

Sehr geehrte, liebe Frau Kollegin, sehr geehrter, Lieber Herr Kollege,

die COVID-Pandemie hat RNA-basierte Therapien zum weltweiten Topthema Nr. 1 gemacht. Biontech, Curevac, Moderna (das die mRNA sogar im Namen trägt) – sehnsüchtig wartet die Welt darauf, möglichst bald einen Impfstoff dieser 3 Firmen zu bekommen, die alle messenger-RNA als Therapieprinzip nutzen. Ist das jetzt der Durchbruch für diese Technologie? Curevac, z. B. arbeitet schon seit über 20 Jahren daran, RNA therapeutisch zu nutzen, ohne bislang je ein Produkt zur Marktreife gebracht zu haben. Doch jetzt häufen sich die Erfolgsmeldungen. Mit Inclisiran hat nun auch ein Cholesterinsenker europaweit die Zulassung erhalten, der ebenfalls RNA-basiert funktioniert – und der nur noch 2x mal im Jahr (!) appliziert werden muss. Ist das nicht aufregend? Wir leben in spannenden Zeiten.

Herzliche kollegiale Grüße aus Ruit  
Ihr Christian Herdeg

## DAS SPANNENDE THEMA

### INCLISIRAN: CHOLESTERINSENKUNG IM HALBJAHRESTAKT?

Inclisiran, ein über RNA-Interferenz wirksamer Cholesterinsenker, der nur alle sechs Monate subkutan injiziert werden muss, hat im Dezember 2020 die EU-Zulassung zur Lipidtherapie erhalten.

Indiziert ist Inclisiran zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder mit gemischter Dyslipidämie und zwar als Zusatztherapie in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die trotz maximal verträglicher Dosis eines Statins ihren LDL-C-Zielwert nicht erreichen konnten, oder bei Patienten, die statinintolerant sind oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

Die Cholesterinsenkung durch Inclisiran beruht auf seiner Wirkung auf das Enzym PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin type 9). PCSK9 bindet an den Komplex aus LDL-Cholesterin und LDL-Rezeptor und bewirkt den Abbau dieser Rezeptoren in der Leber. Wird diese Wirkung von PCSK9 unterbunden, werden die LDL-Rezeptoren vermehrt recycelt und erneut an die Oberfläche der Hepatozyten befördert. Dadurch kann LDL-Cholesterin vermehrt gebunden und so der LDL-Plasmaspiegel gesenkt werden.

Inclisiran unterbindet als sogenannte small interfering RNA (siRNA) durch RNA-Interferenz (RNAi) die hepatische Synthese von PCSK9. Durch Inclisiran wird dabei die mRNA für PCSK9 an der Translation zur Synthese von PCSK9 gehindert, wodurch wiederum der Abbau von LDL-Rezeptoren gehemmt wird. Damit dies spezifisch in der Leber passiert, enthält Inclisiran als zweiten Bestandteil N-Acetylgalactosamin, der die siRNA gezielt in die Leberzellen lotsen soll. Anders als bei den bislang bekannten PCSK9-Hemmern Alirocumab und Evolocumab, die alle zwei bis vier Wochen subkutan injiziert werden müssen, genügen im Fall von Inclisiran zwei Injektionen pro Jahr.

Grundlage der Zulassung sind mehrere Phase-III-Studien aus dem ORION-Programm. An der ORION-9-Studie waren 482 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, an der ORION-10-Studie 1.561 Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen und an der ORION-11-Studie 1.617 Patienten mit atherosklerotischen Gefäßkrankungen oder erhöhtem kardiovaskulären Risiko beteiligt. Alle drei Studien dokumentieren übereinstimmend eine Reduktion des LDL-Cholesterinwerte um rund 50% durch Inclisiran.

## KOMMENTAR

Eine große Endpunktstudie fehlt noch. Ob die gezeigte LDL-C-Reduktion durch Inclisiran (Handelsname: Leqvio®) auch in eine klinisch relevante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen mündet, wird derzeit in der laufenden ORION-4-Studie bei rund 15.000 Patienten geprüft. Erste Ergebnisse werden für 2024 erwartet.

Für Jubel ist es also noch ein bisschen früh.

Aber schon alleine die Aussicht, mit 2 Spritzen pro Jahr das Cholesterin um 50% senken zu können, ist elektrisierend.



**Prof. Dr. med. Christian Herdeg**  
Chefarzt der Klinik für Innere Medizin,  
Herz- und Kreislaufkrankungen

**TELEFON** 0711 / 4488-11450  
**FAX** 0711 / 4488-11459  
**E-MAIL** c.herdeg@medius-kliniken.de

medius KLINIK OSTFILDERN-RUIT  
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS  
DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN  
Hedelfinger Straße 166  
73760 Ostfildern

