

## Der Galenus-von-Pergamon-Preis 2017

### Hyperlipidämie

## Erster PCSK9-Hemmer mit belegter kardiovaskulärer Risikosenkung

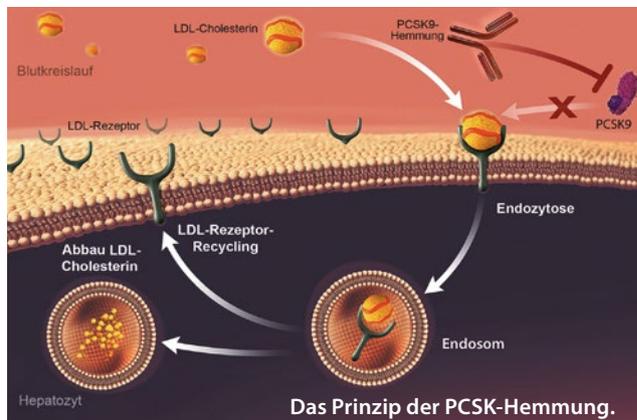
— Evolocumab (Repatha®) von Amgen ist ein vollhumaner, monoklonaler Antikörper, der selektiv das Enzym Propro-

teinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9 (PCSK9) hemmt. Das Enzym PCSK9 reguliert LDL-Cholesterin(C)-Plasmaspiegel: Es wird in der Leber gebildet und in das extrazelluläre Plasma sezerniert, wo es an den LDL-C-Rezeptor auf der Zelloberfläche bindet. Dadurch wird der LDL-C-Rezeptor nach seiner Aufnahme in die Zelle nicht wie üblich aus dem Lysosom recycelt, sondern abgebaut, sodass weniger LDL-C aus dem Plasma in die Zelle geschleust werden kann. Dadurch steigt die LDL-C-Konzentration im Plasma an.

Evolocumab hemmt die Bindung von zirkulierendem PCSK9 an den LDL-C-Rezeptor, wodurch sein Abbau verhindert wird. Die Zahl der LDL-C-Rezeptoren auf der Oberfläche der Leberzellen steigt, und somit auch die Clearance von LDL-C aus dem Blut. Die Folge: Der LDL-C-Plasmaspiegel sinkt.

Dass die starke LDL-C-Senkung mit Evolocumab zusätzlich zur Statintherapie das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse reduziert, wurde in der randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie FOURIER, der ersten Outcome-Studie mit einem PCSK9-Hemmer, belegt.

Dr. Kirsten Westphal



### Morbus Fabry

## Erste orale Therapieoption

— Morbus (M.) Fabry ist eine seltene, angeborene, X-chromosomale Erkrankung aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Aufgrund einer Mutation am GLA-Gen wird das Enzym  $\alpha$ -Galaktosidase zu schnell abgebaut, weshalb sich Glykoshingolipide in den Zellen anreichern. Dies führt zu entzündlichen Prozessen, letztendlich zum Zelltod und somit zu einer progressiven Schädigung verschiedener Endorgane.

Typisch für die Erkrankung sind multiple Angiokeratome und der Befall innerer Organe (Nieren, Herz-Kreislauf-System), der Augen (Cornea verticillata) und des ZNS (TIA, Schlaganfall, epileptische Anfälle, psychotische Episoden und Schmerzzustände).

Bisher bestand die Therapie aus zweiwöchentlichen Infusionen, um das Enzym zu ersetzen. Mit Migalastat (Galfold®) von Amicus Therapeutics steht seit Mai 2016 in Deutschland das erste orale Präparat für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren mit gesicherter M.-Fabry-Diagnose zur Verfügung. Die Patienten nehmen Migalastat an jedem zweiten Tag als Kapsel ein.

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Migalastat wurden u. a. in zwei für die Zulassung relevanten kontrollierten Phase-III-Studien, der FACETS- und der ATTRACT-Studie, untersucht. Die FACETS-Studie zeigte, dass es bei therapie-naiven M.-Fabry-Patienten, deren Mu-

tation im GLA-Gen auf eine Behandlung mit Migalastat ansprach, zu einer signifikant stärkeren Reduktion der GL-3-Einlagerungen pro interstitieller Nierenkapillare im Vergleich zu Placebo (-0,25 vs. +0,07;  $p = 0,008$ ) und zur Stabilisierung der Nierenfunktion kam. Die ATTRACT-Studie belegte, dass es auch bei vorbehandelten Patienten im Vergleich zu einer Enzymersatztherapie unter Migalastat zu einer signifikanten Reduktion des linksventrikulären Masseindex kommt und dass die Behandlung mit Migalastat hinsichtlich des Einflusses auf die Nierenfunktion vergleichbar gute Ergebnisse bringt wie die bisherige Enzymersatztherapie.

Dr. Susanne Heinz