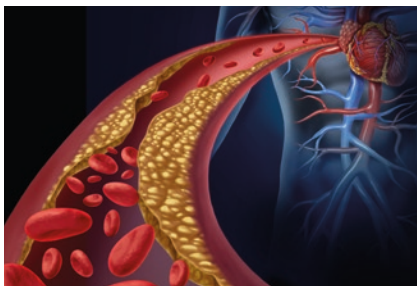


Hochrisikopatient mit frühem Myokardinfarkt oder Schlaganfall – ein neues Wirkprinzip in klinischer Forschung



Patienten mit stark erhöhtem Cholesterin oder familiärer Hypercholesterinämie (FH) haben ein sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Statine führen bei ihnen oft nicht zu einer ausreichenden Lipidsenkung. Mit der Proproteinkonvertase-Subtilisin / Kexin-Typ-9 (PCSK9)-Inhibition wird derzeit ein neues Wirkprinzip in dieser Situation geprüft. Es könnte künftig in diesem Hochrisikokollektiv bei der Reduktion eines pathologischen LDL-Cholesterins (LDL-C) von Nutzen sein.

Dyslipidämien mit erhöhtem Cholesterinspiegel sind laut Schätzung der World Health Organization (WHO) an der Entwicklung von >50% aller Fälle einer koronaren Herzkrankheit (KHK) beteiligt. Auch lassen sich jährlich >4 Mio. Todesfälle weltweit darauf zurückführen [1].

Ein besonders hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko haben Patienten mit FH, die aufgrund des von Geburt an massiv erhöhten LDL-C oft bereits in jungen Jahren einen Herzinfarkt erleiden [2]. Bei ihnen sollte frühzeitig eine intensive lipidsenkende Therapie eingeleitet werden, um das hohe KHK-Risiko zu reduzieren.

Auf der 1. deutschen Hyperlipidemia Academy der Firma Amgen tauschten sich Experten aus den Bereichen Lipidstoffwechsel, Kardiologie, Nephrologie, Endokrinologie sowie Innere Medizin einen Tag lang in Workshops und Plenary Sessions zum Thema Lipidsenkung im Praxisalltag aus.

„Viele FH-Patienten werden nicht adäquat behandelt“

„Immer noch werden viele FH-Patienten nicht erkannt und selbst bei gesicherter Diagnose nicht ausreichend behandelt“, so erläuterte Dr. Ursula Kassner, Berlin, die Problematik bei FH. Laut einer dänischen Studie sind <10% der Betroffenen diagnostiziert [3]. Maximal 50% erhalten eine Statintherapie, von denen wiederum nur ein Bruchteil den LDL-C-Zielwert erreicht. Die Inzidenz der FH ist also weit aus höher als bislang angenommen und wird auf 13,7–34,3 Mio. geschätzt [4]. Ursächlich für eine FH sind laut Kassner zahlreiche Mutationen im LDL-Rezeptor mit gestörter Aufnahme von LDL-Partikeln aus dem Blut, seltener Mutationen im Apolipoprotein B. 2003 wurde mit „Gain-of-function“-Mutationen von PCSK9 ein weiterer Auslöser für ein erhöhtes LDL-C identifiziert [5]. Mit den Simon-Broome-Kriterien und den Kriterien des Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) wurden valide Instrumente für die Detektion einer FH entwickelt [6, 7]. Neben erhöhtem LDL-C und körperlichen Befunden wie Sehnenxanthomen bezeichnete Kassner eine positive Familienanamnese (hohes LDL-C, vorzeitige KHK) als wichtigen Baustein für die Diag-

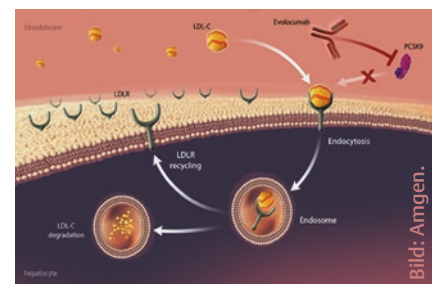


Abb. 1 Wirkprinzip der PCSK9-Hemmung.

nosesicherung. Gemäß DLCN rangieren die LDL-C-Werte bei heterozygoter FH in einem Bereich von 190–450 mg/dl, bei homozygoter FH zwischen 400 und 1000 mg/dl.

„Eine frühe Therapie verbessert die Prognose der FH deutlich“

Nach Identifikation eines Indexpatienten mit FH plädierte Kassner für ein Kaskaden-Screening bei Verwandten ersten Grades. Denn die Prognose der Betroffenen lässt sich bei früh einsetzender Therapie erheblich verbessern, da der für das Auftreten eines schweren kardiovaskulären Ereignisses maßgebliche LDL-C-Schwellenwert erst sehr viel später er-

1. Deutsche Hyperlipidemia Academy 2014, Frankfurt, 27. September 2014; Veranstalter: Amgen GmbH

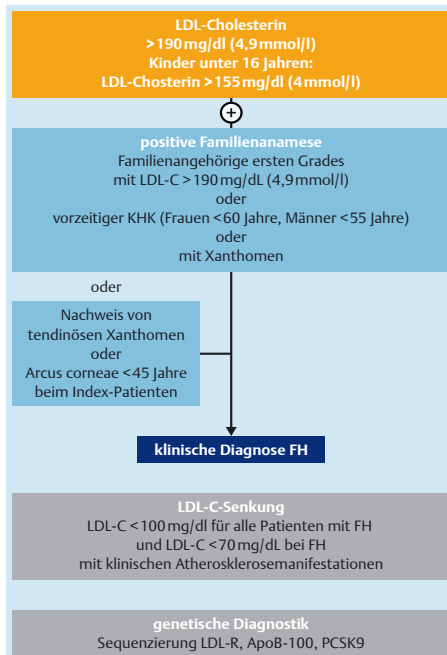


Abb. 2 Vorgehen zur Identifikation und Therapie von Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in der Praxis; mod. nach [13].

reicht wird. Als sinnvoll im Rahmen des Kaskaden-Screenings wertete Kassner die genetische Diagnostik mit Identifizierung der ursächlichen Mutation, da bei alleiniger Bestimmung des LDL-C in rund einem Viertel der Fälle eine Missklassifikation von Verwandten möglich ist. Auch lassen sich Betroffene bei Nachweis einer definierten Mutation besser zur lebenslangen Therapie motivieren.

Leitliniengemäß werden FH-Patienten als Hochrisikopatienten eingestuft, bei denen das LDL-C auf Werte < 100 mg/dl zu senken ist [8]. Bei Vorliegen einer stenosie-

Pionier in der Biotechnologie

Das 1980 gegründete Unternehmen Amgen gehört zu den Pionieren im Bereich der Biotechnologie und ist heute das größte unabhängige Biotech-Unternehmen. Amgen konzentriert sich in Forschung und Entwicklung auf schwere Erkrankungen mit hohem therapeutischen Bedarf. Das Unternehmen besitzt eine große Expertise in der Herstellung von Biologika, insbesondere auf Basis monoklonaler Antikörper, die heute in der Therapie maligner und chronisch entzündlicher Erkrankungen etabliert sind. Das immunogene Potenzial der vollhumanen Antikörper (-umab, z. B. Evolocumab) konnte gegenüber den früheren chimären (-iximab) oder humanisierten Substanzen (-zumab) weitestgehend reduziert werden (www.amgen.de/pcsk9).

renden KHK liegt der LDL-Zielwert < 70 mg/dl. Angesichts des initial meist sehr hohen Ausgangswertes bezeichnete Kassner diese Vorgabe jedoch als schwierig. Selbst mit potenten Statinen in höchster Dosierung ist lediglich eine Absenkung um maximal 50% zu erreichen, sodass oft eine Komedikation mit weiteren Substanzen (Ezetimid, Fibrat, Ionenaustauscher) erforderlich ist. Doch selbst bei kombinierter Therapie wird der geforderte Zielwert vielfach nicht erreicht, sodass als letztes Mittel nur die Lipidapherese bleibt. Kassner sieht daher großen Bedarf an neuen Medikamenten, um das LDL-C im notwendigen Umfang zu senken.

PCSK9 – wichtiges Regulatorprotein

Das 2003 entdeckte PCSK9 fungiert als Regulator des hepatischen LDL-Rezeptors, erläuterte Prof. Gerald Klose, Bremen [5]. Das Enzym, eine Serin-Protease, komplexiert mit dem LDL-Rezeptor auf Leberzellen. Der entstandene Komplex wird internalisiert und im Lysosom abgebaut, d.h. das übliche Recycling des Rezeptors nach Bindung von LDL unterbleibt (Abb. 1). Damit sinkt die Menge an LDL-Rezeptoren auf der Zellmembran; entsprechend steigt die LDL-C-Konzentration im Plasma [9]. Während sich „Gain-of-function“-Mutationen von PCSK9 klinisch als FH manifestieren, sind Menschen mit „Loss-of-function“-Mutationen durch ein lebenslang niedriges LDL-C und geringes koronares Risiko charakterisiert.

Die Erkenntnis dieses Zusammenhangs ermöglichte mit der PCSK9-Inhibition die Entwicklung eines neuen Therapieprinzips zur Lipidsenkung. Die meisten Erfahrungen zur PCSK9-Hemmung wurden mit monoklonalen Antikörpern gesammelt, die zirkulierendes PCSK9 binden und seine Komplexierung mit dem LDL-Rezeptor vereiteln. Damit steigt die Rezeptorzahl auf der Zellmembran, und es kann mehr LDL-C aus dem Kreislauf entfernt werden.

- a) Program to Reduce LDL-C and cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations
- b) Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9-Antibody in Statin intolerant Subjects
- c) Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels
- d) Durable Effect of PCSK9 Antibody ComPA-Red with Placebo Study

Großes PROFICIO-Studienprogramm

Mittlerweile wird der vollhumane PCSK9-Antikörper in einem großen PROFICIO^{a)}-Programm in 14 Studien an fast 30 000 Patienten klinisch geprüft. Mehrere Phase-II- und -III-Studien wurden bereits abgeschlossen und hochrangig publiziert: So liefern die Studien GAUSS-2^{b)}, MENDEL-2^{c)} und DESCARTES^{d)} Ergebnisse zur Wirksamkeit des Antikörpers bei Patienten mit Statinintoleranz bzw. primärer Hypercholesterinämie und Langzeitdaten zur PCSK9-Hemmung [10–12]. In weiteren Studien wird Evolocumab bei Patienten mit trotz Statintherapie nicht ausreichend kontrolliertem LDL-C geprüft.

Literatur

- 1 http://www.who.int/whr/2002/en/who2_en.pdf S. 47–97
- 2 Austin MA et al. Am J Epidemiol 2004; 160: 407–420
- 3 Benn M et al. J Clin Endocrinol Metabol 2012; 97: 3956–3964
- 4 Nordestgaard BG et al. Eur Heart J 2013; 34: 3478–3490
- 5 Abifadel M et al. Nat Genet 2003; 34: 154–156
- 6 Marks D et al. Atherosclerosis 2003; 168: 1–14
- 7 World Health Organization. Familial hypercholesterolemia (FH): Report of a Second WHO Consultation. Geneva, World Health Organization; 1999
- 8 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemia. Eur Heart J 2011; 32: 1769–1818
- 9 Urban D et al. J Am Coll Cardiol 2013; 38: 1401–1408
- 10 Stroes E et al. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2541–2548
- 11 Koren M et al. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 2531–2540
- 12 Blom DJ et al. N Engl J Med 2014; 370: 1809–1819
- 13 Klose G et al. Dtsch Arztebl 2014; 111: 523–529

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift Aktuelle Kardiologie, 3. Jahrgang, Heft 6, Dezember 2014

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Aktuelle Kardiologie.

Berichterstattung: Dr. Katharina Arnheim, Freiburg
Redaktion: Dr. Isabelle Berndt, Stuttgart

Titelbild: © freshidea

Eine Sonderpublikation unterstützt von Amgen GmbH, München.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2014 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart