Starke LDL-Senkung mit nur einer Injektion?

Ein neuer Therapieansatz – die PCSK9-Synthese-Hemmung durch RNA-Interferenz – macht es möglich, mit nur einer Injektion eine über Monate anhaltende Reduktion der PCSK9-Konzentration zu erreichen, mit der Folge, dass auch der LDL-Cholesterinspiegel dauerhaft gesenkt wird.

In vielen Ländern sind inzwischen die monoklonalen Antikörper Alirocumab und Evolocumab verfügbar, die eine sehr starke Senkung des LDL-Cholesterins bewirken. Für diese auf Hemmung von PCSK9 (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) basierende Therapie sind 12 bis maximal 24 subkutane Injektionen pro Jahr erforderlich.

Abschaltung der PCSK9-Gene

In der auf PCSK9 fokussierten Lipidforschung hat man nun schon ein neues Konzept entwickelt: Einen genetischen Ansatz, der das Gen für PCSK9 ausschalten soll. Damit würde sich eine PCSK9-Hemmung erübrigen, da das Enzym gar nicht erst produziert wird.

Der Mechanismus der „small interfering RNA“ (siRNA) ALN-PCSSc, die für ihre Leberspezifität an N-Acetylgalactosamin gekoppelt ist, basiert auf RNA-Interferenz (RNAi): Durch ALN-PCSSc (Inclisiran) wird die mRNA für PCSK9 an der Translation zur Proteinsynthese gehindert, die PCSK9-Synthese wird also quasi abgeschaltet.

Erste Ergebnisse einer kleinen Phase-I-Studie an 69 gesunden Probanden zur Sicherheit und Wirksamkeit des neuen Ansatzes wurden im letzten Jahr beim AHA-Kongress in Orlando vorgestellt. Außer Placebo erhielten sie verschiedene Einzeldosierungen (single ascending dose, SAD) oder Multidosierungen (multi dose, MD) der neuen Interferenz-RNA per subkutaner Injektion.

Nach 180 Tagen kam es zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen. In der SAD-Gruppe wurde eine maximale Senkung der PCSK9-Konzentration um 88,7 % erreicht, im Mittel waren es 82,3 %, in der MD-Gruppe waren es sogar 94,4 % maximale und 88,5 % mittlere Reduktion im Vergleich zu den Ausgangswerten. Dies korrespondierte mit LDL-C-Reduktionen um im Mittel 59,3 und 64,4 % (SAD/MD). Die Reduktionen waren unabhängig von der Basis-Statintherapie.

Die LDL-Senkung hielt nach initialer Gabe von Inclisiran, egal ob einmalig oder mehrfach, bis zum Studienende nach sechs Monaten an. Zudem wurden auch die Spiegel anderer Lipidparameter

(Lp(a), Gesamtcholesterin, ApoB und Non-HDL, nicht jedoch HDL) gesenkt.

Mit nur 51 aktiv behandelten Probanden (abzüglich der Zahl in der Placebo-Gruppe) war die Studie sehr klein. Daher wird die neue Therapie in einer größeren Phase-II-Studie (ORION-1) untersucht. Ergebnisse einer Zwischenanalyse, die der Dosisfindung für eine Phase-III-Studie dient, hat Dr. Kausik Ray nun beim AHA-Kongress vorgestellt.

Wirkung hält sechs Monate an

Die Analyse basiert auf Daten von 497 Patienten mit einem Follow-up über 90 Tage, darunter 189 Patienten mit einem Follow-up von schon 180 Tagen. Die Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und erhöhtem LDL-C wurden entweder der Placebo-Gruppe oder einer von vier Inclisiran-Dosisgruppen (100, 200, 300, 500 mg) zugeteilt.

Auch in dieser Studie erwies sich die Therapie innerhalb der 90 Tage als sicher, die Rate unerwünschter Effekte entsprach der in der Placebo-Gruppe. Inclisiran führte zu einer anhaltenden signifikanten Reduktion der PCSK9-Konzentrationen, die von einer dauerhaften Senkung der LDL-Spiegel begleitet war.

LDL um mehr als 50 % gesenkt

Die LDL-Senkung blieb auch während der sechs Monate bestehen. In dieser Zeit wurde mit nur einer initialen Injektion von 300 mg Inclisiran eine LDL-Senkung um im Mittel 51 % erzielt, berichtete Ray. Wurde nach 90 Tagen eine zweite Injektion verabreicht, war die Reduktion mit 57 % etwas stärker.

Ray sieht das Potenzial von Inclisiran, mit nur zwei oder drei Injektionen pro Jahr eine dauerhafte Reduktion des LDL-C zu erzielen, dadurch bestätigt. Das könnte eine gute Basis für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse sein, was – wie auch im Fall der PCSK9-Hemmer – noch zu beweisen ist. ob

Quelle: Ray K.: ORION-1 – Inhibition of PCSK9 Synthesis Via RNA Interference: 90 Day Data From Orion-1-a Multi-centre Phase-2 Randomized Controlled Trial, in der Sitzung „Late-Breaking Clinical Trials 03 – Insights from New Therapeutic Trials for Lipids“, AHA-Kongress, 12.–16.11.2016 in New Orleans
Fitzgerald K et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. N Engl J Med. 2016 Nov 13; doi: 10.1056/NEJMoa1609243

New Orleans ohne Jazz ist wie eine KHK-Prävention ohne LDL-Senkung.