

Das Lipid-Management der Zukunft

Von Kräutern zu Pillen, Biologics und Nukleinsäuren

Thomas F. Lüscher^{a,b,c}, Arnold von Eckardstein^d, Jürg Hans Beer^a, Lorenz Räber^e, Isabella Sudano^f, David Nanchen^g, Christian Mueller^h, François Machⁱ, Ulf Landmesser^j

^a Center for Molecular Cardiology, Universität Zürich, Schweiz; ^b Foundation for Cardiovascular Research – Zurich Heart House, Schweiz; ^c Royal Brompton and Harefield Hospitals and National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, England; ^d Institut für Klinische Chemie, UniversitätsSpital, Zürich und Universität Zürich, Schweiz; ^e Universitätsklinik für Kardiologie, Universitätsspital (Inselspital) Bern, Schweiz; ^f Universitäres Herzzentrum, Kardiologie, Universitätsspital Zürich und Universität Zürich, Schweiz; ^g Center for Primary Care and Public Health (Unisanté), University of Lausanne, Schweiz; ^h Cardiovascular Research Institute Basel (CRIB) und Kardiologie am Universitätsspital Basel, Schweiz; ⁱ Cardiologie à l'Hopital Universitaire de Geneve, Schweiz; ^j Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

Summary

Pharmacotherapy has made massive advances: what began with herbs and fungi led to synthetic pills that interfered ever more precisely with receptors and metabolic pathways. Finally, antibodies against specific proteins became part of our therapeutic armamentarium. But none of these measures get to the heart of the matter: the latest revolutionary chapter in pharmacotherapy uses organ-specific nucleotides, short RNA sequences that intervene in pathogenic metabolic pathways even before proteins are formed and sometimes exert a very targeted effect over surprisingly long periods of time.

In cardiovascular medicine, this pharmacotherapy of the future is mainly used in the treatment of lipometabolic disorders. RNA interference technology involving the modified small interfering RNA therapeutic inclisiran against the messenger RNA of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) couples the therapeutic RNA with N-acetylgalactosamine in order to achieve liver-specific silencing of the protein formation of PCSK9 by binding to the asialoglycoprotein receptors on the surface of hepatocytes. Thus, a marked and consistent reduction of PCSK9 and LDL cholesterol levels in plasma can be achieved over more than 6 months. Other developments use antisense oligonucleotides (ASOs) against angiotensin-like protein 3 (ANGPTL3) or apolipoprotein C-III (apoC-III) to specifically lower triglyceride levels, and the ISIS-APO(a) Rx ASO, massively reduces (>70%) the formation of lipoprotein (a).

These new RNA-targeted therapeutics have key advantages, such as a long duration of action, which relates to patient compliance, the specificity of their action in certain cells or organs and metabolic pathways, and they allow for the first time an effective treatment of hypertriglyceridaemia and the mostly genetically determined elevated levels of lipoprotein (a). Large randomised clinical trials testing the effect of these new nucleic acids on cardiovascular events such as myocardial infarction and death are currently underway, including in Switzerland, and will further determine the efficacy and safety of these new drugs. This will certainly herald a new era in the treatment of various cardiovascular diseases.

Was bisher erreicht wurde

Seit Edward Jenners Autopsiebefunden von 1793 [1] und Nikolai Anitschkows Experimenten am Kaninchen [2] konnte der Zusammenhang zwischen Lipoproteinen («Blutfetten») insbesondere bei Nagern [3, 4], Schweinen [5], Primaten [6] und letztlich beim Menschen [7] belegt und die molekularen Mechanismen, die zu arteriosklerotischen Plaques und schliesslich zu Herzinfarkt, Hirnschlag und frühzeitigem Tod führen, identifiziert werden [8]. Als erste zeigte die Framingham-Studie, dass die Cholesterinspiegel im Blut von noch Gesunden das spätere Auftreten von Herzinfarkt, Hirnschlag und Herztod voraussagen [9], ein Befund der in zahllosen epidemiologischen Studien bestätigt werden konnte [10–12].

Die Entdeckung von Pilzextrakten mit hemmenden Wirkungen auf die Cholesterinsynthese und die Entwicklung erster Statine durch Akiro Endo in Osaka [13] führte zu randomisierten Studien wie der 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study).

Rund 85% des Cholesterins wird in der Leber gebildet und der Rest über den Darm, weitgehend über den sogenannten *Niemann-Pick Transporter*, aufgenommen. Ezetimibe, ein selektiver Hemmer dieses Transporters führte zusätzlich zu Statinen zu einer Senkung des Low Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) um etwa ein Viertel, reduzierte jedoch klinische Ereignisse nur um 6,4% und dies erst nach 7 Jahren [16] – also eine weitere, wenn auch sehr moderat wirkende Substanz für Patienten mit Lipidstoffwechselstörungen. Aber immerhin konnte mit hochdosierten Statinen und Ezetimibe vor allem bei Hochrisikopatienten mehr erreicht werden als je zuvor. In der EWTOPIA-Studie wurde sogar der Nutzen einer Monotherapie

mit Ezetimibe für die Primärprävention bei Patienten im Alter von mehr als 75 Jahren aufgezeigt. In dieser Altersgruppe ist der Nutzen von Statinen in der Primärprävention bislang nicht nachgewiesen. Bei nahezu 3800 Japanern senkte die Therapie mit Ezetimibe die Ereignisrate des primären Endpunktes während der im Mittel vierjährigen Nachbeobachtung um einen Drittel (hazard ratio [HR], 0,66; 95% CI, 0,50–0,86; $P = 0,002$) [17].

Vor kurzem wurde nun auch ein weiterer Hemmer der hepatischen Cholesterinsynthese eingeführt. Bempedolsäure hemmt den Cholesterinstoffwechsel oberhalb der Mevalonsäure, wo die Statine ansetzen [18] und senkt das Cholesterin zusätzlich zu Statinen [19] und besonders stark in Kombination mit Ezetimibe.

Genetik des Cholesterinmetabolismus

Die Grundlagen für das Erreichte wurden im Labor gelegt: Brown und Goldstein hatten in den 70er-Jahren in Hepatozyten die HMG-Coenzym A Reduktase, welche Cholesterin synthetisiert und die LDL-Rezeptoren, die LDL-C aufnehmen und über die Galle entsorgen, beschrieben [20] und dafür 1985 den Nobelpreis für Medizin erhalten.

Seither wurden zahlreiche Mutationen in den LDL-Rezeptoren der Leber und in weiteren Komponenten des Lipidstoffwechsels beschrieben. Solche Varianten führen bereits zu Beginn des Lebens zu hohen, aber je nach Variante auch zu tiefen LDL-Cholesterin-Plasmaspiegeln. Damit können in sogenannten «*Mendelian Randomization*»-Studien Aussagen über die kausale Rolle eines Gens und damit des durch sie kodierten Proteins für Herzinfarkt und verfrühtem Tod gemacht werden. Beispielsweise sind über 50 Mutationen, die zu tiefen LDL-C-Plasmaspiegeln führen, mit einem geringeren Risiko für Herzinfarkt und Herztod verbunden als bei Wildtyp-Varianten [21]. Sogenannte *Loss of Function*-Mutationen des Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9- (PCSK9-) Gens, schützen besonders deutlich vor der koronaren Herzkrankheit [22], während *Gain of Function*-Varianten das Risiko erhöhen [23]. Umgekehrt erhöhen *Loss of Function*-Mutationen der LDL-Rezeptoren, die zu einer familiären Hypercholesterinämie führen, das Risiko für Herzinfarkt und Herztod teilweise bereits im Kindes- und Jugendalter [24].

Von Kräutern zu Pillen und Antikörpern

Angefangen hat die Medizin mit Pflanzen und Kräutern, zunächst mit Morphin aus der Mohnblume, dem

Laudanum gegen Schmerzen und Diarrhoe, danach mit dem Fingerhut bei «*Dropsy*», heute als Herzinsuffizienz bekannt, dann liessen sich aus Pilzextrakten Penicillin, Streptomycin und Cephalosporine gewinnen, was Millionen Kranken das Leben gerettet hat. Danach kamen Rezeptorantagonisten wie Propranolol und zahllose weitere synthetisch hergestellte Betablocker und schliesslich Enzymhemmer wie Aspirin, Angiotensin Converting Enzyme- (ACE-) Inhibitoren und Angiotensin Rezeptor Neprilysin-Inhibitoren (ARNIs), die die Medizin weiterbrachten. Und schliesslich bereicherten Biologica wie Antikörper gegen Tumor Necrosis Factor- α (TNF α), so Infliximab bei Rheumatoider Arthritis, oder PCSK9-Antikörper wie Alirocumab und Evolocumab bei Patienten mit schwerer Hyperlipidämie und/oder sehr hohem kardio-vaskulärem Risiko das therapeutische Armamentarium.

In der FOURIER-Studie senkte Evolocumab zusätzlich zu Statinen das LDL-Cholesterin um nahezu zwei Drittel und bereits nach rund zwei Jahren den kombinierten Endpunkt Tod, Herzinfarkt und Hirnschlag um 20% [25], und dies ohne neurokognitive Veränderungen, die bei sehr tiefen Cholesterinspiegeln befürchtet worden waren [26, 27]. Die ODYSSEY OUTCOMES-Studie mit Alirocumab bestätigte den Klasseneffekt dieser PCSK9-Antikörper [28]. Eine Metanalyse beider Studien wies auf eine mögliche Senkung der Mortalität innerhalb dieser kurzen Behandlungszeiten hin [29, 30]. Es bestätigte sich damit erneut für das LDL-Cholesterin: «The lower, the better», ein Konzept, das die «2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias» mit neuen, deutlich tieferen LDL-C-Zielwerten übernommen haben (Abb. 1 [31]). Dies wurde auch aufgrund der bisher guten Verträglichkeit dieser neuen Medikamente möglich. In der Tat wurde bisher ausser lokalen Irritationen an der Injektionsstelle kaum Nebenwirkungen beobachtet, auch nicht neurologischer Art [26]. Patienten mit PCSK9-Antikörpern zeigten allerdings eine signifikant geringere Cortisol-Antwort auf ACTH. Es wäre daher möglich, dass die Stressreaktion der Nebennieren bei Patienten unter PCSK9-Inhibitor-Therapie reduziert ist [32].

Man fragt sich seither, ob wir LDL-C im Plasma wirklich brauchen oder ob es uns nur zum Schaden gereicht. Und in der Tat wird die Synthese von Testosteron und Oestrogen in den Geschlechtsorganen wie auch die Cholesterinsynthese im Nervensystem durch diese Antikörper nicht beeinflusst, letzteres wohl weil diese Moleküle mit einem Molekulargewicht von über 170kD nicht die Blut-Hirn-Schranke zu passieren vermögen. Entsprechend weisen PCSK9-Hemmer entsprechend ein beeindruckend geringes Nebenwirkungsprofil auf [33].

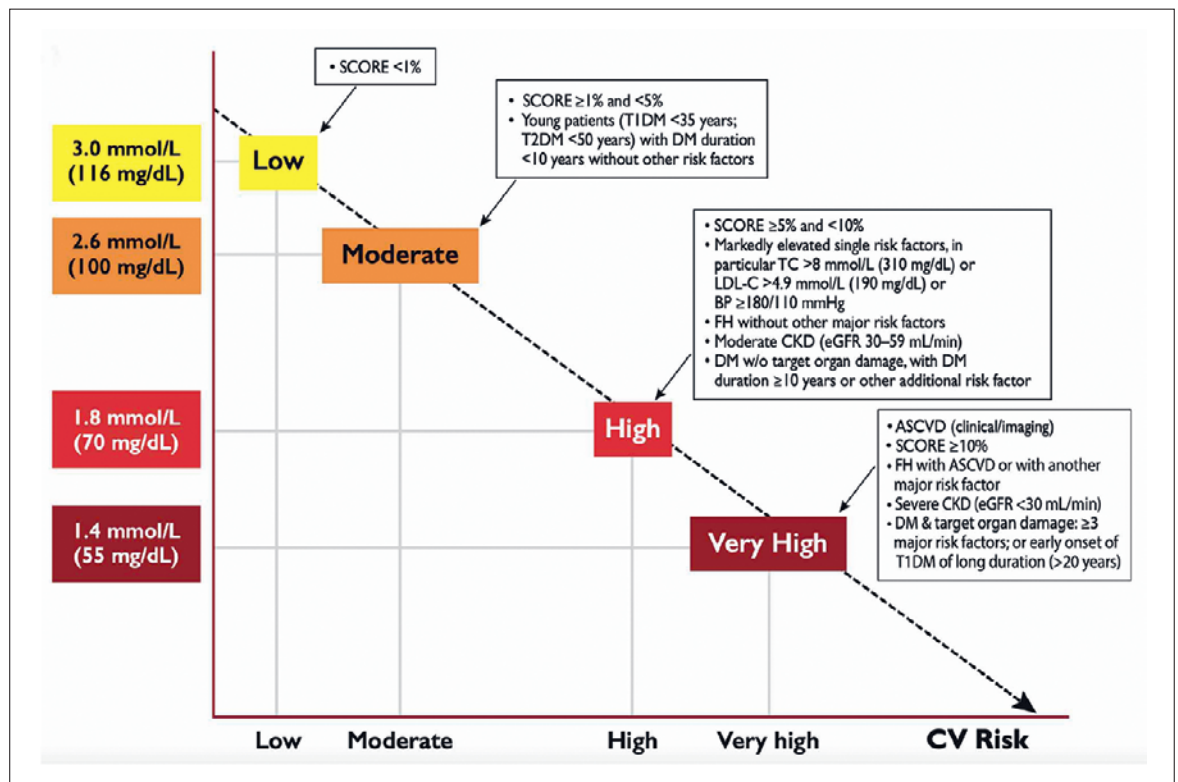


Abbildung 1: LDL-C Zielwerte abhängig vom kardiovaskulären Risiko (nach «2019 ESC-EAS Guidelines on the Management of Dyslipidemias» [31]).

Nukleinsäuren – die neue Pharmakotherapie

Vor kurzem wurden die Fortschritte der Molekularbiologie therapeutisch hochrelevant: Wer es noch nicht wusste, musste es letztes Jahr zur Kenntnis nehmen: die RNA-Impfung gegen Covid-19 ist ein solches Beispiel wie Nukleotid-basierte *Genetic tools* medizinisch wirksam und sicher genutzt werden können [34, 35].

Doch nun hat diese Technologie in verschiedenen Formen auch die kardiovaskuläre Medizin erreicht: RNA-Interferenz und Antisensetechnologien werden zur Behandlung von Dyslipidämien entwickelt und in Kürze unseren Alltag und den der Patienten erreichen. Denn diese *Genetic tools* blockieren Stoffwechselwege äußerst präzise, effektiv und über einen sehr langen Zeitraum (Abb. 2 [36]).

Neue Methoden der Nukleinsäurechemie haben die Entwicklung klinisch sicherer und effizienter Antisense-Medikamente ermöglicht, d.h. synthetische Oligonukleotide mit dem Ziel eines *Gen-Silencing* (d.h. einer Blockierung der Translation der messenger RNA in ein Protein) [36]. Antisense-Oligonukleotide (ASOs) sind in der Regel 13–20 Nukleinsäuren lang und werden so gestaltet, dass sie an die Ziel-mRNA binden (Abb. 2, links)

[37]. Unmodifizierte, nackte RNA, kann als Arzneimittel allerdings nicht verwendet werden, da sie enzymatisch leicht abgebaut wird und entsprechend nicht wirksam ist. Um diese Einschränkung zu überwinden, werden Modifikationen des *Backbones* (P-O- werden durch P-S-Einheiten ersetzt) und/oder Zuckerreste, vor allem an der 2'-Position mit einer Vielzahl von Chemikalien gebunden, die sowohl eine erhöhte Affinität für die verwandte Sequenz als auch eine erhöhte Resistenz gegen Enzyme haben, die diese Nukleotid-Therapeutika abbauen. Damit liess sich eine verbesserte Verträglichkeit und höhere klinische Wirksamkeit erreichen. Die RNA-Interferenz (RNAi) wurde 1998 durch Andrew Fire und Craig C. Mello entdeckt und in ihrer Publikation «Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*» allgemein zugänglich gemacht [38]. Die 2006 mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin ausgezeichnete Entdeckung von RNAi erlaubt eine wirksame und spezifische Gen-Stummschaltung durch eine doppel-strängige RNA (Abb. 2 rechts). Die klinische Anwendung einer doppel-strängigen RNA erfordert eine sehr hohe Sicherheit, ist technisch anspruchsvoll, konnte jedoch dank Durchbrüchen in der Nukleinsäurechemie für den klinischen Gebrauch weiter entwickelt werden.

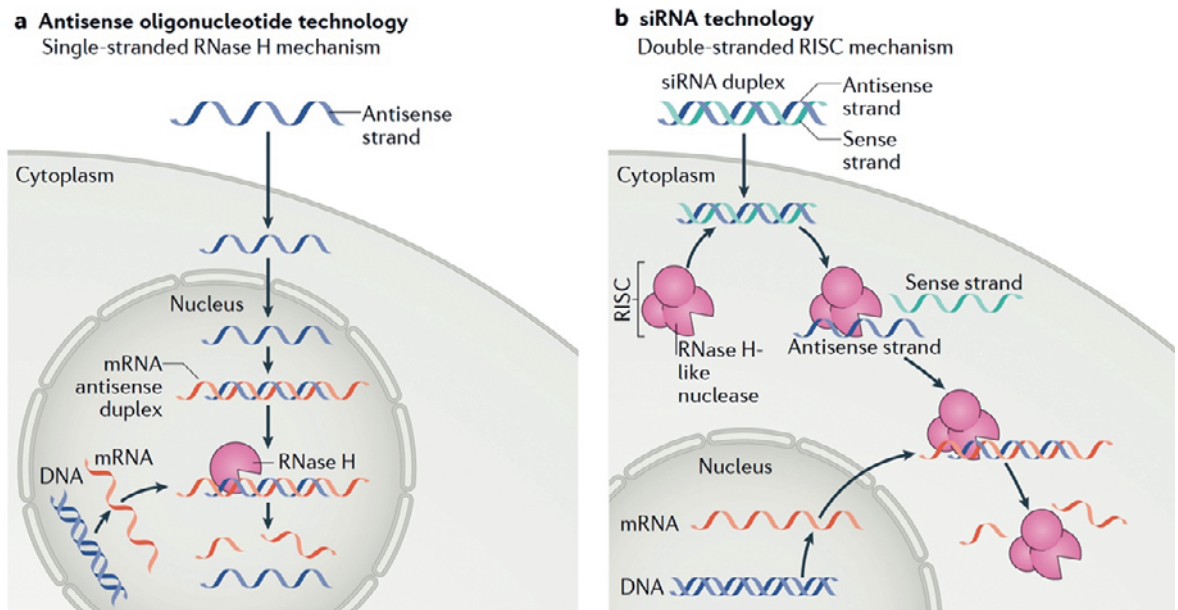


Abbildung 2: Wirkungsweise der Antisensetechnologie (links) und der RNA-Interferenz (rechts) in der Zelle [37].

RNA-Interferenz mit Inclisiran bei erhöhtem LDL-Cholesterin

Aus klinischer Sicht ermöglicht die Koppelung der RNA mit N-Acetylgalactosamin (GalNAc) eine äusserst effektive Möglichkeit zur organspezifischen Behandlung. Nach subkutaner Injektion gelangt die sog. «small interference»-RNA (siRNA) über den Blutkreislauf durch das fenestrierte Leberepithel an die Hepatozyten und bindet sich mit dem GalNAc-Anteil an die Asialoglycoprotein-Rezeptoren (ASGP-R), die spezifisch an der Oberfläche von Hepatozyten exprimiert werden, und erreicht auf diese Art ausschliesslich den molekularen Stoffwechsel in den Leberzellen. Danach kommt es zu einer sehr stabilen Verbindung mit dem *RNA-Induced Silencing Complex* (RISC; Abb. 2, rechts) [36]. Dies führt zu einer mehr als sechs Monate wirksamen Spaltung der mRNA-Zieltranskripte und dementsprechend zur Unterdrückung des jeweiligen durch sie kodierten Proteins, im Falle von Inclisiran dem PCSK9-Protein.

In der multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten ORION-1-Studie mit mehrfach aufsteigender Dosierung wurde Inclisiran als subkutane Injektion 501 Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhten LDL-C-Plasmaspiegeln verabreicht [39]. Die Patienten erhielten randomisiert eine Einzeldosis Placebo oder 200, 300 oder 500 mg Inclisiran oder zwei Dosen (an den Tagen 1 und 90) Placebo oder 100, 200 oder 300 mg Inclisiran. Der primäre Endpunkt war die

Veränderung des LDL-C nach 180 Tagen. Patienten, die Inclisiran erhielten, zeigten dosisabhängig eine Reduktion der PCSK9- und LDL-C-Plasmaspiegel. Nach 180 Tagen betrug die mittlere Senkung des LDL-C mit aufsteigenden Einzeldosen 28% bis 42% und nach zwei Dosen 36% bis 53% (Abb. 3). Mit zwei Dosen à 300 mg konnte nach 180 Tagen die ausgeprägteste Senkung des LDL-C bis auf 1,3 mmol/l erreicht werden. Nach 240 Tagen blieben die PCSK9- und LDL-C-Plasmaspiegel signifikant niedriger als zu Studienbeginn. Somit senkt Inclisiran die PCSK9- und LDL-Cholesterinspiegel bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und einen erhöhten LDL-Cholesterinspiegel massiv und beeindruckend langfristig, sodass nur zwei Injektionen pro Jahr nötig sein werden. Dies könnte die Compliance von Patienten massiv verbessern, besonders wenn die halbjährliche Injektion durch Fachpersonal ausgeführt wird und eine ärztliche Kontrolle involviert.

Unerwünschte Ereignisse wurden in der ORION-1-Studie bei 76% der Patienten unter Inclisiran und in 76% unter Placebo vermeldet. Wie bei den PCSK9-Antikörpern unterschieden sich die beiden Gruppen nur bezüglich der Reaktionen an der Injektionsstelle, die auftraten bei 4% der Patienten mit Einzeldosis und bei 7% der Patienten mit zwei Dosen Inclisiran (vergleichbar mit den PCSK9-Antikörpern).

Angesichts der langen Wirkdauer von Inclisiran ist die Sicherheit der RNA-Interferenz insbesondere in Bezug auf die Immunogenität von grösster Bedeutung. In früheren Studien mit ASOs wurden denn auch immu-

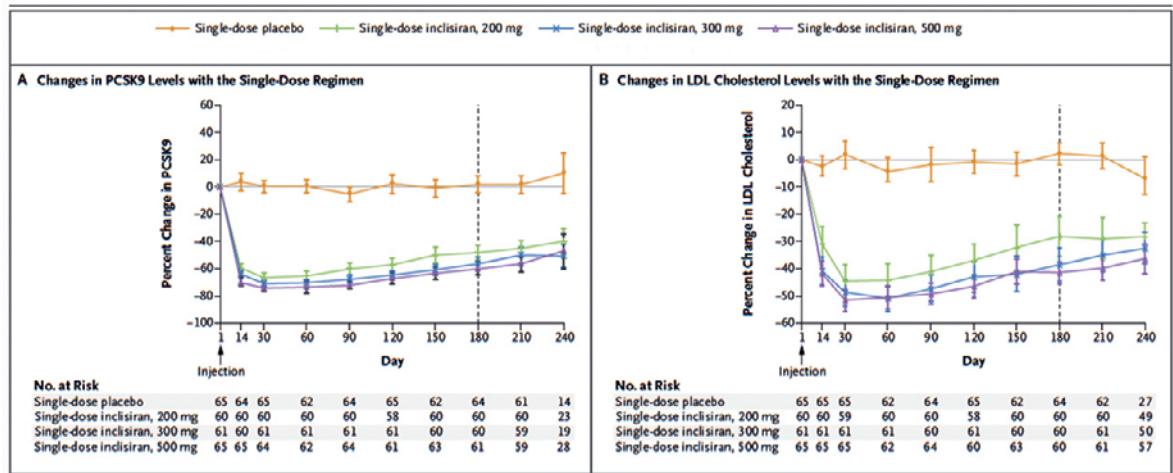


Abbildung 3: Wirkung von Inclisiran, eine siRNA gegen PCSK9, auf die Plasmespiegel von PCSK9 (links) und LDL-Cholesterin (rechts) über 240 Tage [19].

nologische und hämatologische Nebenwirkungen, insbesondere Thrombozytopenien und Entzündungen, beobachtet. In der ORION-1-Studie wurden in keiner Dosierungsgruppe signifikante Veränderungen der Thrombozyten, Leukozyten, Monozyten oder Neutrophile festgestellt. Bemerkenswerterweise liessen sich auch keine Veränderungen von Interleukin-6 oder TNF- α erkennen [40].

Vergleichbare Ergebnisse wurden in den ORION-10- und ORION-11-Studien erhoben. Hier wurden 3178 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen / kardiovaskulärem Risiko und erhöhtem LDL-C auf Inclisiran oder Placebo randomisiert. Nach 510 Tagen reduzierte Inclisiran das LDL-C um 52% bzw. 50%. Die Nebenwirkungen waren in den Inclisiran- und Placebo-Gruppen vergleichbar, ausser wiederum vorübergehenden Reizungen an der Injektionsstelle, die unter Inclisiran häufiger waren als unter Placebo (2,6% vs. 0,9% und 4,7% vs. 0,5% [41].

Antisense-Technologie bei Hypertriglyceridämie

Die kardiovaskuläre Prävention hat in den letzten 20 Jahren vorwiegend auf das LDL-C fokussiert. In der Tat konnte durch Kombination von Statinen mit Nikotinsäure, Fibraten oder CETP-Hemmern trotz zusätzlicher Senkung des LDL-C und Triglyzeriden sowie einer Erhöhung des HDL-C keine signifikante oder klinisch relevante Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate über die Statine hinaus erzielt werden [42, 43].

Triglyzeride lassen sich auch durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren (*polyunsaturated fatty acids* (PUFA)) senken, doch die Wirkungen auf klinische Ereignisse konnten nicht in allen Trials dokumentiert werden.

Während der REDUCE-IT-Trial mit Icosanopent-Ethyl, einer hochgereinigten Eicosapentaensäure, eine beeindruckende Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (inklusive Mortalität) von 25% bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und/oder Diabetes und hohen Triglyzeriden erreichte [44], liess sich dies mit einer Kombination von Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure nicht bestätigen [45]. Entsprechend besteht Bedarf für wirksame Medikamente zur Senkung der Triglyzeridspiegel.

Neuere genetische Studien haben darauf hingewiesen, dass sich insbesondere Angiotensin-ähnliches Protein-3 (ANGPTL3) und Apolipoprotein C-III (ApoC-III) als therapeutische Ziele zur Senkung triglyzeridreicher Lipoproteine eignen könnten [46]. Dazu wurden Antisense-Nukleotide entwickelt, die sich gegen die mRNA von ANGPTL3 oder Apolipoprotein C-III richten (Abb. 2 links).

Das Hormon ANGPTL3 wird aus der Leber ausgeschieden und hemmt die Lipoproteinlipase, die Triglyzeride in triglyzeridreiche Lipoproteine im Kreislauf hydrolysiert und ihre Freigabe ermöglicht. ANGPTL3-ASO reduziert die Triglyzeridsekretion aus der Leber und senkt das LDL-C unabhängig von LDL-Rezeptoren wahrscheinlich durch Hemmung der endothelialen Lipase [46, 47]. Die Exomsequenzierung von ANGPTL3 identifizierte Mutationen als Ursache für die familiäre Panhypoproteinämie mit erniedrigtem LDL-C, HDL-C und Triglyzeriden [48]. *Missense mutations* von ANGPTL3 sind mit tieferen Triglyzeriden, LDL-C und HDL-C sowie einem reduzierten kardiovaskulären Risiko assoziiert [49].

Zwei Behandlungsstrategien werden derzeit in klinischen Studien entwickelt: (1) Eine Antikörper-basierte Inaktivierung von ANGPTL3 mit Evinacumab [50, 51]

und (2) eine ASO-Therapie zur Verringerung der Produktion von ANGPT3 in der Leber [47]. In einer ersten Studie wurden ASOs, die auf die ANGPT3 mRNA abzielen, an Mäusen und danach an 44 menschlichen Probanden mit erhöhten Triglyzeridspiegeln mittels subkutanen Injektionen von Placebo oder ASO untersucht. Bei Mäusen bewirkte das ASO eine dosisabhängige Senkung der Plasmaspiegel von ANGPT3-mRNA, ANGPT3-Protein, Triglyzerid und LDL-C. Zudem kam es zu einer Reduktion des Lebertriglyzeridgehalts, einer geringeren Ausbildung von arteriosklerotischen Plaques und einer Verbesserung der Insulinsensitivität. Nach sechswöchiger Behandlung zeigten die Probanden eine dosisabhängige Abnahme der ANGPT3-Proteinspiegel von 47% bis 85% und der Triglyzeridplasmaspiegel von 33% bis 63% (Abb. 4) [47].

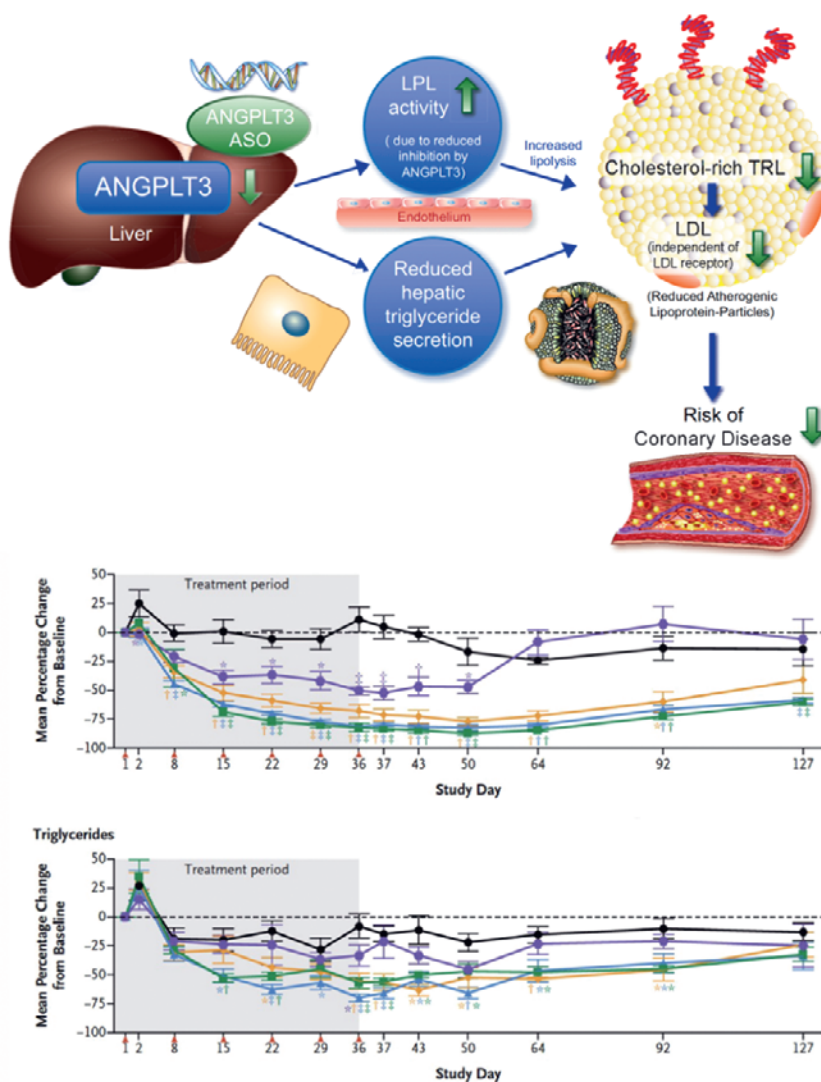


Abbildung 4: Abnahme von ANGPT3 (oben) und Triglyzeriden (unten) nach Behandlung von Probanden mit Hypertriglyzeridämie mit dem ASO gegen ANGPT3 (modifiziert nach [46] und [47]).

ApoC-III spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Regulation des Triglyzeridstoffwechsels. In einer Studie mit dem ASO ISIS 304801 wurden 69 Patienten behandelt und 24 erhielten Placebo. ISIS 304801 führte zu einer dosisabhängigen und anhaltenden Abnahme der ApoC-III-Plasmaspiegel von 40% bis 80%. Somit führt die ASO-Hemmung der ApoC-III-Synthese zu einer signifikanten Senkung der Triglyzeridplasmaspiegel [52]. Sowohl ASO ISIS 304801 wie auch ANGPT3-ASO müssen nun noch in grossen randomisierten Trials auf ihre Wirksamkeit bezüglich klinischer Outcomes geprüft werden.

Antisense gegen Lipoprotein(a)

Zahlreiche epidemiologische Studien haben gezeigt, dass erhöhte Blutspiegel von Lipoprotein(a) mit dem Auftreten von frühzeitigem Myokardinfarkt, Herztod und Aortenklappenstenosen assoziiert ist. Mendelsche Randomisierungsstudien bewiesen danach die genetische Kausalität [53]. Ein ASO der zweiten Generation, IONIS-APO(a)-L_{Rx}, reduzierte wirksam und spezifisch die Lipoprotein(a)-Produktion in der Leber und die proinflammatorische Aktivierung von Monozyten bei Patienten mit erhöhten Lipoprotein(a)-Werten [54]. Das ISIS-APO(a)-L_{Rx}-Antisense-Oligonucleotid bewirkte bei Patienten mit erhöhten Lipoprotein(a)-Werten von >110 nmol/l eine Senkung der Blutspiegel von bis zu 78% [55].

In der AKCEA-APO(a)-L_{Rx}-Studie [56], einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten, dosisabhängigen Untersuchung, erhielten 286 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und einem Lipoprotein(a)-Spiegel von >150 nmol/l, das auf Hepatozyten gerichtete Antisense-Oligonucleotid AKCEA-APO(a)-L_{Rx}, in einer Dosierung von 20, 40 oder 60 mg alle vier Wochen, 20 mg alle zwei Wochen oder 20 mg pro Woche oder Placebo 6 bis 12 Monate lang subkutan. Zu Beginn lagen die Lipoprotein(a)-Werte zwischen 205 und 247 nmol/l. APO(a)-L_{Rx} 20 mg subkutan jede Woche führte zu einer dosisabhängigen Abnahme der Lipoprotein(a)-Spiegel von 35% bis 80% im Vergleich zu 6% mit Placebo (Abb. 5) [56]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren wiederum vorübergehende Reaktionen an der Injektionsstelle. Ob und in welchem Ausmass AKCEA-APO(a)-L_{Rx} auch die Prognose von Patienten mit erhöhten Lipoprotein(a)-Plasmaspiegeln verbessert wird, wird nun in einer grossen klinischen Studie (HORIZON Trial) untersucht.

Weiterhin sind genetische Varianten des Lipoprotein(a)-Locus, die durch die Lipoprotein(a)-Spiegel im Blut determiniert werden, in verschiedenen ethnischen Gruppen mit einer Verkalkung der Aortenklappe

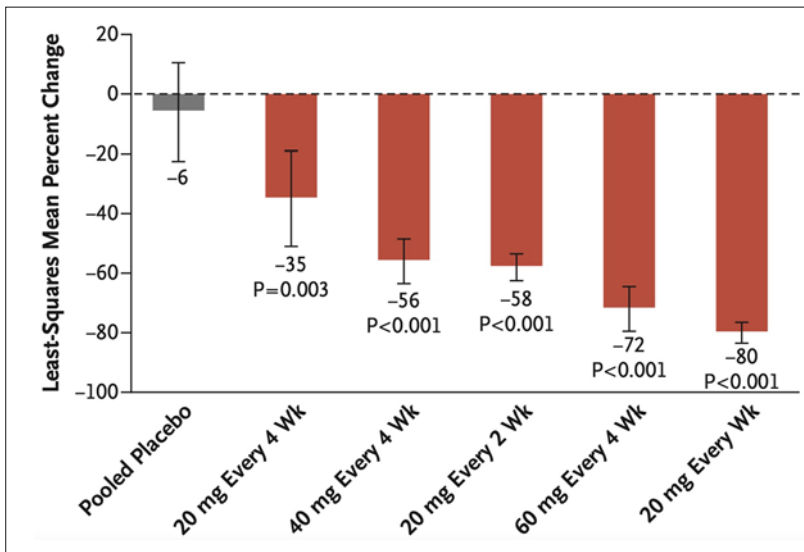


Abbildung 5: Dosis-abhängige Reduktion der Lipoprotein(a)-Plasmawerte mit dem Antisense-Oligonukleotid AKCEA-APO(a)-L_{Rx} bei kardiovaskulären Patienten mit erhöhten Spiegel zu Beginn der Behandlung [56]. Wk = Woche.

bis zu einer klinisch relevanten Aortenstenose assoziiert [57]. Überraschend ist die Beobachtung, dass Lipoprotein(a) invers mit Diabetes korreliert. Ob daher eine Senkung der Lipoprotein(a)-Plasmaspiegel zu einer erhöhten Inzidenz dieser Stoffwechselerkrankung führt, ist unklar, bedarf aber der Überprüfung in grossen randomisierten Trials mit ASO gegen Lipoprotein(a).

Warum brauchen wir neue Lipidsenker?

Trotz aller Fortschritte braucht es neue Medikamente im Management der Dyslipidämien und zwar aus fol-

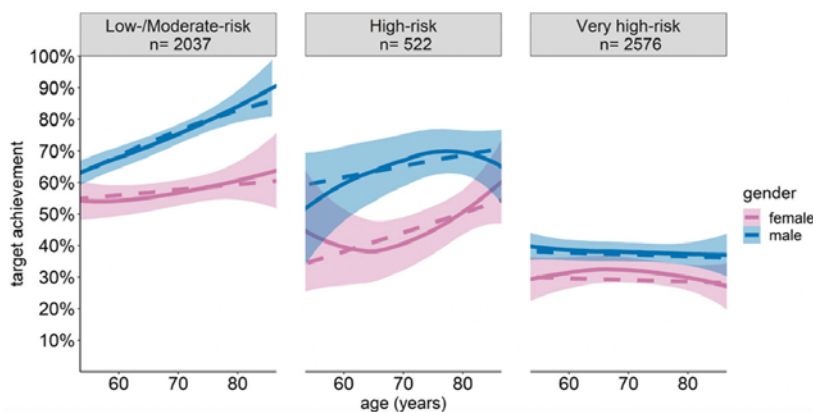


Abbildung 6: LDL-C-Zielerreichung nach kardiovaskulärem Risiko, Alter und Geschlecht. Durchgezogene Linien und Konfidenzintervall stellen empirische Daten dar, während gestrichelte Linien mithilfe der Regression vorhergesagte Werte darstellen. Die Datenvisualisierung war aufgrund der begrenzten Stichprobengrösse an den Enden der Verteilungen auf das Alter von 55 bis 85 Jahren beschränkt [62].

genden Gründen: (1) Auch mit Statinen und Ezetimibe erreichen wir häufig nicht die LDL-C-Werte, die eine Regression der Arteriosklerose erlauben (dazu müssten wir Plasmaspiegel von mindestens <math><1,4\text{ mmol/l}</math> erreichen) [58]. (2) Viele Patienten tolerieren hochdosierte Statine vor allem aufgrund von Myalgien nicht. (3) Die tägliche Einnahme von Tabletten fällt vielen schwer, was langfristig die Wirksamkeit der Statine beeinträchtigt. (4) Für weitere Lipide wie den Triglyceriden und dem Lipoprotein(a) fehlen wirksame therapeutische Möglichkeiten. (5) Statine erhöhen leicht das Diabetesrisiko [59], wobei die Senkung der kardiovaskulären Ereignisse um 25% und Schlaganfälle um 21% [60] klar im Vordergrund steht.

Nicht-Erreichen der LDL-C-Zielwerte

In der Tat lassen sich selbst mit hochdosierten Statinen – mit oder ohne Ezetimibe – die neuen durch Europäische Richtlinien empfohlenen Zielwerte für LDL-C bei Hochrisikopatienten häufig nicht erreichen. In einer Schweizer Studie in Allgemeinpraxen mit 11779 Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko, erhielt die Mehrheit keine hochintensive Statinbehandlung. Nur ein Drittel der Hochrisikopatienten erreichte die LDL-C-Zielwerte, wobei insbesondere weibliche Patientinnen häufiger nicht einmal die «2016 ESC Guideline»-Zielwerte erreichten (Abb. 6) [61], von den Zielwerten der «2019 ESC Guidelines» ganz zu schweigen. Eine weitere Schweizer Studie zeigte, dass nach den neuen «2019 ESC Guidelines on the Management of Dyslipidemias» selbst Niedrigrisikopatienten in weniger als der Hälfte die Zielwerte erreichten, Patienten mit moderatem Risiko nur in einem Viertel und Hochrisikopatienten in weniger als 15% [62]. Entsprechend braucht es wirksame Medikamente, um diese Zielwerte zu erreichen und kardiale Ereignisse zu verhindern.

Statinunverträglichkeit

Statine können bei bis zu einem Drittel der Patienten zu Myalgien führen, die aber meist mild und/oder transient verlaufen und sich mit einem anderen Statin und/oder eine Dosisreduktion in Kombination mit Ezetimib meist vermeiden lassen [63]. Bedeutende Erhöhungen der Kreatinkinase sind extrem selten (1:1000 bis 1:10000), aber die Statinunverträglichkeit ist jedem praktizierendem Arzt wohlbekannt und behindert verschiedentlich eine wirksame Prävention (wenngleich nicht selten eher ein sogenannter «Nocebo-Effect» als eine echte Unverträglichkeit vorliegt) [64]. Eine Unverträglichkeit gegenüber Statinen gilt als belegt, wenn (1) Therapieversuche mit mehreren Statinen zu Myalgien oder (2) einem Anstieg der Kreatinin-Ki-

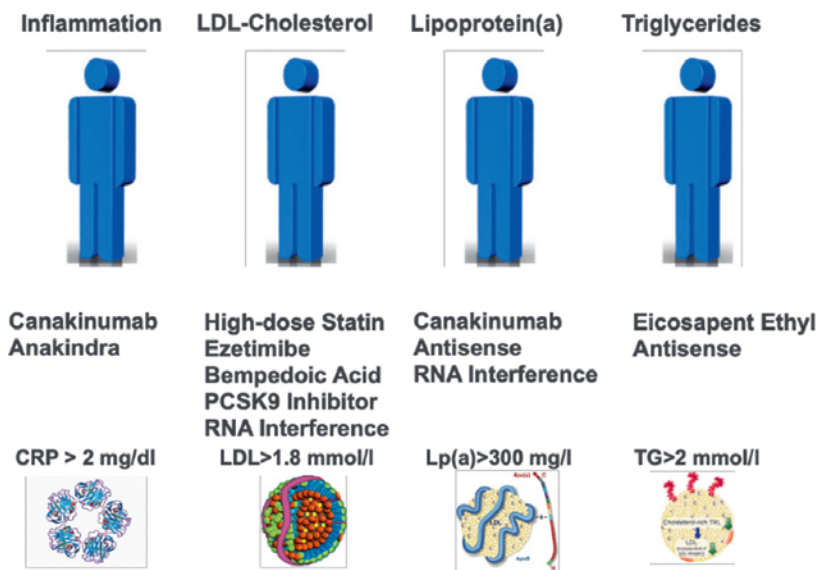


Abbildung 7: Ungedeckte medizinische Bedürfnisse im Management von Dyslipidämien und Möglichkeiten ihrer Behandlung. Modifiziert nach [65].

nase auf mindestens das Vierfache des oberen Normwertes geführt haben, oder (3) wenn durch ein Statin eine schwere Myopathie aufgetreten ist.

Ungenügende Möglichkeiten einer personalisierten Prävention

Patienten mit erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) [65], erhöhten Triglyceridwerten oder genetisch determinierten hohen Lipoprotein(a)-Plasmaspiegeln sind auch bei tiefen LDL-C-Werten einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt, ohne dass wir bisher über wirksame therapeutische Möglichkeiten zur Lipoprotein(a)-Senkung verfügen (Abb. 7). Entsprechend sind neue nukleinsäurebasierte Therapien ein echter klinischer Bedarf.

Was ist ein normales LDL-Cholesterin?

Die überwiegende Mehrheit der Menschen leidet an einer Hyperlipidämie. Fast alle Tiere von Mäusen bis Primaten weisen massiv tiefere LDL-C-Werte auf und erkranken – ähnlich wie Menschen mit einer PCSK9 *Loss of function*-Mutation [22] – nicht an einer koronaren Herzkrankheit oder anderen Manifestationen der Arteriosklerose. Hingegen zeigten computertomographische Untersuchungen selbst bei Mumien, die vor Tausenden von Jahren verstarben, bereits arteriosklerotische Veränderungen an den Koronarien, der Carotis, Aorta und Beckenarterien [66].

Umgekehrt haben *Mendelian Randomization*-Studien übereinstimmend gezeigt, dass *missense*-Mutationen des PCSK9-Gens mit massiv tieferen LDL-C-Werten ein-

hergehen und dass diese Individuen, die seit Geburt sehr tiefe LDL-C-Werte aufweisen, ein massiv tieferes Risiko haben, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken [22]. Entsprechend werden aufgrund dieser Daten tiefe LDL-C-Werte, wie sie die neuesten Richtlinien der ESC [31] und des ACC/AHA vorsehen [67], als medizinische Notwendigkeit betrachtet. Allerdings hat die *Copenhagen General Population Study* in der Primärprävention an über 100 000 Bürgern von Dänemark überraschenderweise eine U-förmige Beziehung zwischen LDL-C und Mortalität gefunden, sodass die Akten zu den optimalen LDL-C Werten noch nicht ganz geschlossen sind [68]. Allerdings beweist diese Studie nicht eine Kausalität, vielmehr könnten Individuen mit tiefem Cholesterin, zumindest teilweise, konsumierende Erkrankungen wie Infekte, chronische Entzündungen und Krebserkrankungen aufweisen (sogenannte *reverse causality*).

Wer braucht die neuen Lipidsenker?

Eine sehr intensive Lipidsenkung wird in den meisten Richtlinien insbesondere bei Hochrisikopatienten empfohlen. Die Risikobestimmung sollte Familienanamnese, Alter, Geschlecht, Rauchen, Blutdruck, LDL-C, HDL-C, Triglyceride und das CRP – und wohl auch das Lipoprotein(a) bei Betroffenen – berücksichtigen, wie es das *ESC Score* oder das *AGLA Score* vorsieht («global risk»). Die «2019 ESC/EAS Guidelines on the Management of Dyslipidemias» [31] unterscheiden 4 Risikokategorien (*low, moderate, high and very high risk*) auf der Grundlage verschiedenster klinischer und Laborparameter, vor allem aber aufgrund von Begleiterkrankungen (Diabetes, Niereninsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit) und bereits erlittener Ereignisse (koronare Eingriffe, Bypassoperation, Herzinfarkt).

Wer wird für die neuesten Medikamente qualifizieren?

Das Bundesamt für Gesundheit hat für den Einsatz der bereits zugelassenen PCSK9-Hemmer eine Limitation erlassen, nach der diese begleitend zu einer Diät und mit einer maximal verträglichen Dosierung von Statinen und/oder Ezetimib bei ausgewählten Patienten vergütet werden. In der Sekundärprävention können PCSK9-Hemmer nach einem klinisch manifesten kardiovaskulären Ereignis und einem LDL-C >2,6 mmol/l bei (1) Erwachsenen mit Hypercholesterinämie, (2) bei Erwachsenen mit heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und (3) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einer homozy-

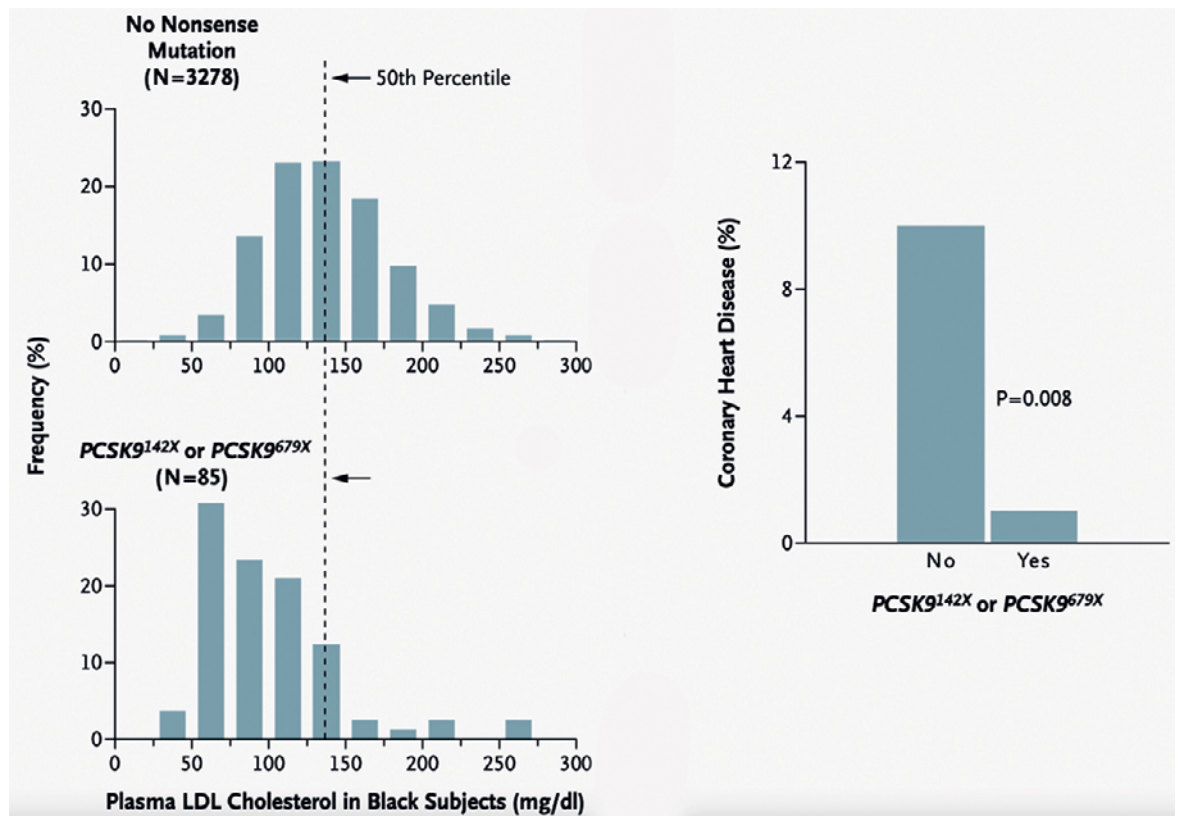


Abbildung 8: Gauss-Verteilung der LDL-C-Plasmawerte bei der U.S.-Normbevölkerung und bei Individuen mit einer PCSK9^{142X}- oder PCSK9^{679X}-Variante (links) und entsprechende Prävalenz der koronaren Herzkrankheit bei Wildtyp und Mutationsträgern [22].

goten familiären Hypercholesterinämie verwendet werden.

In der Primärprävention sind PCSK9-Hemmer beschränkt auf Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (1) mit einem LDL-C-Plasmaspiegel >5,0 mmol/L; oder (2) mit einem LDL-C-Plasmaspiegel >5,0 mmol/L bei Jugendlichen mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie, oder (3) mit einem LDL-C >4,5 mmol/L bei Erwachsenen mit mindestens zusätzlichen Risikofaktoren wie Diabetes, Lipoprotein(a) oder einer ausgeprägten Hypertonie. Zudem soll dokumentiert sein, dass die LDL-C-Zielwerte nicht erreicht wurden, aber der arterielle Blutdruck kontrolliert, der Blutzucker eingestellt sowie eine Nikotinabstinenz angestrebt wird.

Inclisiran wurde kürzlich von *SwissMedic* akzeptiert und ab 2022 in der Schweiz wohl zugelassen. Welche Limitation Inclisiran vom Bundesamt für Gesundheit erhalten wird, ist noch nicht bekannt. Es ist aber anzunehmen, dass sie ähnlich ausfallen wird wie bei den Antikörpern gegen PCSK9.

Disclosure statement

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Anmerkungen

TFL erhielt Forschungsmittel und Honoraria ausserhalb dieser Arbeit von Amgen, Astrazeneca, Boehringer-Ingelheim, BAYER Healthcare, Daiichi-Sankyo, Menarini, Novartis, Sanofi, Servier und Vifor. AvE war ohne persönliche Honorare als Advisor oder Referent tätig für Daiichi, Novartis und Vifor. DN erhielt Forschungsunterstützung von Amgen, Pfizer, Daiichi Sankyo and Novartis. LR erhielt Forschungsmittel an die Universität von Abbott, Biotronik, Boston Scientific, Infraredux, Heartflow, Sanofi, Regeneron und Honorare ausserhalb dieser Arbeit von Abbott, Amgen, AstraZeneca, Canon, Sanofi, Vifor. IS hat Honorare und Reisestipendien von Amgen, Astra Zeneca, Daiichi, Sankyo, Merck, Sharpe & Dhome, Daiichi Sankyo, Menarini, MSD, Recordati, Servier und Sanofi erhalten. JHB erhielt Forschungsmittel vom Schweizerischen Nationalfonds, der Herzstiftung, der Stiftung Kardio, Forschungsmittel oder Honorare an die Institution von Bayer, Daiichi-Sankyo und Sanofi. CM erhielt Forschungsunterstützung ausserhalb dieser Arbeit von dem Schweizerischen Nationalfonds, der Schweizerischen Herzstiftung, der KTI, der Europäischen Union, dem Universitätsspital Basel, der Universität Basel, Abbott, Beckman Coulter, Idorsia, Ortho Cincinal Diagnostics, Quidel, Roche, Siemens, Singulex, Sphingotec, sowie Honoraria, die an der Universitätsspital Basel gezahlt wurden von Acon, Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol, Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Idorsia, Novartis, Osler, Roche, und Sanofi., FM erhielt Forschungsmittel von Sanofi. UL erhielt Forschungsmittel für die Klinik von Bayer, Novartis und Amgen. Er war als Advsiore für Novartis, Sanofi, Amgen, Bayer und Pfizer tätig.

References

The full list of references is included in the online version of the article at <https://cardiovascmed.ch/article/doi/CVM.2022.w10112>.

Prof. Dr. Thomas F. Lüscher
Center for Molecular
Cardiology
Schlieren Campus der
Universität Zürich
Wagistrasse 12
CH-8952 Schlieren
[Cardio\[at\]tomluescher.ch](mailto:Cardio[at]tomluescher.ch)