

Sind Statine immer noch das Mass aller Dinge?

# Neue pharmakotherapeutische Strategien zur Senkung von LDL-Cholesterin

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität, die das Gesundheitssystem weltweit belasten. Etwa 50% der Todesfälle in den entwickelten Ländern und ca 25% in den Entwicklungsländern sind auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen (1). Low Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) spielt eine Hauptrolle in der Epidemiologie kardiovaskulärer Krankheiten.



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

**Les maladies cardiovasculaires sont une cause majeure de morbidité et de mortalité, qui pèse sur le système de santé partout le monde. Environ 50% des décès dans les pays développés et environ 25% dans les pays en développement sont dus à des maladies cardio-vasculaires (1). Les taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL-C) joue un rôle majeur dans l'épidémiologie de la maladie cardio-vasculaire.**

Überzeugende Evidenz aus zahlreichen Studien, dass tiefere LDL-C-Werte bei Hochrisiko-Patienten einen grösseren Nutzen ergeben, hat zu tieferen Zielwerten für LDL-C bei diesen Patienten geführt. Dadurch wurden aber auch die Limitationen der Statine sichtbar. Die Verdoppelung der Statin-Dosis erzeugt nur eine zusätzliche 6% LDL-C-Reduktion. Mit höheren Dosen nehmen die unerwünschten Nebenwirkungen zu. Dazu kommt, dass die Behandlung mit Statinen mit einer Zunahme des Risikos für Diabetes um 9% einhergeht (6). Der Benefit der Statinbehandlung überwiegt aber diese Begleiterscheinung bei weitem. Pitavastatin, das neueste unter den Statinen scheint mit einem geringeren Diabetes-Risiko behaftet zu sein. Die entsprechenden Studien schlossen aber nur eine beschränkte Anzahl Patienten ein (7).

LDL-Cholesterin ist das primäre Behandlungsziel einer wirksamen klinischen Strategie in den aktuellen Richtlinien. Zahlreiche therapeutische Ansätze zur Reduktion von LDL-Cholesterin sind über die Jahre eingesetzt worden, wobei sich vor allem die Statine erfolgreich etabliert haben. Doch die inkrementelle LDL-senkende Wirkung einer Dosiserhöhung von Statinen ist begrenzt und das Risiko von Nebenwirkungen wächst mit hoher Statin-Dosierung an.

Dies hat zu verschiedenen zusätzlichen Therapien als add-on geführt, unter ihnen Ezetimibe, Niacin und Fibrate. Niacin hat sich vor allem wegen der Nebenwirkungen nicht durchgesetzt, Fibrate sind nur bei atherogenen Dyslipidämien wirksam (2). Die Kombination Ezetimibe/Statine hat vor allem eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse bei Nierenkranken gezeigt (3).

Somit besteht weiterhin der Bedarf an zusätzlichen Therapien zur Senkung von LDL, die zur Statin-Therapie hinzugefügt werden oder diese ersetzen können.

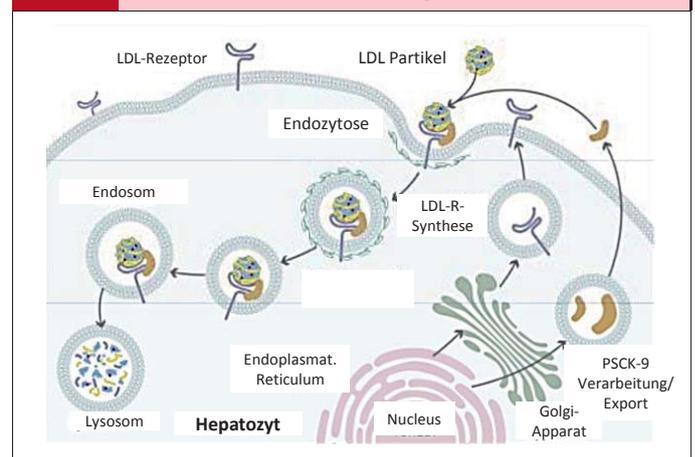
## Statine – auch bei niedrigem Risiko wirksam?

Der erste HMG CoA Reduktase Hemmer wurde vom Japanischen Mikrobiologen Akira Endo in einer Fermentationsbrühe von *Penicillium citrinum* während der Suche nach einem antimikrobiellen Mittel entdeckt. Die schwere Toxizität im Tierversuch verhinderte seine Vermarktung. In der Folge wurde das erste Statin, Lovastatin von MSD entwickelt. Darauf folgten mehrere synthetische Statine, Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und als neuestes Pitavastatin. Meta-Analysen haben gezeigt, dass die Reduktion von LDL-C durch Statine um 1 mMol/l eine Senkung der kardiovaskulären Ereignisse um 23% mit sich bringt(4). In einer neueren Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Statinen, insbesondere hochpotenter Statine auch bei Patienten mit niedrigem Risiko einen Nutzen in der Prävention von Tod und kardiovaskulärer Morbidität hat (5).

## Protein Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK-9)

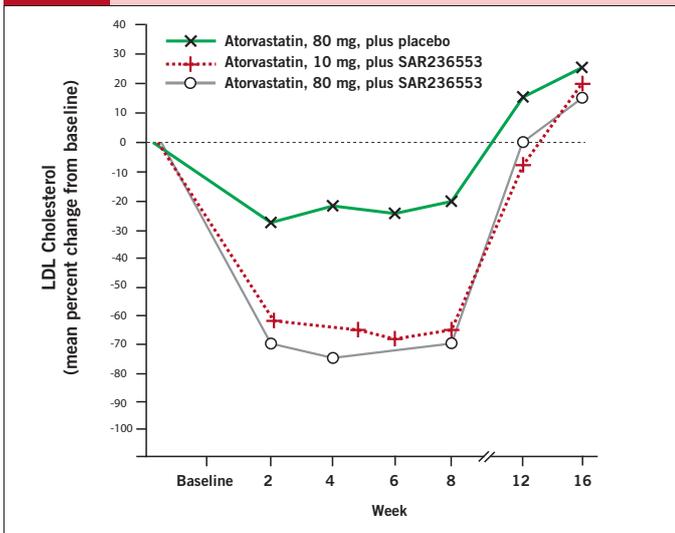
Sowohl der LDL-Rezeptor (LDL-R) als auch Apo B ist für die Internalisierung der LDL-Partikel in die Zelle unerlässlich. LDL-R spielt eine kritische Rolle in der Cholesterinhomöostase durch Vermittlung der Aufnahme Apo B enthaltender Lipoproteine aus dem Plasma in die Leberzellen. Die Erhöhung der Anzahl der LDL-R auf der Zelloberfläche durch Verhinderung ihrer Zersetzung, ist eine neue vielversprechende Strategie zur Entwicklung LDL-senkender

**ABB. 1** PCSK-9-Kaskade (mod. nach Lambert G et al J Lipid Res 2012)



mod. nach Lambert G et al J Lipid Res 2012

**ABB. 1** Atorvastatin mit oder ohne PCSK9 Antikörper



kender Medikamente geworden. Die Proprotein Konvertase Subtilisin/ Kexin Typ 9 (PCSK) -9 ist ein kürzlich entdecktes Protein von 692 Aminosäuren, welches in die intrazelluläre und extrazelluläre Regulation der LDL-Rezeptorexpression involviert ist (8,9). PCSK9 ist ein wichtiger Regulator des LDL-C Metabolismus durch seine Rolle bei der lysosomalen Degradation des LDL-R in Hepatozyten. Der Zusammenhang zwischen PCSK-9 und kardiovaskulärer Erkrankung wurde ursprünglich durch die Beobachtung, dass die Missense Mutationen S127R und F216L und D374Y mit einer signifikanten Reduktion der LDL-R Expression und einer autosomal dominanten Hypercholesterinämie assoziiert sind (10). Danach wurden mehrere nonsense und missense Mutationen, die mit Hypercholesterinämie einhergingen, gefunden. PCSK-9 inaktivierende Mutationen dagegen regulieren die LDL-R-Expression hoch und sind mit einer Reduktion des Plasma LDL-C von 0.3–0.5 mmol/l assoziiert. In der ARIC Studie ging die Y142X Mutation im PCSK-9-Gen oder die C679X Mutation mit einer Reduktion von LDL-C um 0.9 mmol/l (28%) und einem reduzierten Risiko für koronare Ereignisse von 9.7 auf 1.2% einher. Dies bedeutet eine Reduktion um 88% über die 15-jährige Follow-up Periode (11).

Der klassische pharmakologische Ansatz ist die Inhibition der Bindung von PCSK-9 an den LDL-R durch „small molecules“. Entsprechende Inhibitoren werden in präklinischen Studien untersucht (12). Eine Alternative ist die Verwendung eines Antikörpers gegen die Bindungsregion auf dem PCSK-9-Molekül. Verschiedene humane monoklonale Antikörper gegen PCSK-9 sind derzeit in klinischen Studien, so REGN-727/SAR-236553 (Regeneron/Sanofi) (13) und AMG-145 (Amgen) (14) sowie humanisierte Antikörper, wie beispielsweise NVP-LGT-209 (Novartis) (15) und RN-316 (Pfizer).

Resultate liegen für REGN727 in Phasen I und II Studien vor. In der Phase I Studie wurden 40 gesunde Probanden mit einzelnen subkutanen (50–250mg) und intravenösen Injektionen (0.3–12 mg/kg) behandelt. Diese Dosierungen senkten den LDL-C-Wert um 32–46% (subkutan), respektive 28–65% (intravenös). Die Wirkung einer einzelnen Dosis hielt zwischen 30 und 100 Tagen an.

REGN-727 wurde auch in einer Studie bei 21 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, und bei 30 Patienten mit polygener Hypercholesterinämie, unter Atorvastatin in monatlichen Dosierungen von

50-150mg untersucht. Die Senkung von LDL-C durch REGN-727 rangierte zwischen 41–56% bei FH und 38–65% bei polygener Hypercholesterinämie und 57% bei der 150mg Dosis. Die Wirkung persistierte während 30 und 50 Tagen nach der letzten Dosis. In der Einzeldosisierungsstudie hatten 2 Patienten abdominale Schmerzen oder Darmverschluss, ein Patient hatte eine CK-Erhöhung auf 5382IU/l. In der Multidosierungsstudie wurden keine schweren Nebenwirkungen festgestellt, aber 3 von 39 Patienten wiesen eine CK-Erhöhung auf.

Eine Dosisfindungsstudie mit dem monoklonalen Antikörper AMG-145 ergab ähnliche Wirkungen bei gesunden Volontären (16). In einer Phase I Studie wurde dieser Antikörper randomisiert 56 zwischen 18–45 Jahre alten normocholesterinämischen Personen, die keine anderen Medikamente einnahmen, verabreicht. Die Studie untersuchte 5 verschiedene Dosierungen, die in einer einzelnen Injektion gegeben wurden. Die maximale LDL-C Reduktion betrug 64%.

Andere Möglichkeiten zur Beeinflussung der PCSK-9 sind die Verwendung von Antisense Oligonukleotiden (ASOs) zur Senkung der extrazellulären und intrazellulären PCSK-9 Expression (17). Die Originalstudien wurden mit kreuzhybridisierenden kurz interferierenden RNA Molekülen (si RNA) gegen PCSK-9 durchgeführt. Die siRNAs vermochten die PCSK-9 um 50-70% bei Mäusen, Ratten und Javaneraffen zu reduzieren. Dies war mit einer Abnahme des LDL-C Werts im Plasma um 60% verbunden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass PCSK-9 die LDL-R Expression kontrolliert. Mutationen von PCSK-9 können zur Hyper- oder Hypocholesterinämie führen. PCSK-9 kann durch verschiedene therapeutische Ansätze wie „small-molecule“ Inhibitoren, Antikörper und Antisense Oligonukleotide reduziert werden. Am weitesten fortgeschritten sind dabei die monoklonalen Antikörper REGN-727 und AMG-145. Die ersten klinischen Studien deuten daraufhin, dass die PCSK-9 Inhibitoren das Potential haben, LDL-C um 65% über die Standardtherapie hinaus zu reduzieren.

**Take-Home Message**

- ◆ Statine bleiben vorderhand als wirksame und sichere Standard-Methode der LDL-C Senkung, die auch einen erheblichen klinischen Nutzen gezeigt hat, bestehen
- ◆ Die neuen Therapien sind vor allem als add-on Therapien zur weiteren LDL-C Senkung von Bedeutung
- ◆ Unter den neuen Therapien ist die Inhibition von PCSK9 am erfolgversprechendsten und am weitesten fortgeschritten
- ◆ Daneben wird den Anti-Sense-Oligonukleotiden gegen Apolipoprotein B ebenfalls ein grosses Potential eingeräumt

**Message à retenir**

- ◆ Les statines demeurent dans un premier temps une méthode standard efficace et sûre pour abaisser les taux de LDL-C, qui a également montré un bénéfice clinique substantiel
- ◆ Les nouvelles thérapies sont principalement d'importance comme thérapie de « add-on » pour une réduction supplémentaire de LDL-C
- ◆ Parmi les nouvelles thérapies l'inhibition de PCSK9 est la plus prometteuse et la plus avancée
- ◆ En outre, ce sont les oligonucléotides anti-sense contre l'apolipoprotéine B auxquels un grand potentiel est également accordé

## Antisense Oligonukleotide gegen Apo B

Antisense Oligonukleotide greifen in die Translation von Proteinen ein, sie blockieren die reife Messenger-RNA und hemmen dadurch die Synthese der entsprechenden Proteine. Neben dem bereits genannten Antisense Oligonukleotid gegen PCSK-9 hemmt ein weiteres die Synthese von Apolipoprotein B 100, das seinerseits für die LDL-Synthese unerlässlich ist. Die derzeitige Forschung richtet sich vor allem auf das Medikament Mimopersen, welches am weitesten entwickelt ist. Studien mit Mimopersen haben eine Dosis-abhängige Senkung von LDL-C um 21–52% (18) gezeigt. Allerdings bildete sich bei 72% der Patienten ein Erythem an der Injektionsstelle und bei 14% wurde eine Erhöhung der Alaninaminotransferase beobachtet.

## Weitere Möglichkeiten zur Senkung von LDL-C

1) Inhibition des microsomalen Transferproteins (MTP): Ziel des Einsatzes von MTP-Hemmern ist die Senkung der Produktion von Lipoproteinen in Darm und Leber. Trotz der Senkung von LDL-C um die Hälfte stehen deutliche Leberwerterhöhungen und Leberverfettung einer Anwendung bislang im Weg. Zur Verhinderung dieser Lebereffekte sind nicht absorbierbare, Enterozyt-sensitive Inhibitoren der MTP entwickelt worden, die derzeit weiter untersucht werden. 2) Squalen-Synthase-Hemmer hemmen wie Statine die Cholesterinsynthese, nur an einer späteren Stelle der Kaskade, nämlich beim Übergang von Farnesyl zu Squalen. Der Squalen-Synthase-Hemmer wurde wegen Leberunverträglichkeit zurückgezogen. 3) Thyromimetika: Es ist seit langem bekannt, dass Schilddrüsenhormone die Expression von LDL-R-Genen erhöhen und damit die Clearance von LDL und die Senkung der Plasmawerte von LDL-C fördern. Schilddrüsenhormone, vor allem T3 wurden daher als cholesterinsenkende Medikamente getestet aber wegen der Nebenwirkungen auf Herz und Knochen wurde diese Therapie aufgegeben. Kürzlich wurden die unterschiedlichen molekularen Mechanismen aufgeklärt. T3 übt seine Wirkung über verschiedene Isoformen des Schilddrüsenrezeptors (TR) aus. TR $\alpha$  findet sich in Herz und Hirn, TR $\beta$  in der Leber. Es scheint somit, dass die schädlichen Wirkungen vor allem durch TR $\alpha$  begünstigt werden. In der Folge wurden Schilddrüsenhormon-Mimetika entwickelt, die selektiv auf den TR $\beta$ -Rezeptor wirken. Dazu gehören Eprotirom, Sobetirom und MB07811. Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte, welche Auswirkungen das Hinzufügen von Eprotirom zu Standard-Statintherapie hat. In dieser 12 Wochen dauernden Studie wurden 184 Patienten mit Eprotirom oder Placebo zusätzlich zu einer Statintherapie in 3 verschiedenen Dosierungen (25, 50 und 100  $\mu$ g/d) randomisiert behandelt (19). Dabei wurden LDL-C Senkungen von 7%, 22%, 28% und 32% erzielt. Eprotirom zeigte keine ungünstigen Wirkungen auf Herz (Arrhythmien) oder Knochen (Serummarker für Knochen turnover). Sobetirom und MB07811 sind beim Menschen noch nicht untersucht worden.

## Literatur

1. Yusuf S et al Global burden of cardiovascular diseases. Part I. General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization *Circulation* 2001;104:2746-53
2. Ginsberg HN et al Accord Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74. Epub 2010 Mar 14
3. Baigent C et al <the effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (SHARP): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192
4. Baigent C et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81. Epub 2010 Nov 8.
5. Tonelli M et al Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:E1189-E1202
6. Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:460-6.
7. Chapman MJ. Pitavastatin: novel effects on lipid parameters. *Atheroscler Suppl*. 2011;12:277-84
8. Tibolla G et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9): from structure function relation to therapeutic inhibition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:835-4375
9. Lambert G et al. Molecular basis of PCSK-9 function. *Atherosclerosis* 2009;203:1-7
10. Ouquerram K et al Apolipoprotein B100 metabolism in autosomal-dominant hypercholesterolemia related to mutations in PCSK9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1448-53. Epub 2004 May 27.
11. Cohen JC et al Sequence variations in PCSK-9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:264-72
12. Crunkhorn S. Trial watch: PCSK9 antibody reduces LDL cholesterol *Nat Rev Drug Discov* 2011;11:11
13. Swergold G et al. Lipid and lipoprotein effects of REGN727/SAR236553, a fully human proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibody administered intravenously to healthy volunteers. *Circulation* 2010; suppl 21:A23251 (abstract)
14. Amgen.TIMI-57. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, dose-ranging study to evaluate tolerability and efficacy of AMG 145 on low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in combination with HMG CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic subjects. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01380730>
15. Frank\_Kamenetsky M et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008;105:11915-20
16. Dias C et al Randomized double-blind, placebo-controlled, ascending single dose study to evaluate the safety, tolerability and pharmacodynamics of AMG 145. *Circulation* 2011; 124: Suppl 21: A10701 (abstract)
17. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidemia. *Curr Pharm Des* 2011;17:950-60
18. Akdim F et al Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy. *Am J Coll Cardiol*. 2010;55:1611-8
19. Samaha FF et al. Use of thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010;362:906-911