RNA-basierte LDL-Cholesterinsenkung

Inclisiran auch im Langzeiteinsatz hochwirksam (1)

Neue Langzeitdaten zeigen, dass die starke LDL-C-senkende Wirkung des RNA-basierten PCSK9-Inhibitors Inclisiran (LEQVIO®) auch nach drei Jahren nicht nachlässt (1). Und: Die innovative Therapie ist nicht nur nebenwirkungsarm, sondern auch einfach zu handhaben, wie an einem Symposium am Frühjahrskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM) in Basel deutlich wurde (2).

Die koronare Herzkrankheit verursacht 20 % der Todesfälle in Europe und gilt auch weltweit als die häufigste Todesursache (3). Patient:innen, welche schon einmal einen Schlaganfall oder eine transiente ischämische Attacke erlitten hatten, weisen ein erhöhtes Risiko für weitere koronare und kardiovaskuläre (CV) Vorfälle auf (4). Deshalb sei das erste Jahr nach dem Event für die Therapie entscheidend, erklärte Prof. Dr. med. Christian Schmied vom Universitätsspital Zürich, am SGAIM in Basel. «Die Todesraten sind dramatisch und schockieren mich. Sie treiben mich aber gleichermassen an, etwas dagegen zu tun».

Trotz guter Medikamente mangelhafte Lipidsenkung

Für eine Risikoverminderung sei die Lipidreduktion «absolut zentral», so der Kardiologe. Unabhängige pharmakologische Daten zeigen unzweideutig, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen dem LDL-C-Spiegel und dem Risiko für eine koronare Herzkrankheit besteht (5). «Jede Absenkung des LDL-C-Spiegels um ein mmol/L führt zu einer Reduktion des jährlichen CV-Risikos von rund 20 %», erklärte Prof. Schmied (5). Allerdings verfehlen in der Schweiz immer noch viel zu viele Patient:innen ihr angestrebtes Cholesterinziel (6). So erreichen nur knapp ein Fünftel der Patient:innen mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko den anvisierten Zielwert von LDL-C <1,4 mmol/L (6). Sogar bei einer optimierten Therapie mit Statinen und Ezetimib zeigen immer noch rund die Hälfte der Behandelten zu hohe LDL-C-Werte (6). «Vor allem bei den Hochrisikopatientinnen und -patienten, also bei denen die eine LDL-C-Absenkung am dringendsten bräuchten, sind die Fortschritte absolut ungenügend», so der Spezialist. Dabei stünde ein breites therapeutisches Ambulatorium mit «vielen Pfeilen im Köcher» zur Verfügung. Tatsächlich lässt sich mit einer hochintensiven Statintherapie laut den ESC-Leitlinien von 2021 der LDL-C um 50 % senken (7). Wird zusätzlich noch intensiv Ezetimib eingesetzt, erhöht sich dieser Wert auf 65 %. Um noch eine weitere deutliche Senkung zu erreichen, kommt die «sehr potente» PCSK9-Inhibiton ins Spiel. Was vielen nicht klar sei: Eine PCSK9-Inhibiton komme optimalerweise auf die bestehende Therapie «on Top» dazu, sagte Prof. Schmied, womit sich eine weitere deutliche LDL-C-Reduktion schaffen lasse (8). Von Vorteil ist dabei die Anpassung der Limitatio, mit der es nun möglich ist, mehr Betroffene adäquat und spezifisch zu behandeln (9).

Inclisiran: Faszinierender Wirkmechanismus

Mit Inclisiran (LEQVIO®) steht in der Schweiz seit 2022 ein RNA-basierter PCSK9-Inhibitor zur Verfügung, der nebenwirkungsarm und einfach anzuwenden ist (2). Zudem habe Inclisiran einen «faszinierenden Wirkmechanismus», erklärte der Kardiologe. So werden LDL-Partikel normalerweise von den entsprechenden Rezeptoren auf den Leberzellen aus dem Blut aufgenommen und innerhalb der Zellen metabolisiert (10-13). Die LDL-Rezeptoren wandern dann zurück zur Zelloberfläche. Das PCSK9-Protein verhindert diesen Recyclingprozess, so dass weniger LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten zur Verfügung stehen, was zu einer Zunahme der LDL-C Konzentration im Blut führt. Inclisiran, eine doppelsträngige «small interfering RNA» (siRNA), wird über Lysosomen in die Leberzelle eingeschleust und hemmt anschliessend die PCSK9-Proteinproduktion, indem es die PCSK9-mRNA spaltet. Als Folge können die LDL-Rezeptoren wieder ungestört recycelt und LDL-C-Partikel effektiv aus dem Blut «abgefischt» werden (10-13). Auch auf andere Fette hat Inclisiran einen Effekt. So lassen sich die Triglyceride um 5 bis 10 % und Lipoprotein (a) um 18 % reduzieren, wohingegen die Konzentration des nützlichen HDL um 5 bis 6 % zunimmt (14). Überdies sei die Handhabung von Inclisiran mit nur zwei Injektionen pro Jahr sehr einfach, so Schmied.

Fallvorstellung

(nach Dr. Mohammed Barigou, Universitätsspital Lausanne)

Eine 72-jährige ehemalige Raucherin mit dreifachem koronaren Bypass leidet unter erhöhten Lipidwerten. Obwohl sie bei ihrem Hausarzt eine optimierte lipidsenkende Therapie mit Simvastatin, Pravastatin oder Atorvastatin erhalten und zusätzlich ihren Lebensstil geändert hatte, erreicht sie nicht die vom ESC empfohlenen LDL-C-Ziele. Während der vergangenen 6 Monate erhielt sie Rosuvastatin 40 mg und Ezetimib 10 mg, daneben Metoprolol 50 mg, Aspirin 100 mg und Indapamid 1.5 mg. Ihr Lipidprofil zeigt einen Gesamtcholesterin-Wert von 4,1 mmol/L, HDL-C von 1,2 mmol/L, Triglyceride von 1,6 mmol/L sowie einen LDL-C von 2,1 mmol/L. Am Universitätsspital Lausanne entschliesst man sich deshalb, die Therapie weiter zu intensivieren. Die AGLA/GSLA-Kriterien für einen Einsatz von Bempedoinsäure, PCSK9-Inhibitoren oder Inclisiran sind erfüllt (kein LDL-C <1,8 mmol/L trotz maximal tolerierbarer Dosierung zweier unterschiedlicher Statine plus Ezetimib) (15). Nach einer Initialdosis Inclisiran erhält sie drei Monate später eine weitere, danach halbjährlich. Zudem wird durch eine spezialisierte Fachkraft versucht, ihre Adherenz zu verbessern. Sowohl ihre Gesamtcholesterin-, LDL-C- als auch Apolipoprotein-B-Werte liegen 6 Monate nach Beginn der Inclisiran-Therapie unter den Zielwerten. Wie die meisten Myokardinfarkt- und Schlaganfall-Patienten mit einem Ausgangs-LDL-C zwischen 1,8 und 3 mmol/L (16, 17), hat auch sie mit Inclisiran ihr Target erreicht, so Dr. Barigou vom Universitätsspital Lausanne.

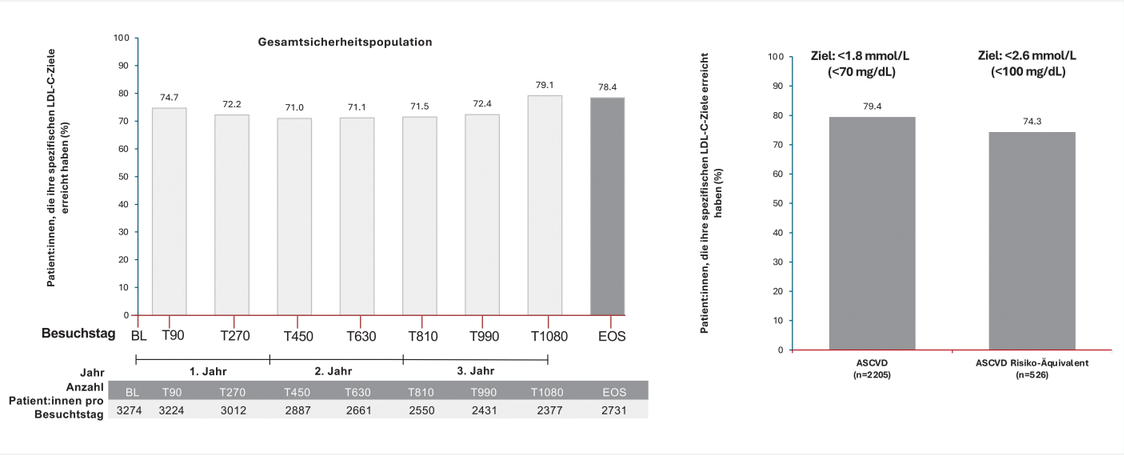

Abbildung 1: Primäre Endpunkte der ORION 8-Studie: Anteil der Patient:innen, die ihre spezifischen LDL-C Ziele erreicht haben. Spezifische LDL-C Ziele: ASCVD <1,8 mmol/L (<70 mg/dL); ASCVD-Risiko-Äquivalent <2,6 mmol/L (<100 mg/dL). ASCVD, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (*atherosclerotic cardiovascular disease*); BL, baseline; EOS, Studienende (end of study); LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; n, Anzahl Patient:innen; T, Tag. Adaptiert nach (1).

Neue Langzeitdaten zu Inclisiran

Inclisiran wurde in vielen Studien des ORION-Studienprogramms sehr ausführlich untersucht. **Die aktuellen Daten von ORION-8 zeigen nun die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit dieser Substanz, zusätzlich zu einer Statintherapie** (1). In die open label-Studie wurden 3274 kardiovaskuläre Hochrisiko-Patient:innen der vier vorangegangenen randomisierten Trials ORION-3, ORION-9, ORION-10 und ORION-11 einbezogen, 2446 (75 %) beendeten den dreijährigen Follow-Up. Diejenigen Teilnehmenden, die zuvor mit Placebo behandelt worden waren erhielten eine initiale subkutane Injektion mit Inclisiran, sowie eine weitere nach 90 Tagen, gefolgt von halbjährlichen Behandlungen. Bei den von Beginn an mit Inclisiran versorgten Patient:innen wurde der 6-monatige Therapierhythmus beibehalten. Tatsächlich zeigten auch nach drei Jahren 78,4 % ihren anvisierten spezifischen LDL-C-Wert und 79,4 % einen Wert von <1,8 mmol/L, berichtete PD Dr. med. Annina Vischer vom Universitätsspital Basel (Abb. 1). Im Durchschnitt verminderte sich das LDL-C-Level im Studienzeitraum um rund die Hälfte. Dabei habe sich kein Gewöhnungseffekt eingeschlichen und das LDL-C war über die gesamte Zeit stabil reduziert, betonte die Kardiologin. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen traten nur selten auf, mit am häufigsten kam es zu milden bis moderaten Effekten an der Einstichstelle (5,9 %). Zudem zeigt eine neue explorative Analyse dieser Daten, dass bei Patient:innen, die von Anfang an mit Inclisiran behandelt worden waren, im Vergleich zu Teilnehmenden, die sich anfangs noch im Placebo-Arm befanden, über den gesamten Follow-Up-Zeitraum numerisch weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) auftraten (14,4 % vs. 16,3 %, HR=0,85, p=0,091) (1). Eine ganze Reihe weiterer Inclisiran-Studiendaten zur Primär- und Sekundärprävention, zur Plaque-Remission sowie im Real-World-Setting werden erwartet. Bislang sähen die vorläufigen Daten sehr gut aus, berichtete Dr. Vischer.

Quelle

Satellitensymposium Novartis Lipidmanagement anno 2024 – Wo stehen wir? SGAIM Frühjahrskongress Basel. 29.05.2024

Verantwortlich für den Inhalt dieses Beitrags

Novartis Pharma Schweiz AG
Suurstoffi 14
6343 Rotkreuz

Referenzen

1 Wright RS, et al; Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. Cardiovasc Res. 2024; cvae109. doi: 10.1093/cvr/cvae109. Epub ahead of print.
2 LEQVIO® Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch
3 Jernberg T et al; Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. Eur Heart J. 2015 May 14;36(19):1163-70
4 Amarenico P et al; High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 355(6): 549-59.
5 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.
6 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.
7 Visseren FLJ et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021; 42(34): 3227-3337. Erratum in: Eur Heart J. 2022; 43(42):4468.
8 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.
9 www.spezialitaetenliste.ch
10 Goldstein JL et al; The LDL receptor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29(4): 431-8.
11 Khoury PE et al; PCSK9 Mutations in Familial Hypercholesterolemia: from a Groundbreaking Discovery to Anti-PCSK9 Therapies. Curr Atheroscler Rep 2017; 19(12): 49.
12 Lambert G et al; The PCSK9 decade. J Lipid Res 2012; 53(12): 2515-24.
13 Fitzgerald K et al; A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. N Engl J Med 2017; 376: 41-51.
14 Kakavand H et al; A stepwise approach to prescribing novel lipid-lowering medications. J Clin Lipidol. 2022; 16(6): 822-832.
15 PDF-Pocketguide – Prävention der Atherosklerose 2023 (Fokus auf Dyslipidämie); Herausgeber: Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK).
16 Landmesser U et al; Inclisiran in patients with prior myocardial infarction: A post hoc pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomised trials. Atherosclerosis 2023. 386:117354.
17 Koenig W et al; Efficacy and safety of inclisiran in patients with cerebrovascular disease: ORION-9, ORION-10, and ORION-11. Am J Prev Cardiol 2023; 14:100503.

Novartis stellt die aufgeführten Referenzen auf Anfrage zur Verfügung.

Kurzfachinformation

Die Kurzfachinformation von LEQVIO® finden Sie auf Seite xx.

NO60529/07.2024