© Wavebreakmedia / Getty Images / Stock

Forscher testen eine Impfung gegen Artherosklerose am Menschen.

Neuer Wirkansatz: PCSK9-Synthese abschalten

Die auf PCSK9 fokussierte Lipidforschung hat mittlerweile ein neues Konzept entwickelt: die PCSK9-Synthese-Hemmung durch RNA-Interferenz. Bei diesem Wirkansatz, mit dem das Gen für PCSK9 ausgeschaltet werden soll, würde sich eine Hemmung von PCSK9 mit Hemmern wie Evolocumab oder Alirocumab erübrigen, da das Enzym gar nicht erst produziert wird.

Der Mechanismus der small interfering RNA (siRNA) ALN-PCSSc basiert auf RNA-Interferenz: Durch ALN-PCSSc (Inclisiran) wird die mRNA für PCSK9 an der Translation zur Proteinsynthese gehindert, die PCSK9-Synthese wird also quasi abgeschaltet.

Jüngst vorgestellte Ergebnisse einer Phase-II-Studie (ORION-1) bei 497 Patienten sprechen dafür, dass der neue Therapieansatz funktioniert. So führte

die Behandlung mit Inclisiran zu einer anhaltenden Reduktion der PCSK9-Konzentrationen, die dosisabhängig mit einer dauerhaften Senkung der LDL-Spiegel um bis zu 57% einherging. Experten sehen das Potenzial von Inclisiran, mit nur zwei oder drei Injektionen pro Jahr eine dauerhafte Reduktion des LDL-C zu erzielen, durch die Ergebnisse bestätigt. Ob daraus eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen resultiert, muss noch bewiesen werden.

Neue Studiendaten zur Inclisiran-Therapie werden beim europäischen Kardiologenkongress (ESC-Kongress) Ende August in Barcelona erwartet. Dort wird mit REVEAL auch eine Mega-Studie zur Lipidtherapie vorgestellt, die aktuell für eine große Überraschung gesorgt hat. In der Studie ist der CETP-Hemmer Anacetrapib bei rund 30.000 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko mit Placebo verglichen worden.

Renaissance der CETP-Hemmung?

CETP-Hemmer... da war doch was? Genau! Mit dem Wirkprinzip der CETP-Hemmung verbanden sich anfänglich hohe Erwartungen. Das Protein CETP (Cholesterinester-Transferprotein) ist an zentraler Stelle an der Regulierung des Lipid- und Cholesterinmetabolismus mitbeteiligt. Die Hoffnung war, durch CETP-Hemmung vor allem die Bildung des vermeintlich „guten“ HDL-Cholesterins als Schutzfaktor gegen Herzinfarkt und Schlaganfall ankurbeln zu können.

Was folgte, war eine Serie von Enttäuschungen. Nach drei fehlgeschlagenen

klinischen Endpunktstudien mit drei Substanzen (Torcetrapib, Dalcetrapib, Evacetrapib) hatten viele die CETP-Hemmung als tauglichen Ansatz in der Lipidtherapie bereits abgeschrieben.

Doch nun die Überraschung: Ende Juni ließ der Studiensponsor verlauten, dass die REVEAL-Studie mit Blick auf den primären Endpunkt ihr Ziel erreicht hat. Das bedeutet, dass Anacetrapib als letzter klinisch erforschter CETP-Hemmer die Rate für kombinierte Koronarerkrankungen (koronar verursachter Tod, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisation) im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. Mehr wurde zunächst nicht verraten. Was dieser Erfolg mit Blick auf die Praxis wert ist, muss sich erst noch zeigen.

Impfung gegen Atherosklerose

Wird es eines Tages sogar möglich sein, sich gegen Atherosklerose impfen zu lassen? Nach experimentellen Befunden von Wissenschaftlern aus Österreich und den Niederlanden scheint diese Vorstellung gar nicht mehr so abwegig zu sein. Sie haben es nämlich geschafft, mit einer gegen PCSK9 gerichteten Vakzinierung eine wirksame Immunantwort im Mausmodell zu erzeugen.

Als Folge der Impfung gingen die Plasmalipid-Spiegel der Mäuse drastisch zurück, Entzündungsprozesse und die atherosklerotische Plaquebildung nahmen ab. Der als AT04A bezeichnete Impfstoff wird bereits in einer ersten klinischen Phase-I-Studie getestet.

Peter Overbeck

Bioresorbierbare Stents

Scaffolds: Ein Konzept mit Tücken

Das Konzept der bioresorbierbaren Koronarstents oder Scaffolds bleibt ein (noch) unerfülltes Vorteilsversprechen.

Die Idee der bioresorbierbaren Koronarstents oder Scaffolds fand zunächst großen Anklang. Die Vorstellung, dass Koronargefäße nach Selbstauflösung der implantierten Scaffolds quasi wieder in einen nativen Zustand zurückversetzt würden, überzeugte intuitiv.

Doch mittlerweile ist die Begeisterung über die neue Option abgekühlt. Für Be-

unruhigung sorgte vor allem die Beobachtung einer erhöhten Inzidenz von Scaffold/Stent-Thrombosen, die auch noch sehr spät nach der Implantation auftraten und mit einer Zunahme von Herzinfarkten verbunden waren.

Aufgeben will man das Konzept deshalb aber nicht. Derzeit wird nach Möglichkeiten gesucht, die gegenwärtigen

Probleme, die viele Experten als überwindbare „Kinderkrankheiten“ einer innovativen Stent-Technik ansehen, aus der Welt zu schaffen.

Dabei wird auch auf die Entwicklung technisch verbesserter Scaffolds gesetzt. In einer Sitzung beim Kongress EuroPCR im Mai 2017 in Paris sind nicht weniger als sieben neue bioresorbierbare Stents der zweiten Generation vorgestellt worden.

Peter Overbeck