

Und anderswo ...?

Antoine de Torrenté

Ein Antikörper gegen Hyperlipidämie?

Fragestellung

Die für die Metabolisierung von LDL-Cholesterin (LDLC) zuständigen hepatischen Rezeptoren werden von einer in der Leber gebildeten Proproteinase (PCSK9) reguliert. Durch die Bindung von PCSK9 an die LDLC-Rezeptoren wird deren Abbau verstärkt, was einen höheren LDLC-Spiegel zur Folge hat, da es weniger metabolisiert wird. Evolocumab (E) ist ein Anti-PCSK9-Antikörper. Logischerweise müsste er also die PCSK9-Aktivität verringern, die Zahl der LDLC-Rezeptoren erhöhen und so zu einer Senkung des LDLC-Spiegels beitragen. Ist dem tatsächlich so?

Methode

In der Studie wurde die Wirkung von E gegenüber Placebo (P) bei Patienten mit Hyperlipidämie verglichen. Sie wurde in 88 Zentren in 9 Ländern durchgeführt. Die eingeschlossenen Patienten waren 18–85 Jahre alt, wiesen einen LDLC-Wert von $>1,94$ mmol/l und einen Triglyzeridwert (TG-Wert) von $<4,25$ mmol/l auf. Während einer 4–12-wöchigen Beobachtungsphase erhielten die Pat. Anweisungen für gesunde Lebensweise und wurden, abhängig von ihrem kardiovaskulären Risiko und LDLC-Wert, auf 4 Gruppen randomisiert: Gr. I: nur Ernährungsumstellung; Gr. II: Ernährungsumstellung + 10 mg Atorvastatin; Gr. III: Ernährungsumstellung + 80 mg Atorvastatin; Gr. IV: Ernährungsumstellung + 80 mg Atorvastatin + 10 mg Ezetimib. Anschliessend wurden die Pat. der 4 Gruppen im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder alle 4 Wo subkutan 420 mg E oder P. Die Studie dauerte 52 Wo. Primärer Endpunkt war die Reduktionsrate des LDLC von Studienbeginn bis -ende in %. Der primäre Endpunkt wurde für alle Pat. insgesamt sowie jede der 4 Gruppen einzeln berechnet.

Resultate

Die 4 Gruppen zählten 112, 385, 219 bzw. 189 Patienten. Die Reduktionsrate des LDLC betrug, bezogen auf alle Patienten, 57%

($p < 0,001$). In den 4 Einzelgruppen lag sie bei 55,9, 61,6, 56,8 bzw. 48,5% ($p < 0,001$). Bei 82% der Patienten unter E war das LDLC auf unter 1,8 mmol/l gesunken. Ferner wurde unter E eine signifikante Senkung des TG-Werts erzielt. Die Nebenwirkungen waren harmlos und hauptsächlich Nasopharyngitiden.

Probleme

Die Injektionsmenge von E ist relativ hoch (6 ml), kann jedoch auf 2×3 ml aufgeteilt werden. Die Studie ist zu kurz und hat zu wenige Patienten, um die Auswirkung von E auf kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. Amgen hat die Studie finanziert und war an der Erstellung der Endfassung des Artikels beteiligt.

Kommentar

Durch die Einnahme von Statinen wird der PCSK9-Spiegel erhöht, wodurch sich die LDLC-Reduktion verringern kann. Da E den PCSK9-Spiegel hemmt, erfolgt eine ziemlich beeindruckende zusätzliche LDLC-Reduktion. Es ist unbekannt, ob diese zu einer Abnahme der kardiovaskulären Ereignisse führt («harder» Endpunkt). Personen mit genetisch bedingtem PCSK9-Mangel weisen jedoch bekanntermassen extrem niedrige LDLC-Spiegel auf und leiden nicht an kardiovaskulären Erkrankungen. Eine weitere Methode, um den PCSK9-Spiegel zu senken: Die direkte Hemmung der PCSK9-Synthese durch RNA-Interferenz mittels Injektion von microRNA. Diese wurde vor kurzem im Swiss Med Forum zusammengefasst. Wir verfügen also heute über ein reichhaltiges Waffenarsenal zur Senkung des LDLC. Es ist noch unbekannt, welche Patienten zukünftig mit welcher Methode behandelt werden: Wahrscheinlich sind die neuen Medis für Personen mit Statinunverträglichkeit, hohem LDLC-Spiegel und hohem kardiovaskulärem Risiko von Nutzen, wenn sie von den Arzneimittelbehörden zugelassen werden. Spannend!

Blom DJ, et al. N Engl J Med. 2014;370:1809–19.

Mehrfache Gehirnerschütterungen: Schäden am Hippocampus!

Die mit Helmen und dicker Schutzausrüstung bekleideten American-football-Spieler erleiden häufig mehrfache Gehirnerschütterungen. Eine MRT-Untersuchung an Football-Spielern, die mehrfache Schädeltraumata erlitten hatten, hat eine signifikante Verringerung des Hippocampus-Volumens ergeben. Da man weiss, dass der Hippocampus für emotionale und kognitive Prozesse unabdingbar ist, sind Bedenken angesichts des Schicksals dieser modernen «Krieger», die oftmals in sehr jungen Jahren in amerikanischen Schulen rekrutiert werden, mehr als berechtigt ...

Singh R, et al. JAMA. 2014;311:1883–8.

Hitzewallungen: Venlafaxin (Effexor®) oder Östrogene?

~340 Frauen mit unangenehmen Menopausesympomen (Hitzewallungen, Nachtschweiss) wurden randomisiert und erhielten täglich 0,5 mg Estradiol, 75 mg Venlafaxin oder ein Placebo. Bei ~50% der Frauen, die mit einem Wirkstoff behandelt wurden, trat eine Linderung der Symptome ein, gegenüber 29% unter Placebo. Unter Estradiol kam es zu geringfügig mehr vaginalen Blutungen. Gut, wenn Frau die Wahl hat ...

NEJM Journal Watch. 2014, May 27.

Ballaststoffe und Myokardinfarkt (MI)

~2000 Frauen und ~1800 Männer aus Kohorten der Nurses' Health Study und Health Professionals Study wurden zum Ballaststoffkonsum vor und nach ihrem ersten MI befragt. Ein hoher Getreidekonsum war dabei signifikant mit einer verringerten Mortalität jeglicher Ursache assoziiert (Risk Ratio 0,75). Die Pathophysiologie dieser relativen Schutzwirkung bleibt unerklärbar!

Li S, et al. BMJ. 2014;348:g2659.

Erdnussallergie: Lösung?

~1% der Kinder in Industrieländern leiden an einer Erdnussallergie. Bei einem anaphylaktischen Schock kann diese tödlich enden und kostet in den USA pro Jahr ca. 200 Personen das Leben. In einer Phase-II-Studie wurde eine orale Desensibilisierungsbehandlung mit aus Erdnüssen gewonnenen Proteinen mit Placebo verglichen. Auf die beiden Gruppen wurden 49 bzw. 50 Kinder randomisiert. Nach 6-monatiger Desensibilisierung vertrugen die Patienten der Verumgruppe bis zu 6 Erdnüsse pro Tag ohne Symptome. Ein echter Erfolg!

Anagnostou K, et al. Lancet. 2014;383:1297–304.