

Lp(a)-Senkung um 94% für fast ein Jahr

Mit einer siRNA-Einmaldosis -- Autor: Dr. Dirk Einecke

Nachdem bisher gegen den Risikofaktor Lipoprotein(a) kein Kraut gewachsen war, sind jetzt mehrere potente Lp(a)-Senker am Start. Die „small interfering RNA“ (siRNA) Lepodisiran reduziert den Lp(a) um gut 90%, wobei eine halbjährliche oder jährliche Gabe ausreichen könnte.

Der Lp(a)-Wert ist ein genetisch determinierter Atherosklerose-Risikofaktor. Da orale Lipidsenker keinen und PCSK9-Inhibitoren nur einen moderaten Einfluss auf Lp(a) haben, lautet die Konsequenz bei erhöhtem Wert bisher, andere Risikofaktoren energischer zu bekämpfen, z. B. indem ggf. eine LDL-C-senkende Therapie früher begonnen oder intensiviert wird.

Einmalige Lp(a)-Messung empfohlen

Da sich der Risikofaktor im Laufe des Lebens nicht verändert, reicht eine einmalige Bestimmung aus. Dies empfehlen Leitlinien in Europa, USA und Kanada. Die siRNA Lepodisiran unterbindet in der Leber die Transkription des Gens einer Lp(a)-Komponente, nämlich von Apolipoprotein A.

Beim Jahreskongress der American Heart Association (AHA) wurden die ersten kli-

nischen Daten einer Phase-I-Studie bei 48 Patienten und Patientinnen mit erhöhten Lp(a)-Werten (Medianwert: 113 nmol/l) vorgestellt. Das mittlere Alter betrug 47 Jahre, der mediane LDL-C-Wert 132 mg/dl. Kardiovaskuläre Erkrankungen lagen keine vor. Die Teilnehmenden erhielten eine einmalige Injektion s.c. von Placebo oder Lepodisiran in Dosierungen von 4, 12, 32, 96, 304 oder 608 mg.

Bemerkenswert lange Wirksamkeit und offenbar hohe Sicherheit

Wie Studienautor Prof. Steven Nissen von der Cleveland Clinic berichtete, zeigten sich in den ersten 48 Wochen nach der Injektion maximale Lp(a)-Senkungen von 5% (Placebo), 41% (4 mg), 59% (12 mg), 76% (32 mg) sowie 90%, 96% und 97% bei 96, 304 und 608 mg. Bei den höheren Dosierungen hielten die Effekte länger an – bei der 608-mg-Dosis wurde Lp(a) über 337 Tage um über 94% gesenkt. Die Verträglichkeit war gut. Am häufigsten wurden Kopfschmerzen und Schnupfen berichtet, einige Teilnehmer zeigten Reaktionen an der Injektionsstelle. Ein Patient stürzte 141 Tage nach der Injektion vom Fahrrad und verletzte sich dabei.



Atherosklerose der Herzkranzgefäße im 3D-Angiogramm.

Die Behandlung ist bemerkenswert effektiv und die Sicherheit sieht gut aus, kommentierte Dr. Karol Watson, UCLA Health in Los Angeles. Noch ist natürlich nicht bekannt, ob die Behandlung klinische Komplikationen verhindert. Eine Phase-III-Studie ist schon gestartet.

Neben Lepodisiran von Eli Lilly werden mit Olpasiran von Amgen und Zerlasiran von Silence Therapeutics zwei weitere siRNA mit dem gleichen Wirkansatz entwickelt. Auch das Antisense-Oligonukleotid Pelacarsen von Novartis hemmt die Apolipoprotein-A-Produktion und somit diejenige von Lp(a). Die klinischen Entwicklungen von Pelacarsen und Olpasiran sind am weitesten fortgeschritten, die Substanzen werden derzeit in den Phase-III-Studien Lp(a) HORIZON und OCEAN(a) an großen Patientenkollektiven untersucht. ■

Quelle: American Heart Association, Scientific Sessions, Philadelphia, 11.–13. November 2023

Statine bei Prostatakrebs senken Sterberisiko

Retrospektivstudie -- Reduziert eine Statinbehandlung die Mortalität von Patienten mit Prostatakarzinomen und Androgen-deprivationstherapie (ADT)? Eine retrospektive Kohortenstudie spricht dafür.

In die Untersuchung flossen die Daten von 4.920 Männern (Durchschnittsalter: 76 Jahre) ein, die sich in Hongkonger Kliniken einer ADT unterzogen hatten. 2.578 von ihnen nahmen gleichzeitig mindestens 180 Tage lang Statine ein. Über median 4,2 Jahre wurde bei diesen ein signifi-

kant um 44% niedrigeres krebsbedingtes Sterberisiko als bei den Patienten ohne Statintherapie beobachtet. Auch ihre Gesamtmortalität war signifikant um 43% reduziert. Das war unabhängig davon, ob es sich bei der ADT um eine bilaterale Orchiektomie, um GnRH-Agonisten oder -Antagonisten handelte. Die Assoziationen waren bei weniger fortgeschrittenem Prostatakrebs stärker ausgeprägt.

Statine scheinen laut Autoren das Krebswachstum zu hemmen, indem sie die für

das Fortschreiten der Erkrankung entscheidende Androgenrezeptor-Signalübertragung einschränken. Zudem stören ihre cholesterinsenkenden Eigenschaften Prozesse von Cholesterin enthaltenden Bereichen in der Zellmembran, die Signalwege von Membranrezeptoren wie Androgenrezeptoren erleichtern. So könnten Statine das Überleben und die Proliferation der Krebszellen behindern. ■

Quelle: Lee YHA et al. Cancer Medicine 2023; <https://doi.org/10.1002/cam4.6826>