid Management. First Swiss experiences with Inclisiran. Basel, 21.06.2023.

Verantwortlich für den Inhalt dieses Beitrags

Novartis Pharma Schweiz AG
Suurstoffi 14
6343 Rotkreuz

Literatur

- 1 LEQVIO® Fachinformation, www.swissmedinfo.ch; Die Kurzfachinformation zu LEQVIO® finden Sie gegenüber dem Inhaltsverzeichnis.
- 2 Wright RS et al, Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(9): 1182-1193.
- 3 Meier R et al, The Impact of the 2019 European Guideline for Cardiovascular Risk Management: A Cross-Sectional Study in General Practice. *J. Clin. Med.* 2020; 9, 2140.
- 4 Raal FJ et al, Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1520-1530.
- 5 Ray KK et al, Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1507-1519.
- 6 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.
- 7 Goldstein JL et al, The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29(4): 431-8.
- 8 Kohoury PE et al, PCSK9 Mutations in Familial Hypercholesterolemia: from a Groundbreaking Discovery to Anti-PCSK9 Therapies. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19(12): 49.
- 9 Lambert G et al, The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53(12): 2515-24.
- 10 Fitzgerald K et al, A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med* 2017; 376: 41-51.
- 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 (2): 109-119.
- 12 Ray KK et al, Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376: 1430-1440.
- 13 https://www.heartscore.org/en_GB
- 14 Visseren FLJ et al, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*, 2021 ; 42 (34) : 3227-3337.
- 15 Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), Prävention der Atherosklerose, 2023, 9. Auflage. <https://www.agla.ch/de/empfehlungen/pravention-der-atherosklerose>

Novartis stellt die aufgeführten Referenzen auf Anfrage zur Verfügung.