



Aggressive Lipidsenkung als Standard?

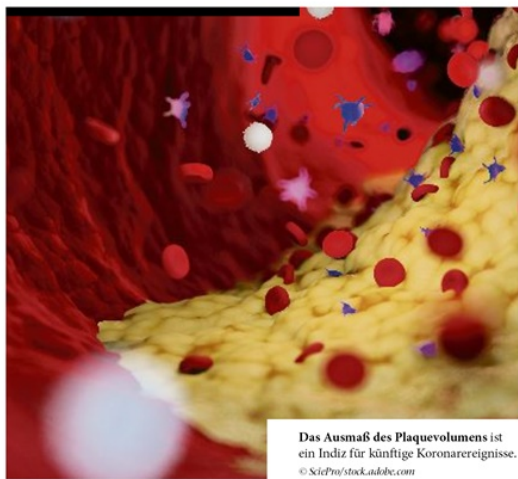
Nach Herzinfarkt– Die ESC-Leitlinien sehen eine aggressive LDL-Senkung nach Infarkt unter Einsatz von PCSK9-Hemmern bisher nur als Option für ausgewählte Patientinnen und Patienten vor. Das könnte sich eventuell ändern. Eine aktuelle Studie liefert jedenfalls eine mechanistische Rationale für eine entsprechende Strategie.

Quelle: American College of Cardiology 2022 Scientific Session, 2. April in Washington

VON PHILIPP GRÄTZEL UND VERONIKA SCHLIMPERT

Patienten nach Myokardinfarkt könnten von einer noch intensiveren Lipidsenkung unter Einsatz von PCSK9-Hemmern profitieren. Die randomisierte PACMAN-AMI-Studie liefert jedenfalls die „mechanistische Rationale für die frühe Initiierung einer sehr intensiven LDL-C-Senkung im Setting eines akuten Myokardinfarktes“, wie Studienautor Prof. Lorenz Räber beim ACC-Kongress, wo er die Daten vorstellte, ausführte. „Im Vergleich zu Placebo resultierte eine im Setting eines akuten Myokardinfarktes initiierte Therapie mit Alirocumab on top zu einer stärkeren Reduktion des Plaquevolumens, einer größeren Reduktion der Lipidlast und einer größeren Zunahme der Dicke der fibrösen Kappe 52 Wochen nach Therapiebeginn“, fasste der Kardiologe von der Universität Bern die Ergebnisse zusammen.

Im Rahmen der randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie PACMAN-AMI wurden 300 Patientinnen



Das Ausmaß des Plaquevolumens ist ein Indiz für künftige Koronareignisse. © SciPro/stock.adobe.com

und Patienten, die einen Myokardinfarkt durchlitten hatten, randomisiert: Die eine Hälfte erhielt innerhalb von 24 Stunden nach der PCI zusätzlich zu einer Statintherapie (Rosuvastatin 20 mg) den PCSK9-Inhibitor Alirocumab 50 mg subkutan alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 52 Wochen, die andere Hälfte wurde währenddessen allein mit einem Statin plus Placebo behandelt. Erwartungsgemäß unterschied sich nach einem Jahr Behandlung das LDL-Cholesterin deutlich zwischen beiden Gruppen: In der Rosuvastatin/Placebo-Gruppe sank der LDL-Wert von im Mittel 152,8 mg/dl auf 74,4 mg/dl, in der Alirocumab-Gruppe lag er nach dieser Zeit nur noch bei 23,6 mg/dl.

Die stärkere Cholesterinsenkung spiegelt sich in klaren Vorteilen für die Alirocumab-Gruppe in allen drei Bildgebungsendpunkten wider: Das mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) gemessene mittlere Plaquevolumen – der primäre Endpunkt – nahm unter Alirocumab um 2,13 % ab, gegenüber 0,92 % in der Placebogruppe (p < 0,001).

Das Gesamtvolumen sank um 26,12 vs. 14,97 mm³ (p < 0,001). Der Lipidgehalt in der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), gemessen am Lipid Core Burden Index, nahm signifikant stärker ab, und die Dicke der fibrösen Kappe in der optischen Kohärenztomografie (OCT) ging unter Alirocumab stärker zurück. Das war alles statistisch signifikant. Keine signifikanten Unterschiede gab es bei klinischen Endpunkten, wobei die Ereigniszahlen während des recht kurzen Zeitraumes gering waren. Die klinischen Effekte einer frühen aggressiven Lipidsenkung müssten in weiteren Studien untersucht werden, heißt es dazu in der zeitgleich veröffentlichten Publikation im JAMA ■

Literatur: Räber L et al. JAMA. 2022; <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>

FAZIT

- Das Plaquevolumen bei Postinfarktpatienten nahm unter einer PCSK9-Hemmer-Therapie deutlich stärker ab als unter einer alleinigen Statintherapie.

VON PROF. FLORIAN VON KNOBELSDORFF

Statintherapie besser ausschöpfen

Kommentar--

Nachdem im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (ACS) in der Regel die Culprit Lesion mittels Stent stabilisiert wird, kommt der Behandlung der übrigen Gefäßabschnitte durch eine rasche und aggressive Cholesterinsenkung eine entscheidende Rolle zur Vermeidung künftiger kardiovaskulärer Ereignisse zu. Patienten mit ACS fallen direkt in die „very high risk“-Gruppe der kardiovaskulären Risikoinschätzung. Zur Sekundärprävention wird eine LDL-Cholesterin-Reduktion um > 50 % des Ausgangswertes und ein LDL-C-Ziel < 55 mg/dl primär mit einem Statin, ggf. mit Ezetimib, empfohlen (IA). Wird das LDL-C-Ziel nicht erreicht, wird zusätzlich ein PCSK9-Hemmer empfohlen (IA). Gemäß NSTEMI-Leitlinie sollte diese Therapiealkation bereits nach wenigen Wochen erfolgen (IB).

Die PACMAN-AMI-Studie bestätigt mittelmäßig aufwendiger intrakoronärer Bildgebung (IVUS, Nahinfrarotspektroskopie, OCT), dass es unter intensiver Cholesterinsenkung ein Jahr nach einem ACS zu einer Plaquestabilisierung in den Nicht-Infarkt-Koronarabschnitten kommt. Dabei sind die bildmorphologischen Kriterien einer Plaquestabilisierung stärker ausgeprägt, wenn von Anfang an neben einem Statin auch ein PCSK9-Hemmer (Alirocumab) verabreicht wird. PACMAN-AMI bestätigt damit

die Ergebnisse der im Design ähnlichen HUYGENS-Studie (Evolocumab). Beide Studien tragen somit zur Erklärung der niedrigeren kardiovaskulären Ereignisraten, die mittels PCSK9-Hemmern im Vergleich zur bloßen Statintherapie erreicht wurden, bei (ODYSSEY, FOURIER).

Patienten mit ACS würden sich von einem PCSK9-Hemmer profitieren, vor allem weil damit der Großteil der Patienten weit im LDL-Zielbereich ankommen würde. Doch die Kosten sind hoch, und Langzeitdaten zur Verträglichkeit liegen noch nicht vor, sodass es derzeit keine generelle Empfehlung für PCSK9-Hemmer nach ACS gibt.

Zunächst muss die Statintherapie besser ausgeschöpft werden. PACMAN-AMI unterstreicht, dass auch Statine allein die Plaquemorphologie günstig beeinflussen, obwohl das LDL-C in der Nur-Statin-Gruppe 1 Jahr nach ACS im Mittel noch bei 74 mg/dl lag. Das LDL-C sollte nach ACS so schnell wie möglich im Zielbereich sein: Beginn direkt mit hoher Dosis eines potenten Statins, Planung einer LDL-Kontrolle nach wenigen Wochen, ggf. Dosissteigerung und Ergänzung von Ezetimib, und wenn nach ca. 6 Wochen das LDL > 55 mg/dl, dann PCSK9-Hemmer-Indikation prüfen. Für die Entscheidung, ob und wie früh nach ACS ein PCSK9-Hemmer



Prof. Dr. Florian von Knobelsdorff – niedergelassener Kardiologe aus München © Knobelsdorff

eingesetzt wird, gibt es keine offiziellen Kriterien. Doch können Faktoren wie junges Alter, Lp(a)-Erhöhung, wiederholtes ACS und ausgedehnte Koronarveränderungen in der Koronarangiografie für PCSK9-Hemmer sprechen. Zudem können Informationen aus der intrakoronären Bildgebung (s. PACMAN-AMI) berücksichtigt werden – doch dürften diese Messungen nicht regelmäßig bei ACS vorliegen. Großes Potenzial für die Patientenselektion kommt der CT-Angiografie der Koronarien zu. Damit lassen sich Plaqueausmaß und koronare „high-risk“-Plaques nicht invasiv identifizieren. Die CT könnte so bei ausgewählten Patienten die Entscheidung für einen PCSK9-Hemmer beeinflussen.

Entscheidend für die konsequente LDL-Einstellung und die optimale Therapieauswahl ist vor allem, dass ein Arzt die Zuständigkeit für diese wichtige Aufgabe nach einem ACS aktiv übernimmt. Gerade nach einem ACS kann es günstig sein, dass der Kardiologe/die Kardiologin die Therapie federführend steuert, ähnlich wie dies für die Pharmakotherapie nach Koronarintervention oder bei HFref etabliert ist ■

VON PROF. HARM WIENBERGEN

Argumente für bessere LDL-C-Einstellung

Kommentar--

In der PACMAN-AMI-Studie wurde mit bildgebenden Verfahren gezeigt, dass die zweifelhafte Gabe des PCSK9-Inhibitors Alirocumab über 12 Monate (zusätzlich zu Rosuvastatin 20 mg täglich) bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu einer Regression von Koronarplaques führt. In ähnlicher Weise wurde kürzlich in der HUYGENS-Studie beschrieben, dass eine Therapie mit dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen (ACS) in einer Zunahme der fibrösen Plaquekappe (als Zeichen der Plaquestabilität) resultiert. Dass PCSK9-Inhibitoren bei stabiler KHK zu einer Plaquerregression führen können, ist bereits 2016 im GLAGOV Trial publiziert worden; darüber hinaus haben randomisierte Studien bei stabilen kardiovaskulären Erkrankungen (FOURIER-Studie, ODYSSEY-OUTCOMES-Studie) ge-

zeigt, dass PCSK9-Inhibitoren unerwünschte klinische Ereignisse zu reduzieren können, wenn durch eine Statintherapie keine leitliniengerechten LDL-Cholesterin-Werte erreicht werden.

Nun wurden PCSK9-Inhibitoren in der Therapie des ACS untersucht – in der PACMAN-AMI-Studie begann die Studienmedikation schon < 24 Stunden nach der Akut-PCI. Die Daten zeigen, dass der Einsatz der Medikamente auch in dieser klinischen Situation sicher ist. Des Weiteren liefern die bildgebenden Verfahren wertvolle Einblicke in die Pathophysiologie der KHK. Aber auch für die Patientenaufklärung ist die Studie wertvoll. Wie oft hat der interventionelle Kardiologe bei der PCI eines akuten Myokardinfarktes schon folgende Frage gehört: „Kann ich eine Rückbildung der Plaques in meinen Herzkranzgefäßen erreichen?“ Die Daten der PACMAN-AMI- (und HUYGENS-)Studie können motivierend wirken, Risikofaktoren optimal einzustellen und mit einem niedrigen LDL-Cholesterin-Wert eine Plaquerregression zu bewirken.

Aber reichen diese Daten schon aus, um PCSK9-Inhibitoren in der Akuttherapie einzusetzen? Hierzu sind sicher noch größere Studien erforderlich, die bzgl. kardiovaskulärer Ereignisse gewertet sind und Kosten-Nutzen-Analysen dieser kosteninten-



Prof. Dr. Harm Wienbergen – Klinikum Links der Weser in Bremen © Wienbergen

siven Therapien zulassen. Zudem müssen Arzt und Patient in einem individuellen Gespräch festlegen, wie intensiv die präventivmedizinische Intervention sein soll. Die neuen ESC-Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention beschreiben dies als „stepwise approach“: Unter Berücksichtigung von Patientenalter, dem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Begleiterkrankungen wird gemeinsam und schrittweise die Intensität der Präventionsmaßnahmen besprochen.

Die PACMAN-AMI-Studie belegt die Bedeutung des LDL-Cholesterins in der Tertiärprävention nach ACS: In der Interventionsgruppe, in der eine Plaquerregression nachgewiesen werden konnte, lag das mittlere LDL-Cholesterin bei 23,6 mg/dl und war um 131 mg/dl im Vergleich zum Ausgangswert reduziert. Versorgungsdaten aus Deutschland und Europa zeigen allerdings, dass die Mehrzahl aller KHK-Patienten kein ausreichend kontrolliertes und leitliniengerecht eingestelltes LDL-C aufweist. Die neuen Studienendpunkte können Argumente dafür sein, häufigere Kontrollen und bessere Einstellungen des LDL-C nach ACS umzusetzen ■

„Die meisten KHK-Patienten weisen kein ausreichend kontrolliertes LDL-C auf.“