

Alirocumab senkt Lipidaphereserate bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie sind oft trotz lipidsenkender Medikamente regelmässige Lipidapheresen erforderlich. In der kleinen Studie ODYSSEE ESCAPE konnte die Anzahl der Lipidapheresen mit dem PCSK9-Hemmer Alirocumab deutlich gesenkt werden.

European Heart Journal

Die familiäre Hypercholesterinämie ist durch erhöhte Serumkonzentrationen von LDL-(low-density-lipoprotein-)Cholesterin (LDL-C) und eine vorzeitige Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen gekennzeichnet. Mit Statinen kann das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden. Dennoch ist bei den Betroffenen die Rate der kardiovaskulären Todesfälle doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung. Mithilfe einer Lipidapherese können Lipoproteine aus dem Blut entfernt werden. Dieses Verfahren gilt als letzte Option für Patienten mit progressiver kardiovaskulärer Erkrankung und dauerhaft erhöhten LDL-C-Spiegeln. Da die LDL-C-Konzentrationen danach jedoch schnell zu den Ausgangswerten zurückkehren, muss die Lipidapherese je nach Höhe des Serumspiegels jede Woche oder alle zwei Wochen durchgeführt werden. Die Lipidapherese senkt die LDL-C-Konzentration unmittelbar um 50 bis 75 Prozent, die durchschnittliche Reduktion über die Zeit liegt jedoch nur bei etwa 30 Prozent. Der vollständig humane monoklonale Antikörper Alirocumab (Praluent®) bindet an das Enzym PCSK9 (Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) und hemmt den PCSK9-vermittelten hepatischen Abbau des LDL-Rezep-

tors. Dies führt zu einer vermehrten Aufnahme von LDL-C aus dem Blut in die Leber. Als Einzelmedikament reduzierte Alirocumab bei Patienten mit familiärer oder nicht familiärer Hypercholesterinämie den LDL-C-Serumspiegel um 44 bis 58 Prozent. In Kombination mit Statinen (mit oder ohne weitere Lipidsenker) reduzierte Alirocumab in einer Dosierung von 150 mg alle zwei Wochen den LDL-C-Serumspiegel um 62 bis 72 Prozent.

Studie ODYSSEE ESCAPE

Patrick Moriarty vom University of Kansas Medical Center (USA) und seine Arbeitsgruppe untersuchten in der Studie ODYSSEE ESCAPE die Wirksamkeit von Alirocumab im Vergleich zu Placebo bezüglich der Aphereserate bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie in 14 Zentren in den USA und in Deutschland.

An der doppelblinden Studie nahmen 62 Patienten teil, die sich jede Woche oder alle zwei Wochen einer Lipidapherese unterzogen. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer lag bei $58,7 \pm 9,7$ Jahren, und 36 Patienten (58,1%) waren männlich. Die durchschnittlichen LDL-C-Spiegel lagen vor Studienbeginn in der Alirocumabgruppe bei $4,5 \pm 1,4$ mmol/l und in der Placebogruppe bei $5,0 \pm 1,8$ mmol/l. Von den 62 Patienten nahmen 34 (54,8%) ein Statin ein, und 19 (55,9%) von diesen erhielten die maximale Dosis. Bei den Patienten, die Statine einnahmen, betrug der LDL-C-Wert $4,0 \pm 1,4$ mmol/l. Bei denen, die keine Statine einnahmen, lag er bei $5,4 \pm 1,4$ mmol/l.

Im Rahmen von ODYSSEE ESCAPE erhielten die Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 alle zwei Wochen subkutan 150 mg Alirocumab (n = 41) oder Placebo (n = 21) über einen Zeitraum

von 18 Wochen. Von Tag 1 bis zu Woche 6 wurden die Lipidapheresen zunächst weiterhin entsprechend dem jeweiligen Behandlungsplan der Teilnehmer durchgeführt. Von Woche 7 bis Woche 18 wurde die Aphereserate dann dem individuellen LDL-C-Spiegel angepasst. Bei LDL-C-Spiegeln, die 30 Prozent oder mehr unter dem Ausgangswert lagen, wurde keine Lipidapherese durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde die Lipidaphereserate über 12 Wochen (7–18) im Vergleich zur geplanten Frequenz des jeweiligen Patienten definiert.

Bei den mit Alirocumab behandelten Patienten konnte die Lipidaphereserate in den Wochen 7 bis 18 im Vergleich zu Placebo um 75 Prozent gesenkt werden. Unter Alirocumab benötigten 63,4 Prozent der Teilnehmer gar keine Lipidapherese mehr, und bei 92,7 Prozent wurde die Behandlungshäufigkeit um mindestens die Hälfte reduziert.

In Woche 6 war der durchschnittliche LDL-C-Wert unter Alirocumab von 4,5 mmol/l auf 2,3 mmol/l gesunken und hatte somit um 53,7 Prozent abgenommen. In der Placebogruppe verringerte sich der durchschnittliche LDL-C-Serumwert dagegen nur von 5,0 mmol/l auf 4,8 mmol/l. In Woche 18 betrugen die durchschnittlichen LDL-C-Werte unter Alirocumab 2,9 mmol/l und in der Placebogruppe 4,9 mmol/l. Die Raten unerwünschter Ereignisse waren unter Alirocumab (75,6%) und Placebo (76,2%) vergleichbar.

Aufgrund der Studienergebnisse kommen die Autoren zu dem Schluss, dass zukünftig mit Alirocumab bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie ein beträchtlicher Anteil der Lipidapheresen eingespart werden könnte. Als Limitation ihrer Studie erachten sie die geringe Teilnehmerzahl und den kurzen Untersuchungszeitraum. ❖

Petra Stölting

Quelle: Moriarty PM et al.: Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEE ESCAPE trial. Eur Heart J 2016, published online Aug 29, pii: ehw388.

Interessenlage: Die referierte Studie wurde von Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals Inc. finanziert. Die Sponsoren waren am Studiendesign, der Niederschrift und der Entscheidung zur Veröffentlichung beteiligt. 13 der 16 Autoren haben Gelder von diesen und anderen Pharmaunternehmen erhalten oder sind dort angestellt.

MERKSÄTZE

- ❖ Bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie kann die Lipidaphereserate mit Alirocumab gesenkt werden.
- ❖ Alirocumab wird als Einzelmedikament oder in Kombination mit anderen Lipidsenkern angewendet.