

Jahrgang 38

Nummer 7/2016

Alirocumab und Evolocumab (UP. Masche)	25
Zwei subkutan anwendbare monoklonale Antikörper, die mittels eines neuartigen Wirkprinzips die LDL-Cholesterinspiegel deutlich senken. Eine Wirkung auf klinisch relevante Endpunkte ist für diese teuren neuen Biologika bisher nicht nachgewiesen.	
Naloxegol (UP. Masche)	27
Ein neuer, mit Naloxon verwandter Opioidantagonist, der bei einer opioidinduzierten Obstipation eingesetzt werden kann. Die Substanz ist mässig wirksam und bis anhin nicht direkt mit herkömmlichen Laxantien verglichen worden.	

Synopsis

Alirocumab & Evolocumab

UP. Masche

Alirocumab (Praluent®) und Evolocumab (Repatha®) werden zur Behandlung der Hypercholesterinämie empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Alirocumab und Evolocumab sind zwei humane monoklonale Antikörper, die gegen die «Proteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ 9» (PCSK9) gerichtet sind. PCSK9 ist eine Serinprotease und koppelt sich an den LDL-Cholesterin-Rezeptor, der auf den Hepatozyten sitzt. Wenn mit PCSK9 verbunden, sind die Rezeptormoleküle nach der Endozytose in vermehrtem Mass dem Abbau durch Lysosomen ausgesetzt – mit der Folge, dass die Zahl der Rezeptormoleküle sinkt und der Spiegel des zirkulierenden LDL-Cholesterins (LDL-C) ansteigt. Familiäre Hypercholesterinämien scheinen zum Beispiel in einem kleinen Prozentsatz der Fälle durch eine verstärkte Aktivität des PCSK9-Gens verursacht zu sein.

Durch die *PCSK9-blockierende Wirkung* von Alirocumab und Evolocumab wird die Konzentration des LDL-C und anderer Lipide vermindert. Nach Gabe eines PCSK9-Hemmers wird der LDL-C-Spiegel dosisabhängig um bis zu 70% gesenkt, wobei der Fusspunkt nach 1 bis 2 Wochen und die Ausgangskonzentration wieder nach 2 bis 8 Wochen erreicht sind.¹⁻³

Pharmakokinetik

PCSK9-Hemmer werden *subkutan* verabreicht. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 85% bei Alirocumab und 72% bei Evolocumab. Die Plasmaspitzenkonzentration misst man nach 3 bis 7 Tagen. Der Abbau erfolgt über eine unspezifische Proteolyse im retikuloendothelialen System. Die Halbwertszeit liegt zwischen 2 und 3 Wochen.^{1,2}

Klinische Studien

Zu Alirocumab und Evolocumab liegen rund 20 kontrollierte Untersuchungen vor, wobei bei beiden Medikamenten das Gesamtkollektiv über 4000 Personen zählte.⁴ Die Studien befassten sich mit Leuten, die wegen einer familiären Hypercholesterinämie, einer Herz-Kreislauf-Erkrankung oder eines erhöhten kardiovaskulären Risikos als Kandidaten und Kandidatinnen für eine lipidsenkende Therapie zu betrachten waren; in der Regel handelte es sich um Personen, die bereits ein Statin und allenfalls weitere Lipidsenker erhielten (sofern im Folgenden nicht anders erwähnt, wurde diese Behandlung weitergeführt), deren LDL-C-Wert aber trotz dieser Behandlung nicht im Zielbereich von weniger als 2,6 mmol/l (Sekundärprävention) bzw. 1,8 mmol/l (Primärprävention) lag.

Alirocumab

Das Studienprogramm zu Alirocumab umfasste mehrere Doppelblinduntersuchungen, die unter der Kennung «Odyssey» liefen. Alirocumab wurde mehrheitlich alle 2 Wochen verabreicht, in einer Dosis von 75 oder 150 mg (die Dosis von 150 mg wurde eingesetzt, sofern der LDL-C-Zielwert mit 75 mg nach 12 Wochen nicht erreicht war). Als primärer Endpunkt galt die *prozentuale Senkung der LDL-C-Konzentration* nach 24 Wochen.

Um *Placebovergleiche* handelte es sich bei der Studie ODYSSEY COMBO I (n=311; Dauer 1 Jahr)⁵ und den beiden gemeinsam publizierten Studien ODYSSEY FH I (n=485; 1½ Jahre) und ODYSSEY FH II (n=247; 1½ Jahre).⁶ Sie zeigten, dass Alirocumab die LDL-C-Konzentration signifikant, das heisst auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes senkt.

In den anderen Studien wurde Alirocumab vor allem mit *Ezetimib* (Ezetrol®, 10 mg/Tag), zum Teil auch mit einem *Statin* verglichen. In der ODYSSEY-MONO-Studie (n=103; 24 Wochen) konzentrierte man sich auf Personen, deren 10-Jahresrisiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis sich in einem relativ niedrigen Bereich von 1% und 5% bewegte. Mit Alirocumab wurde die LDL-C-Konzentration um 47% reduziert, mit Ezetimib um 16%.⁷