

## Die Resultate der Phase-III-Studienprogramme

## PCSK9-Hemmung mit Antikörpern

François Mach<sup>a</sup>, Georg Noll<sup>b</sup>, Walter F. Riesen<sup>c</sup>, Isabella Sudano<sup>d</sup><sup>a</sup> Universitätsspital Genève, Kardiologie, Genève, Switzerland; <sup>b</sup> Herzklinik Hirslanden, Zürich, Switzerland; <sup>c</sup> Diessenhofen, Switzerland;<sup>d</sup> Universitäres Herzzentrum, Universitätsspital Zürich, Switzerland

## Summary

The approval of PCSK9 inhibitors has led to a substantial increase of therapeutic options in the management of blood lipid levels. This is especially important for high-risk patients and patients with familiar hyperlipidemia, who cannot achieve adequate LDL-C lowering with other lipid lowering therapies. In the PROFICIO study program, the fully human anti-PCSK9 antibody evolocumab led to a significant reduction of LDL-C. Good tolerability and a significant reduction in LDL-C levels were maintained during long-term treatment. In addition, a reduction in cardiovascular events compared to standard therapy was noted.

A significant reduction of LDL-C was also observed during the ODYSSEY study program with the fully human anti-PCSK9 antibody alirocumab. Combination therapy with statins or other lipid lowering treatment or monotherapy with both antibodies were well tolerated. A post hoc analysis of long-term data showed preliminary evidence for positive effects on cardiovascular risk. The data of the prospective randomised FOURIER study showed a significant reduction of the clinical outcomes. The ODYSSEY Outcomes study will provide further insights in the future.

Bococizumab, a humanized anti-PCSK9 antibody similarly showed a significant benefit in high risk patients in SPIRE, but not in SPIRE 1 with low risk patients. However, the SPIRE-2 program was prematurely terminated. Because of undesired side effects.

Key words: PCSK9-inhibitor; evolocumab; alirocumab; LDL-cholesterol; LDL-cholesterol; high-risk patients; familial hypercholesterolaemia

## Einleitung

Herzkreislauferkrankungen gehörten im Jahr 2015 mit 10,5 Millionen zu den am häufigsten gestellten Diagnosen in Schweizer Arztpraxen [1] und verursachten mit 10309 Millionen CHF die höchsten direkten Kosten [2]. Dazu kamen 4892 bis 6429 Millionen CHF indirekte Kosten aufgrund von Produktivitätsverlusten und Pflege durch Familienangehörige und Bekannte [2]. Neben Bluthochdruck, Fettleibigkeit, Rauchen und Bewegungsmangel ist die Hyperlipidämie einer der Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen [3]. Die Gesundheitsbefragung 2007 zeigte, dass im Jahr 2007 19% der Männer und 15% der Frauen in der Schweiz einen erhöhten Cholesterinwert aufwiesen

und rund 8% der Männer und 5% der Frauen entsprechend therapiert wurden [4].

## Hochrisikopatienten: effektive Senkung des LDL-C besonders wichtig

Die Schweizer Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) empfiehlt eine Statin-Therapie, wenn mit Anpassungen von Ernährung und Bewegung der Low-Density-Lipoprotein-(LDL) und Cholesterin-(LDL-C)-Wert nicht ausreichend reduziert werden kann. Bei Hochrisikopatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 oder Typ 1 mit Endorganschäden sowie bei bekannter koronarer Herzkrankheit oder Atherosklerose liegt das angestrebte Ziel bei einem LDL-C von <1,8 mmol/l oder bei einer Reduktion um >50%. Bei Patienten mit sehr stark erhöhtem LDL-C (>4,9 mmol/l) besteht der Verdacht einer familiären Hypercholesterinämie. Diese autosomal-dominant vererbte Cholesterinstoffwechselstörung führt ohne Behandlung bereits im Alter von 20 bis 39 Jahren zu einem 100-fach erhöhten Mortalitätsrisiko aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen [5]. Trotz Statin-Therapie oder Kombinationstherapien mit Ezetimib und anderen lipidsenkenden Medikamenten werden die LDL-C-Zielwerte jedoch meistens nicht erreicht. In 85% bis 90% der Fälle ist eine Mutation im LDL-Rezeptor-Gen (*LDLR*) die Ursache der Krankheit. In Nordeuropa kann zudem bei 5% bis 10% der Betroffenen eine ARG3500GLN-Mutation

## Abkürzungen

ApoB	Apolipoprotein B
BL	Baseline
CI	Konfidenzintervall
HDL-C	High-Density Lipoprotein Cholesterin
HR	Hazard Ratio
LDL-C	Low-Density Lipoprotein Cholesterin
LDLR	Low-Density Lipoprotein Rezeptor
PAV	Prozentuales Atheromvolumen
PBO	Plazebo
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9
Q2W	2-wöchentlich
QM	Monatlich
SC	Subkutan
SD	Standardabweichung
TAV	Totales Atheromvolumen

im *APOB*-Gen identifiziert werden [6–8]. Funktionsgewinn-Mutationen im Proprotein-Convertase-Subtilisin/Kexin-Type-9- (*PCSK9*) Gen, die zu einem gesteigerten Abbau des LDL-Rezeptors führen, sind bei weniger als 5% der Patienten der Auslöser der familiären Hypercholesterinämie [8].

### Therapie von Hochrisikopatienten

Eine Metaanalyse der «*Cholesterol Treatment Trialists*» (CTT) Collaboration hat gezeigt, dass die Reduktion von LDL-C proportional das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verringert, auch wenn bereits ein LDL-C-Wert <2,0 mmol/l erreicht wurde [11]. Darüber hinaus wurde in der IMPROVE-IT-Studie, die Hochrisikopatienten einschloss, die zum Teil bei Studienbeginn bereits tiefe LDL-C Werte aufwiesen, durch eine Behandlung mit Simvastatin plus Ezetimib das LDL-C im Vergleich zur alleinigen Statin-Therapie um 25% auf 1,4 mmol/l (vs. 1,8 mmol/l unter Simvastatin) reduziert und das Risiko von Herz-Kreislauf-Ereignissen signifikant verringert [12].

Ein Grossteil der Patienten erreicht trotz momentan verfügbaren lipidsenkenden Therapien die LDL-C-Zielwerte nicht. Neben mangelnder Therapieadhärenz trägt dabei wahrscheinlich die Statin-Wahl und -Dosierung zum Nichterreichen der Zielwerte bei. Zudem können Nebenwirkungen oder eine Statin-Intoleranz den Therapieerfolg beeinträchtigen [9].

Die Statin-Intoleranz, die sich meist durch Myalgie und andere Muskelbeschwerden oder eine Erhöhung der Leberfunktionsenzyme (Transaminitis) äussert, macht die Situation für die Patienten besonders schwierig [10]. In klinischen Studien werden für diese Komplikation unterschiedliche Diagnosekriterien angewandt, wodurch die Problematik nicht immer klar definierbar ist [10]. Die Optionen zur effektiven Senkung des LDL-C sind bei den betroffenen Patienten stark limitiert, da Ezetimib als Monotherapie oder tiefer dosierte Statine nicht ausreichen.

### PCSK9-Hemmer – neue Strategie zur Senkung von LDL-C

Durch Bindung von Apolipoprotein-B-(ApoB)-LDL-C-Komplexen an den LDL-Rezeptor und ihre Aufnahme in Hepatozyten wird das Cholesteringleichgewicht im Serum reguliert. Die Statin-induzierte Cholesterinreduktion basiert auf einer gesteigerten Expression des LDL-Rezeptors und dem dadurch erhöhten LDL-C-Abbau. Die Verfügbarkeit von LDL-Rezeptoren wird unter anderem durch PCSK9 reguliert, das an den LDL-Rezeptor bindet und dessen Abbau begünstigt. Patienten mit Mutationen im PCSK9-Gen, die zu einer verringerten

Funktionalität des Proteins führen, weisen sehr tiefe LDL-C-Werte und ein entsprechend niedriges kardiovaskuläres Risiko auf. Diese Tatsache führte auch zur Entwicklung von Evolocumab und Alirocumab als spezifischen monoklonalen Antikörpern gegen PCSK9 zur Statin-unabhängigen LDL-C-Reduktion [13]. PCSK9-Hemmer blockieren die Interaktion von PCSK9 mit LDL-Rezeptoren und hemmen somit deren Abbau in den Leberzellen. In der Folge wird der LDL-Rezeptor zurück an die Zelloberfläche rezykliert und kann wieder LDL-C in die Leberzellen aufnehmen [13, 14].

### Evolocumab – PROFICIO-Studienprogramm

Im Rahmen des PROFICIO-Studienprogramms wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des vollhumanen anti-PCSK9-Antikörpers Evolocumab zur Reduktion von LDL-C bei verschiedenen Hochrisikogruppen, inklusive Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, untersucht (Tab. 1). Evolocumab wurde in zwei verschiedenen Dosierungen, zweiwöchentlich 140 mg (Q2W) oder monatlich 420 mg (QM), verabreicht.

### Statin und Evolocumab als Kombinations-therapie

In die LAPLACE-2-Studie wurden 1899 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie in zwei Schritten auf insgesamt 24 Behandlungsarme randomisiert [15]. Evolocumab (140 mg Q2W oder 420 mg QM) wurde als Zusatztherapie mit einem moderat- oder hochdosierten Statin verabreicht (Atorvastatin (10 mg oder 80 mg), Simvastatin (40 mg), Rosuvastatin (5 mg oder 40 mg)).

Im Durchschnitt von Woche 10 und 12 zeigte sich im Vergleich zu Placebo mit Evolocumab Q2W eine Reduktion des LDL-C um 66% (95% CI 58% bis 73%) bis 75% (95% CI 65% bis 84%). Durch die Zugabe von Ezetimib wurde bei Patienten unter Atorvastatin (10 mg oder 80 mg) im Vergleich zu Placebo eine LDL-C-Senkung von 17% bzw. 24% gegenüber dem Ausgangswert erreicht ( $p < 0,001$ ). Mit Q2W Evolocumab in Kombination mit Atorvastatin wurde im Vergleich zu Placebo eine deutlich höhere Abnahme des LDL-C um 61% bis 62% ( $p < 0,001$ ) beobachtet. Zudem betrug die Reduktion des Non-High-Density Lipoprotein-Cholesterin (non-HDL-C) unter Evolocumab Q2W gegenüber Placebo 58% bis 65%, von Apolipoprotein B 51% bis 59% und von Lipoprotein(a) 21% bis 36% (Mittelwert Woche 10 und 12).

Die Triglyzeride nahmen unter Evolocumab um 12% bis 23% (Q2W) ab und es wurde eine Erhöhung des HDL-C um 4% bis 10% festgestellt. Die Wirksamkeit der QM-Dosierung von Evolocumab war mit der Q2W-Gabe für

Tabelle 1: PROFICIO-Studienprogramm: Übersicht der verschiedenen Evolocumab-Studien ergänzt nach Cicero et al. 2015 [48].

Studie	N	Patienten	Evolocumab Therapie	Primärer Endpunkt	Therapiedauer	Resultate
LAPLACE-2 (NCT01763866), Robinson et al. 2014 [15]	1899	Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie	140 mg Q2W SC oder 420 mg OM SC zusätzlich zu einer moderat- oder hochdosierten Statintherapie	Prozent Änderung des LDL-C nach 12 Wochen und im Durchschnitt von Woche 10 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert.	12 Wochen	LDL-C Reduktion im Vergleich zu Placebo um 66% (95% CI 58% bis 73%) bis 75% (95% CI 65% bis 84%) bei 2-wöchentlicher und 63% (95% CI 54% bis 71%) bis 75% (95% CI 67% bis 83%) bei monatlicher Evolocumab Gabe.
GAUSS-2 (NCT01763905) Stroess et al. 2014 [19]	307	Intoleranz gegen $\geq 2$ Statine, Hypercholesterinämie, keine oder niedrig dosierte Statintherapie	140 mg Q2W SC oder 420 mg OM SC	Prozent Änderung des LDL-C nach 12 Wochen und im Vergleich zum Ausgangswert.	12 Wochen	LDL-C Reduktion um 36,9% (95% CI 42,3% bis 31,6%) bei 2-wöchentlicher und 38,7% (95% CI 43,1% bis 34,3%) bei monatlicher Evolocumab Gabe gegenüber Ezetimib ( $p < 0,001$ ).
MENDEL-2 (NCT01763827) Koren et al. 2014 [20]	614	Framingham risk score $\leq 10\%$ und LDL-C $\geq 100$ mg/dl.	Monotherapie 140 mg Q2W SC oder 420 mg OM SC	Prozent Änderung des LDL-C nach 12 Wochen und im Vergleich zum Ausgangswert.	12 Wochen	Mittlere Reduktion von LDL-C um 57,0% (95% CI -59,5% bis -54,6%) unter 2-wöchentlicher und 56,1% (95% CI -58,3% bis -53,9%) bei monatlicher Evolocumab Gabe.
RUTHERFORD-2 (NCT01763918) Raal et al. 2014 [21]	331	Heterozygote FH und LDL-C $\geq 100$ mg/dl mit Statintherapie.	140 mg Q2W SC oder 420 mg OM SC	Prozent Änderung des LDL-C nach 12 Wochen und im Vergleich zum Ausgangswert.	12 Wochen	LDL-C -55,7% bis 59,2%, HDL-C +5,4% bis 8,1%, Lp(a) 21,6% bis 22,9%
DESCARTES (NCT01516879) Blom et al. 2014 [29]	901	LDL-C $\geq 85$ mg/dl	420 mg SC OM	Prozent Änderung des LDL-C nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert.	52 Wochen	LDL-C -48,5% bis 61,6%
TESLA Part B (NCT01588496) Rai et al. 2014 [26]	50	Homozygote FH und LDL-C $\geq 130$ mg/dl unter stabiler Lipidtherapie	420 mg SC OM	Prozent Änderung des LDL-C nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert.	12 Wochen	LDL-C -23,1%, HDL-C +4%, Lp(a) -12,7%
OSLER (OSLER-1 NCT01439880, OSLER-2 NCT01854918) Sabatine et al. 2015 [28]	2976	Teilnehmer einer Primärstudie zu Evolocumab	140 mg Q2W SC oder 420 mg OM SC	Inzidenz unerwünschter Wirkungen.	Median 11,1 Monate	LDL-C -61% (95% CI 59 bis 63, $p < 0,001$ ) vs. Standardtherapie, 92% der Patienten erreichten LDL-C Wert unter 100 mg/dl und 73,6% ein LDL-C $< 70$ mg/dl (vs. Standardtherapie 26,0% bzw. 3,8%).
GLAGOV (NCT01813422) [16, 17]	968	Patienten mit angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit unter optimaler Statintherapie	420 mg OM SC	Nominale Änderung des PAV nach 76 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert.	76 Wochen	PAV -0,95% vs. Ausgangswert ( $p < 0,001$ ). PAV-Unterschied vs. Placebo: -1,0% (95% CI -1,8% bis -0,64%, $p < 0,001$ ) LDL-C -56,5 mg/dl (95% CI -59,7 bis -53,4, $p < 0,001$ ) (-1,4 mmol/L) vs. Placebo.
FOURIER (NCT01764633) Sabatine et al. 2017 [51]	27 564	Klinische Kardiovaskuläre Erkrankung, hohes Risiko für Kardiovaskuläres Ereignis und LDL-C $\geq 70$ mg/dl oder non-HDL-C $\geq 100$ mg/dl	140 mg Q2W SC oder 420 mg OM SC	Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisation aufgrund unstabiler Angina Pectoris, Schlaganfall oder koronarer Revaskularisation.	Median 2,2 Jahre	LDL-C -59% (95% CI 58 bis 60, $p < 0,001$ ) vs. Placebo Verringertes Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (9,8% unter Evolocumab vs. 11,3% unter Placebo, HR 0,85, $p < 0,001$ )
EBBINGHAUS (NCT02207634) [54]	1972	Teilnehmer der FOURIER-Studie	140 mg Q2W SC oder 420 mg OM SC	Durchschnittliche Änderung des Spatial Working Memory (SWM) Index of Executive Function im Vergleich zum Ausgangswert.	Bis zu 4 Jahre	Noch nicht abgeschlossen, Resultate werden 2018 erwartet.
TAUSSIG* (NCT01624142) [56]	300	Homozygote FH oder PCSK9 Mutation, LDL-C über dem APT III Zielwert oder Behandlung mit Lipidapherese sowie eine vorgängig abgeschlossene Evolocumab-Studie.	140 mg Q2W SC oder 420 mg OM SC	Inzidenz Therapieassoziierter unerwünschter Wirkungen.	5 Jahre	Noch nicht abgeschlossen, Resultate werden 2020 erwartet.

\* Die TAUSSIG-Studie wird in dieser Übersichtspublikation nicht weiter diskutiert. FH = familiäre Hypercholesterinämie, HDL-C = High-Density Lipoprotein Cholesterin, LDL-C = Low-Density Lipoprotein Cholesterin, Lp(a) = Lipoprotein A, PAV = Prozent Atherom Volumen, Q2W = zwei wöchentlich, OM = monatlich, SC = Subkutan

die untersuchten Parameter vergleichbar. Die Nebenwirkungsrate unter Evolocumab war ähnlich zu der unter Plazebo oder Ezetimib. Am häufigsten waren dabei Rückenschmerzen (Statin + Plazebo: 2,5%, Atorvastatin + Ezetimibe: 3,2%, Statin + Evolocumab: 1,8%) und Arthralgie (Statin + Plazebo: 1,6%, Atorvastatin + Ezetimibe: 1,8%, Statin + Evolocumab: 1,7%). Während der Studie erlitten 0,4% der Patienten unter Evolocumab, 0,9% unter Ezetimibe (0,9%) und 0,4% unter Plazebo ein kardiovaskuläres Ereignis [15].

In der GLAGOV-Studie wurden die Auswirkungen der Evolocumab-Therapie in Kombination mit moderat bis hochdosierten Statinen auf das Atheromvolumen untersucht [16, 17]. Nach 76 Wochen war das prozentuale Atheromvolumen (PAV) in der Evolocumab-Gruppe um 0,95% reduziert (vs. +0,05% unter Plazebo) [16]. Im Vergleich zu Plazebo ergab sich ein PAV-Unterschied von 1,0% (95% CI -1,8% bis -0,64%,  $p < 0,001$ ). Auch das totale Atheromvolumen (TAV) nahm unter Evolocumab im Vergleich zum Ausgangswert ab (-5,8 mm<sup>3</sup>,  $p < 0,001$ ).

Unter Evolocumab wurde das LDL-C gegenüber Plazebo um 56,5 mg/dL (1,4 mmol/L) reduziert. In einer *Post-hoc*-Analyse bei 144 Patienten mit einem LDL-C-Ausgangswert  $< 70$  mg/dL (1,8 mmol/L) wurde zudem ein linearer Zusammenhang zwischen dem erreichten LDL-C und der PAV-Progression festgestellt (Geltungsbereich LDL-C 110 mg/dL bis 20 mg/dL bzw. 2,8 mmol/L bis 0,518 mmol/L) [16].

Die GLAGOV-Studie bietet somit deutliche Hinweise darauf, dass auch bei Senkung des LDL-C auf bis zu 20 mg/dL oder sogar noch niedriger klinische Vorteile zu verzeichnen sind.

### Evolocumab bei Statin-Intoleranz

Statin-Intoleranz scheint im klinischen Alltag mit 10% bis 20% betroffenen Patienten häufiger zu sein, als dies in Studien beobachtet wurde [18]. Obwohl die Umstellung auf ein anderes Statin helfen kann, werden zusätzliche oder andere Medikamente zur Reduktion des LDL-C notwendig.

In die GAUSS-2-Studie wurden 307 Patienten mit Hypercholesterinämie und einer Intoleranz gegenüber mindestens zwei verschiedenen Statinen eingeschlossen und auf Evolocumab (140 mg Q2W oder 420 mg QM) oder Ezetimib (täglich 10 mg) randomisiert [19]. Die mittlere Reduktion des LDL-C (Durchschnitt Woche 10 und 12) im Vergleich zum Ausgangswert betrug 56,1% (95% CI 59,7% bis 52,5%) unter Q2W Evolocumab. Gegenüber Ezetimib ergab sich daraus ein Behandlungsunterschied von 36,9% (95% CI 42,3% bis 31,6%). Die Resultate unter QM Evolocumab waren vergleichbar. Muskelschmerzen traten bei 8% der Studienteil-

nehmer unter Evolocumab und 18% mit Ezetimib auf. Insgesamt waren Patienten, die zusätzlich zu Evolocumab oder Ezetimib mit einem niedrig dosierten Statin behandelt wurden, häufiger von Muskelschmerzen betroffen als Patienten ohne Statin-Therapie [19].

### Evolocumab als Monotherapie

Um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Evolocumab-Monotherapie zu untersuchen, schloss die MENDEL-2-Studie 615 Patienten mit einem LDL-C-Wert zwischen 100 mg/dl (2,5 mmol/l) und 190 mg/dl (4,88 mmol/l), Triglyzeriden  $< 400$  mg/dl (4,52 mmol/l) und einem 10-Jahres-Framingham-Risiko-Score für koronare Herzkrankheiten<sup>1</sup>  $> 10\%$  ein. Diese wurden auf Evolocumab ( $n = 306$ , 140 mg Q2W oder 420 mg QM), Plazebo ( $n = 155$ ) oder Ezetimib als Vergleichstherapie ( $n = 154$ ) randomisiert [20].

Nach 12 Wochen wurde in Relation zum Ausgangswert mit Evolocumab Q2W eine mittlere Reduktion des LDL-C-Wertes um 57,0% (95% CI -59,5% bis -54,6%) gegenüber 17,8% (95% CI -21,0% bis -14,5%) unter Ezetimib und 0,1% (95% CI -3,2% bis 3,4%) unter Plazebo ( $p < 0,001$ ) beobachtet. Dabei erreichten 72% der Patienten in der Q2W Evolocumab-Gruppe einen LDL-C  $< 70$  mg/dl ( $< 1,8$  mmol/l, vs. Ezetimib 2% und 1%, Plazebo 0% und 1%). Die Resultate unter QM-Evolocumab waren mit denen unter der Q2W-Dosierung vergleichbar.

Die LDL-C Reduktion mit Evolocumab war unabhängig von Alter, Geschlecht, Ethnie, LDL-C und Triglycerid-Ausgangswerten. Zudem war bei Patienten mit einem metabolischen Syndrom der Effekt von Evolocumab grösser als bei Patienten ohne.

Die häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren Kopfschmerzen, Diarrhoe und Nasopharyngitis [20].

### Evolocumab bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

In die RUTHERFORD-2-Studie wurden 331 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, die bereits auf eine Statin-Therapie mit/ohne zusätzliche Lipidsenker (z.B. Ezetimib) eingestellt waren, auf Evolocumab 140 mg Q2W ( $n = 111$ ), Evolocumab 420 mg QM ( $n = 110$ ) oder Plazebo (Q2W oder QM, je  $n = 55$ ) randomisiert [21]. 31% der Patienten hatten bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung und die mittlere LDL-C-Konzentration betrug zu Studienbeginn 4,0 mmol/L (SD 1,2 mmol/L).

Im Durchschnitt von Woche 10 und 12 wurde mit Evolocumab Q2W in der Behandlungsdifferenz im Vergleich zu Plazebo eine Reduktion des LDL-C um 60,2% (95% CI 54,5 bis 65,8,  $p < 0,0001$ ) erreicht. Mehr als 68% der Patienten hatten dabei nach 12 Wochen einen LDL-C-Wert  $< 1,8$  mmol/L (vs. 2% in jeder Plazebo-Gruppe).

<sup>1</sup> Risikokalkulation basierend auf den Framingham-Kohorten, die gängige Risikofaktoren wie Alter, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, systolischen Blutdruck und Raucherstatus anhand eines Punktesystems gewichtet, um das 10-Jahres-Risiko einer koronaren Herzkrankheit für Männer und Frauen separat zu bewerten.

Im Vergleich zu Placebo wurden die Triglyceride signifikant reduziert und das HDL gesteigert. Das Apolipoprotein B nahm um 49,8% ab. Vergleichbare Resultate wurden mit der QM-Dosierung von Evolocumab erreicht.

Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen war zwischen Evolocumab und Placebo und mit früheren Studien vergleichbar. Am häufigsten traten Nasopharyngitis, Kopfschmerzen und Kontusionen auf.

Die Patienten sprachen unabhängig von ihrer genetischen Disposition auf Evolocumab an. Bei 80% der nach den Simon-Broome-Kriterien diagnostizierten Patienten wurde eine Hypercholesterinämie-spezifische Mutation identifiziert. Die 3% der Patienten, die Mutationen in beiden LDL-Rezeptor-Allelen (homozygot bzw. *Compound*-heterozygot) hatten, sprachen in vergleichbarem Mass auf die Evolocumab-Therapie an wie die heterozygote Studienpopulation.

### **Evolocumab bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie**

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie ist mit einer geschätzten Prävalenz von 1/1000000 eine seltene Krankheit [7]. Bei den Patienten bewirkt eine Behandlung mit hochdosiertem Simvastatin, Atorvastatin oder Rosuvastatin eine Reduktion des LDL-C um 22% bis 25%, und mit Ezetimib kann zusätzlich eine Abnahme um 20% erreicht werden [22–24]. Als LDL-C-Zielwerte sollten in dieser Hochrisikogruppe <2,5 mmol/l bei Patienten ohne Zusatzkrankungen und <1,8 mmol/l bei bestehender koronarer Herzkrankheit oder Diabetes angestrebt werden [25].

Die TESLA-Part-B-Studie schloss Patienten mit bestätigter homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ein. Die 50 Teilnehmer wurden auf Evolocumab 420 mg QM (n = 33) oder Placebo (n = 17) randomisiert [26]. Als Basistherapie erhielten alle Patienten Statine zum Teil in Kombination mit Ezetimib. Dennoch lag die mittlere LDL-C-Konzentration zu Studienbeginn bei 9,0 mmol/L (SD 3,5 mmol/l). 43% der Patienten litten bereits an einer klinisch evidenten kardiovaskulären Erkrankung. Im Vergleich zu Placebo wurde unter Evolocumab nach 12 Wochen eine Verringerung des LDL-C um 30,9% (95% CI –43,9 bis –18,0, p <0,0001) und von Apolipoprotein B um 23,1% (95% CI –34,8 bis –11,5, p <0,0007) erreicht.

Bei den 57% der Patienten, die Mutationen aufwiesen, welche zu einer beeinträchtigten Expression des LDL-Rezeptors führen (defective mutations), wurde mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo eine mittlere LDL-C-Reduktion von 40,8% (95% CI –53,4 bis –28,3, p <0,0001) erreicht. Dabei wurde bei verschiedenen Patienten mit identischen LDL-Rezeptor-Mutationen ein

unterschiedliches Ansprechen auf Evolocumab beobachtet. Als Beispiel betrug die LDL-C Reduktion bei den 8 Patienten mit der am häufigsten identifizierten Mutation (c.681c>G: Asp227Glu) 7% bis 56%. Dies deutet darauf hin, dass, wie im Zusammenhang mit einer Statin-Therapie bereits beobachtet, zusätzliche Faktoren zur Senkung des LDL-C beitragen können [26, 27].

Evolocumab erwies sich als gut verträglich. Am häufigsten traten unter Evolocumab Infektionen der oberen Atemwege (9%) sowie Influenza (9%) und unter Placebo Übelkeit (13%) auf [26].

### **Langzeitbehandlung mit Evolocumab**

Um die Wirksamkeit und Sicherheit einer längeren Evolocumab-Therapie zu beurteilen, wurden 4465 Patienten, die im Rahmen des Evolocumab-Studienprogramms in einer primären Studie eingeschlossen waren, in das Open-label-OSLER-Studienprogramm aufgenommen [28]. Unabhängig von der vorgängigen Therapie wurden 2976 Patienten auf Standardtherapie plus Evolocumab (140 mg Q2W oder 420 mg QM) und 1489 auf Standardtherapie randomisiert.

Nach median 11,1 Monaten wurde im Vergleich zur Standardtherapie unter Evolocumab eine Reduktion des LDL-C um 61% (95% CI 59 bis 63, p <0,001) beobachtet. Dabei erreichten 92% der Patienten einen LDL-C-Wert <100 mg/dl (2,568 mmol/l) und 73,6% ein LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l), vs. Standardtherapie 26,0% bzw. 3,8%. Die Reduktion des LDL-C unter Evolocumab blieb über die ganze Beobachtungszeit stabil und es wurden keine neutralisierenden Antikörper gegen Evolocumab festgestellt.

Als häufigste unerwünschte Wirkungen wurden Arthralgie (Evolocumab 4,6% vs. Standardtherapie: 3,2%) und Kopfschmerzen (3,6% vs. 2,1%) beobachtet. Patienten unter Evolocumab hatten im Vergleich zur Standardtherapie ein reduziertes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (0,95% vs. 2,18%, HR 0,47, 95% CI 0,28 bis 0,78, p = 0,003).

Weitere Langzeitdaten sind aus der DESCARTES-Studie verfügbar. Nach einer Startphase von 4 bis 12 Wochen, während der die Patienten eine lipidsenkende Therapie erhielten (je nach LDL-C und Risiko: Diät, Diät plus Statin, hochdosiertes Statin mit oder ohne Ezetimibe), wurden 905 Patienten mit einem LDL-C  $\geq$ 1,9 mmol/L auf Evolocumab (420 mg QM) oder Placebo randomisiert [29].

Nach 52 Wochen wurde mit Evolocumab im Vergleich zu Placebo eine Reduktion des LDL-C um 57,0  $\pm$  2,1% erreicht, wobei sich diese je nach Basistherapie zwischen 48,5% und 61% bewegte. Zwischen Woche 12 und 52 blieb die Wirksamkeit von Evolocumab stabil und es wurde eine signifikante Reduktion von Apolipoprotein

B, nicht-HDL Cholesterin, Lipoprotein(a) und der Triglyceride beobachtet.

Unerwünschte Wirkungen traten in vergleichbarem Mass unter Evolocumab und Plazebo auf (74,8% vs. 74,2%). Unter Evolocumab waren dabei Nasopharyngitis (9,6% vs. 10,5% unter Plazebo) und Infektionen der oberen Atemwege (6,3% vs. 9,3%) am häufigsten. Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei 5,7% der Patienten unter Evolocumab und 5,0% unter Plazebo auf [29].

### Alirocumab – ODYSSEY-Studienprogramm

Der vollhumane, monoklonale Anti-PCSK9-Antikörper Alirocumab wird im Rahmen des ODYSSEY-Studienprogrammes in Kombination mit anderen lipid-senkenden Wirkstoffen oder als Monotherapie an verschiedenen Patientengruppen untersucht. Dazu zählen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und primärer Hypercholesterinämie, Statin-Intoleranz und heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Tab. 2). Die Mehrheit der Patienten wurde mit einer Alirocumab-Dosis von 75 mg Q2W behandelt. Bei unzureichender LDL-C-Reduktion nach 8 Wochen konnte die Dosis auf 150 mg Q2W erhöht werden [30–38].

#### Alirocumab in Kombination mit Statinen

In den ODYSSEY-OPTIONS-I- und -II-Studien wurden die Patienten mit Alirocumab in Kombination mit Atorvastatin (20 mg oder 40 mg) bzw. Rosuvastatin (10 mg oder 20 mg) behandelt.

Unter Alirocumab plus Atorvastatin wurde im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen eine LDL-C Senkung um  $44,1 \pm 4,5\%$  (20 mg Atorvastatin) bis  $54,0 \pm 4,3\%$  (40 mg Atorvastatin) beobachtet (ODYSSEY OPTIONS I) [30]. Auch gegenüber Ezetimib plus Atorvastatin, einer Verdoppelung der Atorvastatin-Dosis oder einer Umstellung auf Rosuvastatin führte Alirocumab zu einer grösseren LDL-C Reduktion ( $p < 0,001$ ). Im Vergleich zum Ausgangswert wurde mit Alirocumab plus Rosuvastatin nach 24 Wochen eine LDL-C Reduktion um  $50,6 \pm 4,2\%$  (10 mg Rosuvastatin) bzw.  $36,3 \pm 7,1\%$  (20 mg Rosuvastatin) erreicht (ODYSSEY OPTIONS II) [32]. Mit Alirocumab und 10 mg Rosuvastatin zeigte sich gegenüber Ezetimib als Zusatztherapie oder einer Rosuvastatin-Dosis-Verdoppelung eine signifikant stärkere Reduktion des LDL-C. Die Abnahme des LDL-C unter Alirocumab plus 20 mg Rosuvastatin erreichte jedoch im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen die Signifikanzgrenze nicht [32].

Die Kombination von Alirocumab mit einem Statin führte gegenüber dem Ausgangswert in der ODYSSEY-

COMBO-I-Studie zu einer mittleren Reduktion des LDL-C um 48,2% nach 24 Wochen (95% CI –52,0 bis –44,4%, vs. 2,3%, 95% CI –7,6% bis 3,1% unter Plazebo) [35].

In der ODYSSEY-COMBO-II-Studie wurde im Vergleich zum Ausgangswert durch die Zugabe von Alirocumab zur maximalen Statin-Dosis eine LDL-C Reduktion um  $50,6 \pm 1,4\%$  erreicht (vs. Ezetimib  $20,7 \pm 1,9\%$ ) [31]. Der Unterschied der LDL-C-Abnahme betrug zwischen den Behandlungsgruppen somit  $29,8 \pm 2,3\%$ , 95% CI –34,4 bis –25,3%,  $p < 0,0001$ ) [31].

In die 78 Wochen dauernde ODYSSEY-LONG-TERM-Studie wurden Hochrisikopatienten (inkl. heterozygote familiäre Hypercholesterinämie) mit einem LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/L unter Statin-Therapie auf Alirocumab (150 mg Q2W) oder Plazebo randomisiert [37]. Nach 24 Wochen wurde unter Alirocumab eine durchschnittliche Reduktion des LDL-C um  $61,9 \pm 0,7\%$  beobachtet und 79,3% der Patienten erreichten einen LDL-C-Wert  $< 70$  mg/dl ( $< 1,8$  mmol/l, vs. 8,0% unter Plazebo).

Unerwünschte Wirkungen waren in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich häufig (81,0% vs. 82,5%). Am häufigsten traten allergische Reaktionen (Alirocumab: 10,1% vs. Plazebo: 9,5%), Reaktionen an der Einstichstelle (5,9% vs. 4,2%) und Myalgie (5,4% vs. 2,9%) auf.

In einer *Post-hoc*-Analyse war die Rate der schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse (Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit, Myokardinfarkt ohne Todesfolge, Schlaganfall mit oder ohne Todesfolge oder unstabiler Angina pectoris) unter Alirocumab im Vergleich zu Plazebo reduziert (1,7% vs. 3,3%, HR 0,52, 95% CI 0,31 bis 0,90,  $p = 0,02$ ) [37]. Diese Analyse beinhaltete Daten aus dem vorgegebenen primären Endpunkt der laufenden ODYSSEY-Outcomes-Studie, die in Zukunft weitere Ergebnisse hinsichtlich des Effekts von Alirocumab in Kombination mit intensiver Statin-Therapie auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität liefern wird [39].

#### Alirocumab bei Statin-Intoleranz

Bei Patienten mit einer Statin-Intoleranz wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Alirocumab-Behandlung im Rahmen der ODYSSEY-ALTERNATIVE-Studie untersucht. Diese schloss 314 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und moderatem bis hohem kardiovaskulärem Risiko ein, die eine Intoleranz gegen mindestens zwei Statine hatten. Es erfolgte eine Randomisierung auf Alirocumab (75 mg Q2W), Ezetimib (10 mg pro Tag) oder Atorvastatin (20 mg pro Tag) als Statin-Rechallenge-Gruppe, um die Intoleranz zu bestätigen [36]. Abhängig vom LDL-C-Wert nach 8 Wochen wurde die Alirocumab-Dosis in der 12. Woche auf 150 mg Q2W erhöht. Nach 24 Wochen zeigte sich

Tabelle 2: ODYSSEY-Studienprogramm: Übersicht der Alirocumab-Studien ergänzt nach Gupta et al. 2016 [30–39, 56].

Studie	N	Patienten	Alirocumab Therapie	Primärer Endpunkt	Therapiedauer	Resultate
MONO (NCT01644474), Roth et al. 2014 [38]	103	LDL-C 100–190 mg/dl, 10-Jahres Risiko eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses $\geq 1\%$ – $<5\%$	75 bis 150 mg Q2W SC	Prozent Änderung des LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert	24 Wochen	LDL-C Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen $47,2 \pm 3,0\%$ vs. $15,6 \pm 3,1\%$ unter Ezetimib
OPTIONS I (NCT01730040), Bays et al. 2015 [30]	355	Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko und LDL-C $\geq 70$ mg/dl oder hohes kardiovaskuläres Risiko und LDL-C $\geq 100$ mg/dl	75 bis 150 mg Q2W SC zusätzlich zu 20 mg oder 40 mg Atorvastatin	Prozent Änderung des LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert	24 Wochen	LDL-C Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen $44,1 \pm 4,5\%$ bis $54,0 \pm 4,3\%$
OPTIONS II (NCT01730040), Farmier et al. 2016 [32]	305	Kardiovaskuläre Erkrankung und LDL-C $\geq 70$ mg/dl oder kardiovaskuläre Risikofaktoren und LDL-C $\geq 100$ mg/dl	75 bis 150 mg Q2W SC zusätzlich zu 10 mg oder 20 mg Rosuvastatin	Prozent Änderung des LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert	24 Wochen	LDL-C Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen $36,3 \pm 7,1\%$ bis $50,6 \pm 4,2\%$
COMBO I (NCT01644175), Kereiakes et al. 2015 [35]	316	Koronare Herzkrankheit oder kardiovaskuläres Risiko und Hypercholesterinämie	75 bis 150 mg Q2W SC zusätzlich zu maximal tolerierten Statintherapie	Prozent Änderung des LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert	52 Wochen	LDL-C Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen $48,2\%$ (95% CI –52,0 bis –44,4%)
COMBO II (NCT01644188), Cannon et al. 2015 [31]	720	Hohes kardiovaskuläres Risiko und erhöhtes LDL-C	75 mg Q2W SC zusätzlich zur Statintherapie vs. Ezetimib 10 mg täglich zusätzlich zur maximal tolerierten Statintherapie	Prozent Änderung des LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert	104 Wochen	LDL-C Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert $50,6 \pm 1,4\%$ vs. $20,7 \pm 1,9\%$ unter Ezetimib nach 24 Wochen
FH I/II (FH I: NCT01623115, FH II: NCT01709500), Kastelein et al. 2015 [34]		Heterozygote FH mit/ohne vorgängigem kardiovaskulärem Ereignis und erhöhtem LDL-C	75 bis 150 mg Q2W SC zusätzlich zu maximal tolerierten Statintherapie	Reduktion des LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zu Placebo	78 Wochen	LDL-C Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen FH I: $48,8 \pm 1,6\%$ vs. $9,1 \pm 2,2\%$ unter Placebo FH II: $48,7 \pm 1,9\%$ vs. $2,8 \pm 2,8\%$ unter Placebo
HIGH FH (NCT01617655) Ginsberg et al. 2016 [33]	106	Heterozygote FH und LDL-C $\geq 160$ mg/dl	150 mg Q2W SC zusätzlich zur maximal tolerierten Statintherapie	Reduktion des LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zu Placebo	78 Wochen	LDL-C Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert $45,7 \pm 3,5\%$ vs. $6,6 \pm 4,9\%$ unter Placebo nach 24 Wochen
ALTERNATIVE (NCT01709513), Moriarty et al. 2015 [36]	314	Statinintoleranz und moderat bis sehr hohes kardiovaskuläres Risiko	75 bis 150 mg Q2W SC	Prozent Änderung des LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert	24 Wochen	LDL-C Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert nach 24 Wochen $45,0 \pm 2,2\%$ vs. $14,6 \pm 2,2\%$ unter Ezetimib
LONG TERM (NCT1507831), Robinson et al. 2015 [37]	2341	Hohes kardiovaskuläres Risiko, inkl. heterozygote familiäre Hypercholesterinämie	150 mg Q2W SC zusätzlich zu einer hochdosierten oder maximal tolerierten Statintherapie mit/ohne zusätzliche lipidsenkende Therapie	Prozent Änderung des LDL-C nach 24 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert	78 Wochen	LDL-C Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert $61,0 \pm 0,7\%$ vs. $0,8 \pm 1,0\%$ unter Placebo nach 24 Wochen
OUTCOMES (NCT01663402) Schwartz et al. 2014 [39]	18 000	Hospitalisation aufgrund eines akuten Myokardinfarktes oder instabiler Angina pectoris	75 bis 150 mg Q2W SC	Dauer bis zum Tod durch koronare Herzkrankheit oder dem Auftreten eines akuten Myokardinfarktes, Hospitalisation aufgrund instabiler Angina pectoris oder Schlaganfall	Bis 1613 primäre Endpunkte eingetreten sind mit mind. Follow-Up von 2 Jahren	Noch nicht abgeschlossen, Resultate werden 2018 erwartet

FH = familiäre Hypercholesterinämie, LDL-C = Low-Density Lipoprotein Cholesterin, Q2W = zwei wöchentlich, SC = Subkutan

unter Alirocumab eine Reduktion des LDL-C um  $45,0 \pm 2,2\%$  und unter Ezetimib um  $14,6 \pm 2,2\%$  im Vergleich zum Ausgangswert. Damit ergibt sich ein Unterschied von  $30,4 \pm 3,1\%$  zwischen beiden Behandlungsgruppen [36].

Im Vergleich zu den mit Atorvastatin behandelten Patienten traten unter Alirocumab signifikant weniger muskuloskelettale Ereignisse auf (HR 0,61, 95% CI 0,38 to 0,99,  $p = 0,042$ ). Eine vergleichbare Tendenz war für Alirocumab im Vergleich zu Ezetimib zu beobachten (HR 0,71, 95% CI 0,47 to 1,06,  $p = 0,096$ ), allerdings erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz [36].

### Alirocumab als Monotherapie

In der ODYSSEY-MONO-Studie wurden 103 Patienten mit einem LDL-C zwischen 100 mg/dl und 190 mg/dl ( $2,5\text{--}4,9$  mmol/L) und einem 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis  $\geq 1\%$  bis  $< 5\%$  auf Alirocumab (75 mg Q2W) oder Ezetimib (10 mg täglich) randomisiert [38]. Nach 12 Wochen wurde bei Patienten, deren LDL-C nach 8 Wochen  $\geq 70$  mg/dl betrug, die Alirocumab-Dosis auf 150 mg Q2W erhöht.

Im Vergleich zum Ausgangswert wurde der LDL-C-Wert unter Alirocumab nach 24 Wochen um  $47,2 \pm 3,0\%$  und unter Ezetimib um  $15,6 \pm 3,1\%$  reduziert. Nach 12 Wochen, also zu dem Zeitpunkt, an dem alle Alirocumab-behandelten Patienten dieselbe Dosis von 75 mg Q2W erhielten, betrug die Senkung des LDL-C unter Alirocumab  $48 \pm 3,0\%$  und unter Ezetimib  $20 \pm 2,0\%$ .

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen ( $\geq 5\%$  der Patienten) zählten Nasopharyngitis (Alirocumab: 23,1% vs. Ezetimib: 15,7%), Diarrhoe (11,5% vs. 3,9%) und Influenza (11,5% vs. 5,9%). Muskuloskelettale Ereignisse traten in vergleichbarem Mass unter Alirocumab und Ezetimib auf (3,8% vs. 3,9%) [38].

### Alirocumab bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

In die ODYSSEY-FH-I- und -FH-II-Studien wurden insgesamt 735 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie unter maximal tolerierter lipid-reduzierender Therapie aufgenommen und auf eine Behandlung mit Alirocumab (75 mg Q2W) oder Plazebo randomisiert [34]. Bei Patienten, deren LDL-C nach 8 Wochen  $\geq 70$  mg/dL war, wurde die Alirocumab-Dosis in der 12. Woche auf 150 mg Q2W erhöht.

Im Vergleich zum Ausgangswert nahm das LDL-C unter Alirocumab nach 24 Wochen um  $48,8 \pm 1,6\%$  (ODYSSEY FH I) bzw.  $48,7 \pm 1,9\%$  (ODYSSEY FH II) ab. Die LDL-C-Reduktion blieb während 78 Wochen bestehen und 59,8% bzw. 68,2% der Patienten unter Alirocumab hatten nach 24 Wochen einen LDL-C-Wert  $< 1,8$  mmol/l er-

reicht [34]. In beiden Studien konnte im Vergleich zur Plazebo-Gruppe eine signifikante Senkung von Apolipoprotein B, Non-HDL-C, Lipoproteinen und Triglyzeriden sowie eine Erhöhung von HDL-C und Apolipoprotein A1 unter Alirocumab-Behandlung beobachtet werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse traten bei 2,5% (ODYSSEY FH I) bzw. 1,2% (ODYSSEY FH II) der Patienten unter Alirocumab und 1,8% (ODYSSEY FH I) bzw. 1,2% (ODYSSEY FH II) unter Plazebo auf. Reaktionen an der Injektionsstelle waren in den Alirocumab-Armen häufiger als in den Plazebo-Gruppen (12,4% vs. 11,0% (ODYSSEY FH I) bzw. 11,4% vs. 7,4% (ODYSSEY FH II) [34].

Auch bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und einem LDL-C-Wert  $\geq 160$  mg/dl ( $4,1$  mmol/L) trotz maximal tolerierter Statin- oder lipidsenkender Therapie wurde mit Alirocumab (150 mg Q2W) in der HIGH-FH-Studie im Vergleich zum Ausgangswert eine LDL-C-Reduktion um  $45,7 \pm 3,5\%$  erreicht (vs. Plazebo  $-6,6 \pm 4,9\%$ ) [33].

### Bococizumab – SPIRE-Studienprogramm

Im Rahmen des SPIRE-Studienprogramms wurde der humanisierte monoklonale Antikörper Bococizumab untersucht [40]. In einer Phase-IIb-Studie zur Dosisfindung wurden Patienten mit 50 mg, 100 mg oder 150 mg Bococizumab Q2W oder 200 mg bzw. 300 mg QM behandelt [41].

Nach 12 Wochen betrug die Reduktion des LDL-C unter Bococizumab Q2W im Vergleich zu Plazebo 35,0% bis 53,1% und mit der QM-Behandlung 27,0% bis 41,1%. Dosisreduktionen waren ab einem LDL-C unter 25 mg/dl ( $0,642$  mmol/l) vorgesehen. Bei 16% und 35% der Patienten unter 100 mg und 150 mg Bococizumab Q2W sowie 44% und 39% unter QM 200 mg oder 300 mg wurde die Dosis reduziert.

Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen war zwischen den Bococizumab und Plazebo-Gruppen vergleichbar [41].

Das SPIRE-Studienprogramm (SPIRE-FH, SPIRE-HR, SPIRE-LDL, SPIRE-1, SPIRE-2) [42–46] wurde im November 2016 abgebrochen, da die LDL-C-reduzierende Wirkung von Bococizumab über die Behandlungsdauer abnahm sowie eine höhere Immunogenität und vermehrte Reaktionen an der Injektionsstelle im Vergleich zu anderen PCSK9-Inhibitoren beobachtet wurden [47]. In SPIRE-1 zeigte Bococizumab gegenüber Plazebo keinen signifikanten Nutzen im Hinblick auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse. In SPIRE-2 dagegen bei Patienten mit höherem Risiko und längerer Studiendauer wurde das kardiovaskuläre Risiko signifikant gesenkt (HR 0,79; 95% CI 0,65–0,97;  $p = 0,02$ ) [48].

## Fazit

Mit der Zulassung der PCSK9-Hemmer Evolocumab und Alirocumab wurden die Therapieoptionen im Bereich des Lipidmanagements signifikant erweitert. Mit den bisherigen Standardtherapien blieb besonders bei Hochrisikopatienten oder Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie der LDL-C-Zielwert meist unerreicht.

Die Kombination von Evolocumab mit einer moderat oder hochdosierten Statin-Therapie führte im Rahmen des PROFICIO-Studienprogramms zu einer signifikanten Reduktion des LDL-C um 54% bis 75% [15, 19, 49]. Vergleichbare Resultate wurden mit einer Evolocumab-Monotherapie beobachtet [20]. Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie wurde unabhängig von der genetischen Ausgangslage mit Evolocumab eine signifikante Abnahme des LDL-C erreicht [21, 26]. Die Langzeittherapie bestätigte Evolocumab als wirksam und verträglich und es konnte in einer präspezifizierten, explorativen Analyse eine Verringerung des kardiovaskulären Risikos verzeichnet werden [28, 29]. Die FOURIER-Studie, die den Einfluss von Evolocumab auf kardiovaskuläre Ereignisse untersuchte, belegt, dass Patienten mit einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung von einer LDL-C-Senkung unter den üblichen Zielwert durch Evolocumab deutlich profitieren [50]. Zudem konnte in der GLAGOV-Studie eine Reduktion des PAV unter Evolocumab in Kombination mit einer optimalen Statin-Therapie gezeigt werden. Insgesamt wiesen beinahe zwei Drittel der Patienten unter Evolocumab in Kombination mit einer optimalen Statin-Therapie eine Plaque-Regression auf [16]. In allen Studien war Evolocumab gut verträglich und schwerwiegende Nebenwirkungen waren selten. Bei Patienten mit Statin-Intoleranz traten Muskelschmerzen häufiger auf, wenn Evolocumab in Kombination mit einem niedrigdosierten Statin eingesetzt wurde [19].

Auch eine Alirocumab-Therapie führte in Kombination mit Statinen zu einer signifikanten Reduktion des LDL-C um 36% bis 54%, wie aus den ODYSSEY-OPTIONS-I- und -II-Studien hervorgeht [30, 32]. Vergleichbare Ergebnisse wurden in den ODYSSEY-COMBO-I- und -II-Studien erzielt [31, 35]. Im Rahmen einer Langzeitbehandlung mit Alirocumab in Kombination mit Statinen konnte bei 79% der Patienten eine Senkung des LDL-C auf unter 70 mg/dl erreicht werden und eine Alirocumab-Monotherapie führte ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion des LDL-C [37, 38]. Bei Statin-intoleranten Patienten mit primärer Hypercholesterinämie war unter Alirocumab ebenfalls ein signifikant verrin-

gerter LDL-C Wert zu verzeichnen und auch Patienten mit familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie profitierten von einer Alirocumab-Behandlung [33, 34, 36]. In der ODYSSEY-LONG-TERM-Studie konnten positive Auswirkungen der Alirocumab-Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko beobachtet werden [37]. Weitere Resultate werden aus der ODYSSEY-Outcomes-Studie voraussichtlich im Jahr 2018 folgen [39].

Gedächtnisprobleme gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen unter Statinen, daher wird ein möglicher Effekt auf die neurokognitive Funktion auch bei den PCSK9-Hemmern untersucht [51]. Der Einfluss von lipidsenkenden Medikamenten auf das Zentralnervensystem wird kontrovers diskutiert, da die heutige Datenlage keine klare Aussage erlaubt [10, 52]. Als wichtiges Lipid für die Stabilität von Zellmembranen ist LDL-C auch im Gehirn von grosser Bedeutung. Der Einfluss lipidsenkender Medikamente auf LDL-C im Zentralnervensystem ist unklar. Es wird vermutet, dass Statine, die zum Teil die Blut-Hirn-Schranke passieren, Einfluss auf den LDL-C-Umsatz im Gehirn haben könnten. Im gesamten Evolocumab-Studienprogramm waren neurokognitive Nebenwirkungen selten und konnten nicht mit den LDL-C-Werten während der Behandlung korreliert werden. Die laufende EBBINGHAUS-Substudie (NCT02207634) im Rahmen der FOURIER-Studie wird hierzu weitere Daten liefern [53]. Die Auswertung der Sicherheitsdaten aus 14 Studien zeigte eine vergleichbare Rate neurokognitiver Ereignisse unter Alirocumab und den verschiedenen Kontrollgruppen, bei insgesamt geringer Inzidenz [54]. Weitere Ergebnisse hinsichtlich neurokognitiver Ereignisse werden von der ODYSSEY-Outcomes-Studie erwartet [39].

Mit den PCSK9-Inhibitoren steht den Hochrisikogruppen und insbesondere Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie oder Statin-Intoleranz eine neue Option zur Erreichung der LDL-C Zielwerte zur Verfügung.

## Disclosure statement

Prof. Francois Mach: keine Interessenkonflikte; Prof. Georg Noll: Consulting und Referentenhonorar von AMGEN; Prof. Walter Riesen: Advisory Boards und Referentenhonorar von AMGEN, Sanofi-Aventis und MSD; Dr. Isabella Sudano: AMGEN: Referentenhonorar und Advisory Board, Studienleiterin einer Evolocumab-Studie. Sanofi-Aventis: Referentenhonorar und Advisory Board. Amgen Schweiz AG hat die Erstellung dieses Artikels durch einen Medical Writer der IACULIS GmbH unterstützt. Amgen Schweiz AG wurde die Gelegenheit gegeben, Kommentare zum vorliegenden Übersichtsartikel abzugeben, die inhaltliche Verantwortung blieb jedoch bei den Autoren.

## Literatur

Die komplette Literaturliste finden Sie in der Online-Version dieses Artikels unter [www.cardiovascmed.ch](http://www.cardiovascmed.ch).

Korespondenz:  
Prof. em. Dr. Dr. h.c.  
Walter F. Riesen  
Hintergasse 65  
CH-8253 Diessenhofen  
[wf.riesen\[at\]bluwin.ch](mailto:wf.riesen[at]bluwin.ch)