

Therapie der Dyslipidämie - Stand 2016

10. KARDIOLOGIE-SYMPOSIUM
HERZZENTRUM HIRSLANDEN ZENTRALSCHWEIZ
10.11. 2016 Luzern

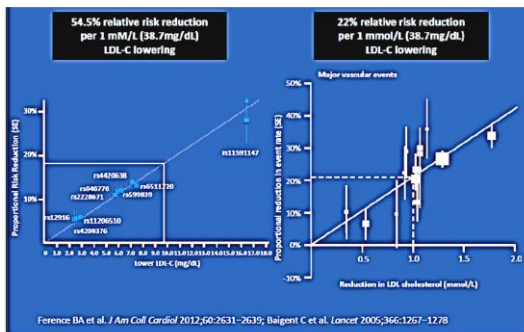
Prof. em. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen, Diessenhofen

Interessenskonflikte: Advisory Boards und
Referentenhonorare Amgen, MSD, Pfizer, Sanofi-
Aventis

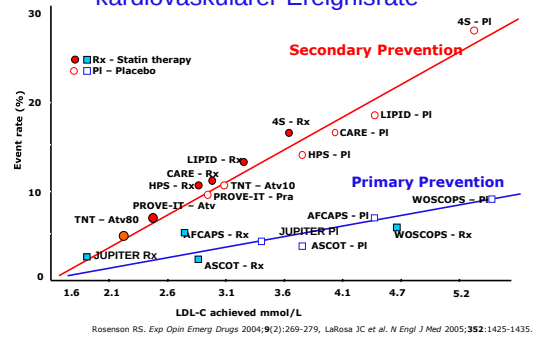
LDL-Cholesterin

- Tiefer ist besser! Wiederholt bestätigt
- Senkung des Risikos für kardio-
vaskuläre Ereignisse auch mit Nicht-
Statinen (IMPROVE-IT, Ezetimibe)
- Nicht nur die Höhe des LDL-C, sondern auch die
Dauer der Belastung zählt (familiäre
Hypercholesterinämie)

Signifikante Risikoreduktion für Herz-Kreislaufkrankheiten
durch erniedrigte LDL-C Werte (genetisch oder medikamentös)
(Screen early, treat early, think about lifetime risk)



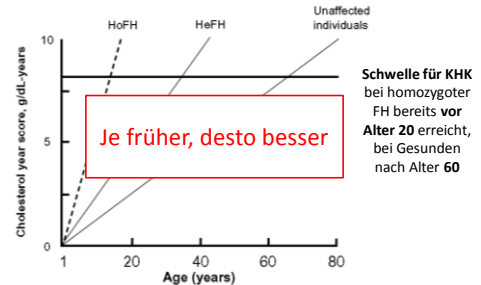
State of the Art: Behandlung mit Statinen zeigt direkte Beziehung zwischen LDL-C Senkung und kardiovaskulärer Ereignisrate



Familiäre Hypercholesterinämie

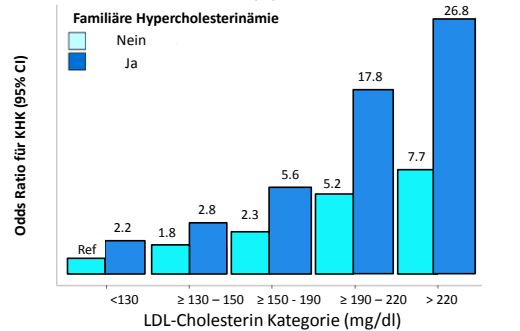
Kumulative Cholesterin-Exposition: FH betroffene vs nicht betroffene Personen

Bedeutung der Cholesteringramm-Jahre



Familiäre Hypercholesterinämie und KHK Risiko

Bei einem gegebenen LDL-C haben Träger einer FH Mutation ein ca 3-fach höheres KHK Risiko



Familiäre Hypercholesterinämie (FH): Frühe Diagnose, frühe Behandlung (the lower the better, the sooner the better)

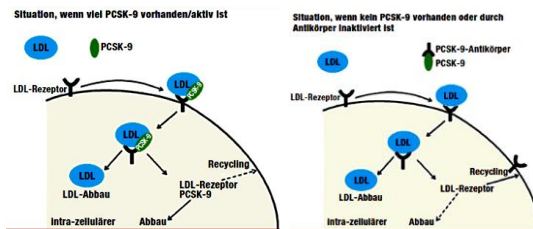
- Die FH ist **unterdiagnostiziert** und unterbehandelt, entsprechend wichtig ist eine **frühe** und richtige **Diagnose**
- Trotz **Statintherapie** oder Kombinationstherapien mit **Ezetimibe** und anderen lipidsenkenden Medikamenten werden die **LDL-C Zielwerte** bei FH oft **nicht erreicht**

Statine, Ezetimibe, what else?



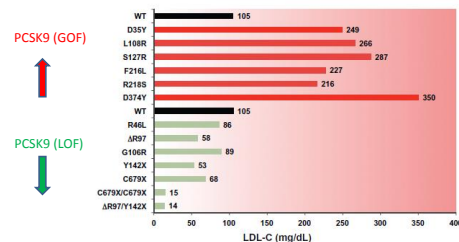
Inhibition von PCSK9 – ein neues
Prinzip zur LDL-C Senkung

PCSK9 bindet an den LDL-Rezeptor und fördert seinen Abbau



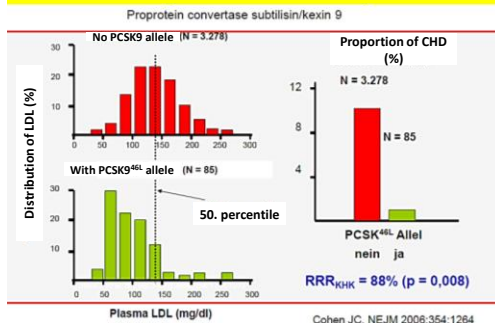
«Gain und Loss of Function» Mutationen im PCSK9 Gen und ihre Wirkung auf Plasma LDL-C

Mehr als 160 PCSK9 Allelvarianten bisher beschrieben
Einige sind „gain of function mutations“ (GOF; increased LDL-C, rot) andere „loss of function mutations“ (LOF; decreased LDL-C, grün)“



Poirier S, Mayer G. Drug Design, Development and Therapy 2013; 7: 1135–1148

Influence of PCSK9 Loss of Function Mutation on LDL-C and CHD (American blacks)



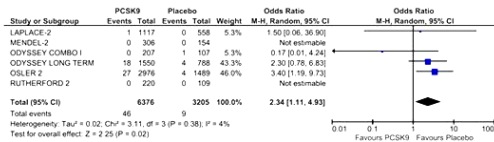
In zwölf Jahren von der Entdeckung von PCSK9 und dem Effekt seiner Gen-Mutationen bis zur Zulassung von Anti-PCSK9 Antikörpern



Meilensteine der translationalen Forschung zu PCSK9 und PCSK9 Inhibitoren

Network Meta-Analysis in Primary Hypercholesterolemia

Neurocognitive Adverse Events



Michael J. Lipinski et al. Eur Heart J 2016;37:536-545

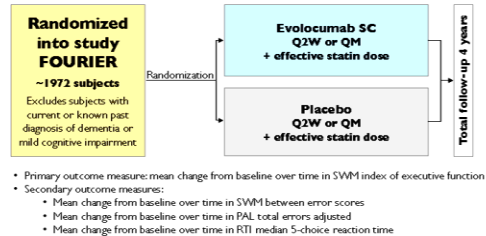
Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2015. For permissions please email: journals.permissions@oup.com

European Heart Journal

EBBINGHAUS: Evaluating PCSK9 antibody influence on cognitive health in high cardiovascular risk subjects



- Ongoing trial to show effect of evolocumab on cognitive functions
- Sub-study of FOURIER



PAL, paired associated learning; Q2W, once every 2 weeks; QM, once monthly; RTI, reaction time; SPW, special working memory.

OUTCOME TRIALS mit PCSK9 Inhibitoren (noch am Laufen)

	ALIROCUMAB	EOLOUCUMAB	BOCOCIZUMAB
Sponsor	Sanofi-Regeneron	Amgen	Pfizer
TRIAL	ODYSSEY Outcomes	FOURIER	SPIRE 1 / SPIRE 2
Sample-Größe	23'500	27500	12'000 / 6300
Patienten	4-6 Wo post ACS	MI, Stroke, PAVK	Hochrisiko-KHK
Statin	Atorvastatin >20mg/d		
LDL-C (mg/dl) Baseline	>70	>70	70-99 / >100
PCSK9-Dosierung	2w	2w-4w	2w
Endpunkt	KHK Tod, MI, ischäm. Stroke, Hosp. wegen instab. Angina	KHK Tod, MI, Stroke, Hosp. wegen I. A., Revaskularisierung	KHK Tod, MI
Studienende	2018	2017	Studien abgebrochen

Indikation für PCSK9 Inhibitoren (Zulassung Swissmedic)

• bei Erwachsenen mit klinischer atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD)...

• bei Erwachsenen mit einer schweren heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (schwere HeFH)...

• bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH)...

...welche eine zusätzliche Low-density-Lipoprotein-Cholesterin-Senkung (LDL-C-Senkung) benötigen.

Was bringt die Zukunft?

Cholesterinsenkung

- Inhibition von PCSK9** durch RNA Interference (ALN-PCS)
- Vakzine** gegen PCSK9
- Lomitapid** ein Hemmer des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (bei homozygoter FH, in CH nicht zugelassen)
- Mipomersen** –Apolipoprotein B Antisense Oligonucleotid
- Eprotirom** (Tyreomimetikum) zur Senkung von LDL-C und Lp(a)
- ISIS-Apo (a)_{Rx}** und **IONIS-Apo (a)** Antisense Oligonucleotid zur Inhibition der Apo(a)-Synthese in der Leber

Was bringt die Zukunft?

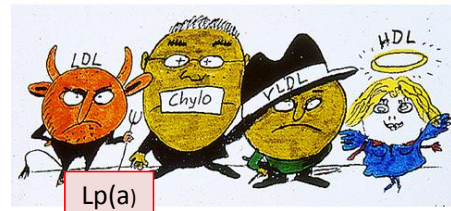
Triglyceridsenkung

- ISISApo C-III (Volanesorsen)** Antisense Oligonucleotid zur Senkung von Apo C-III und TG (Typ I und IV HLP)
- Omega-3-Carboxylsäure (EpanovaTM)** bei Hypertriglyceridämie
- Alipogentiparvovec**: Gentherapie bei Lipoprotein-Lipasmangel (Chylomikronämie, Pankreatitis)

Take Home Message

- LDL-C ist der wichtigste Lipid-Risikofaktor
- LDL-C ist ein kausaler RF
- LDL-C Senkung: Je *tiefer* desto *besser* und je *früher* desto *besser*!
- Erweiterung der Therapie durch Inhibition von PCSK9
 - Massive „Add-on“-Wirksamkeit zu Statinen + Ezetimibe
 - Lp(a)-Senkung um ca. 25 %
 - Kein Erhöhung von Blutzucker oder HbA1c
 - Keine Interaktionen
 - Weniger/keine Myopathien
 - Keine besonderen Sicherheitssignale (kognitive Probleme unter Beobachtung)
- Post hoc Analysen deuten auf positive klinische Outcomes hin (muss noch in prospektiven Studien bestätigt werden)

Vielen Dank!



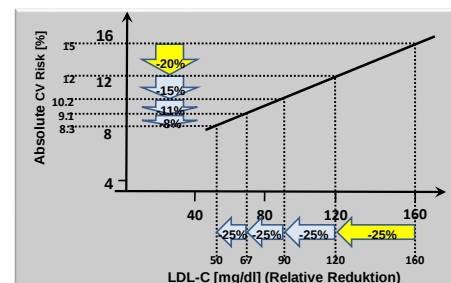
Welcome to the Lipoproteinclub

IMPROVE-IT

Primärer Endpunkt – ITT Population



Understanding IMPROVE-IT



Dechamps, Citadino, Packard, Understanding IMPROVE-IT. EHJ 2014

IMPROVE-IT

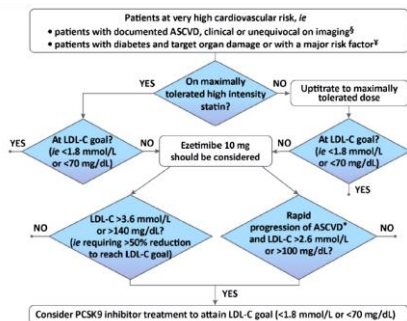
(Simvastatin 40mg + Ezetimibe vs Simvastatin 40mg)

- LDL-C *noch* tiefer ist *noch* besser (mittleres LDL-C 1.4 vs.1.8 mmol/l)
- Auch mit *Non-Statins* reduziert LDL-C Senkung kardiovaskuläre Ereignisse
- *Sicherheitsprofil* von Ezetimibe bestätigt

Take Home Message: PCSK9

- PCSK9 Inhibitoren verhindern den Abbau der LDL-Rezeptoren und fördern deren Zunahme, wodurch mehr LDL-C aus dem Blut entfernt wird
- PCSK9 Inhibitoren ermöglichen
 - LDL-C Senkungen um 50-75% unabhängig von der Basistherapie
 - Senkung von Lipoprotein (a)
 - Effiziente Behandlung der heterozygoten (u. homozygoten) FH
 - Option bei Statinunverträglichkeit und bei ungenügender Zielwert-Erreichung
 - Zeigen keine Interaktionen, keine Zunahme von Plasma Glucose und HbA1c, weniger/keine Myopathien
- Post hoc Analysen deuten auf positive klinische Outcomes hin (53% rel. Risikoreduktion). Der Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität muss aber noch in prospektiven Studien bestätigt werden.

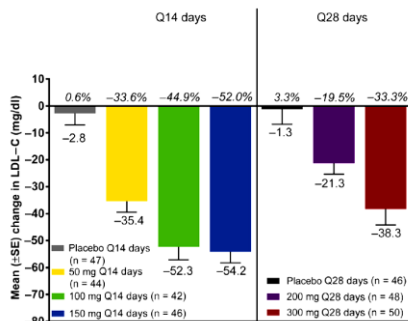
ESC/EAS 2016 Consensus Statement on PCSK9 Inhibitors



Effekte von PCSK-9 Inhibitoren auf Lipide und Lipoproteine

- Reduktion von **LDL-Cholesterin** bis zu **>60%**
- Reduktion von **Lp(a)** um **20-25%**
- Weitere Lipoproteine:
 - Triglyceridsenkung um 15-20% (ns)
 - Apo A-I Zunahme um 6-8% (ns)

Mean absolute change from baseline in LDL-C at week 12 with Bococizumab



Unterschiede zwischen den PCSK9-Inhibitoren

- **Praluent®** 2 Dosierungen: 150mg und 75mg 2-wöchentlich
- Bei der 75mg Dosierung gibt es leichte LDL-Anstiege zwischen den Dosierungen
- **Repatha®** nur eine Dosierung 140mg 2-wöchentlich: Normaldosierung. Diese kann auf 420mg 1-mal monatlich erhöht werden
- **Stabilität:**
 - Praluent® 24h bei Zimmertemperatur, neu 30Tage (Antrag bei Swissmedic).
 - Repatha® bei Zimmertemperatur 7 Tage (USA 30Tage)

Was bringt die Zukunft?

Neue Konzepte zur Lipidregulierung sind in diversen Entwicklungsphasen. Beispiele sind

- **Cholesterinsenkung**
 - PCSK9 Inhibition durch RNA Interferenz
 - Vakzine gegen PCSK9
 - Antisense Nucleotide gegen Apo B (Mipomersen), Lp(a), ISIS-Apo (a)_{Rx} und IONIS-Apo (a)
 - Hemmung des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (Lomitapid gegen HoFH)
 - Thyreomimetikum (Eprotirom) gegen LDL-C, Lp(a)
- **Triglyceridsenkung**
 - Antisense Apo C-III
 - Neue Omega-3FA-Präparate (Omega-3-Carboxylsäure, Epanova™)
 - Gentherapie bei Lipoproteinlipasemangel (Alipogentiparvovec)