

Arteriosklerose

## Bempedoinsäure: Neuer Cholesterolsenker verstärkt Wirkung von Statinen

Dr. med. Marianne Schoppmeyer, Nordhorn

**Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko reicht die Therapie mit einem Statin allein oft nicht aus, um den LDL-Cholesterol-Zielwert zu erreichen. Für diese Patienten könnte der ATP-Citrat-Lyase-Inhibitor Bempedoinsäure eine neue Therapieoption sein. Dies belegen Ergebnisse der Phase-III-Studie CLEAR Wisdom. In der Studie konnte der LDL-Cholesterol-Wert bei Hochrisikopatienten um weitere 15 % gesenkt werden, wenn zusätzlich zum Statin Bempedoinsäure verabreicht wurde.**

Zwar sind seit 2015 die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab auf dem Markt, die mit Statinen kombiniert werden können und den LDL-Cholesterol-Spiegel wirksam senken. Diese zwei Wirkstoffe müssen jedoch vom Patienten subkutan gespritzt werden und sind teuer. Daher besteht weiterhin Bedarf vor allem an oralen Arzneimitteln. Bempedoinsäure (**Kasten**) ist ein solcher Wirkstoff, wie jetzt eine Multi-centerstudie aus den USA bestätigt.

### Therapie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten

In die doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie CLEAR Wisdom wurden 779 Patienten mit arteriosklerotischer

kardiovaskulärer Erkrankung und/oder einer heterozygoten familiären Hypercholesterolämie eingeschlossen (Tab. 1). Ihre LDL-Cholesterol-Werte lagen – trotz lipidsenkender Therapien einschließlich einer Statin-Therapie in maximal verträglicher Dosierung – eine Woche vor Randomisierung über 70 mg/dl (1,8 mmol/l). Der mittlere LDL-Cholesterol-Wert betrug bei den Patienten 120,4 mg/dl. Die Patienten wurden randomisiert auf zwei Gruppen verteilt und erhielten entweder Bempedoinsäure 180 mg (n = 522) oder Placebo (n = 257) für 52 Wochen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Senkung des LDL-Cholesterol-Werts nach 12 Wochen.

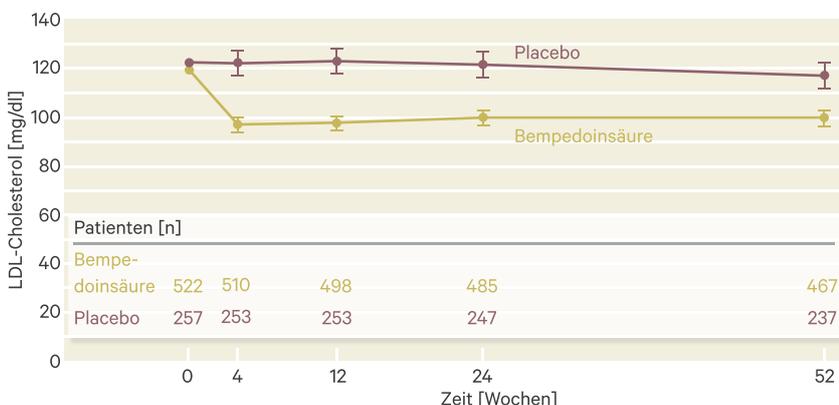


Abb. 1. Mittlerer LDL-Cholesterol-Wert im Verlauf von 52 Wochen [Goldberg et al. 2019]

Tab. 1. Studiendesign

Erkrankung	Arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung und/oder einer heterozygoten familiären Hypercholesterolämie
Studientyp/Design	Randomisiert, verblindet, Phase III
Intervention	■ Bempedoinsäure (n = 522) ■ Placebo (n = 257)
Primärer Endpunkt	Senkung des LDL-Cholesterol-Werts nach 12 Wochen
Sponsor	Esperion Therapeutics
Studienregister-Nr.	NCT 02991118 (ClinicalTrials.gov)

### Senkung des LDL-Cholesterols um 15 %

Nach 12 Wochen Therapie hatte Bempedoinsäure das LDL-Cholesterol signifikant um 15,1 % gegenüber dem Ausgangswert gesenkt. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe, in der das LDL-Cholesterol um 2,4 % zunahm, lag das LDL-Cholesterol somit um 17,4 % niedriger (95%-Konfidenzintervall [KI] -21,0 % bis -13,9 %; p < 0,001). In absoluten Zahlen lag das mittlere LDL-Cholesterol in der Bempedoinsäure-Gruppe nach 12 Wochen bei 97,6 mg/dl (Ausgangswert 119,4 mg/dl), in der Placebo-Gruppe lag es nahezu unverändert zum Ausgangswert bei 122,8 mg/dl. Nach einem Jahr betrug das LDL-Cholesterol in der Bempedoinsäure-Gruppe im Schnitt 99,6 mg/dl im Vergleich zu 116,9 mg/dl in der Placebo-Gruppe (Abb. 1).

### Lipidprofil verbessert

Auch weitere Lipidparameter entwickelten sich im Vergleich zu Placebo positiv unter der Therapie mit Bempedoinsäure:

- Non-HDL-Cholesterol: -10,8 % vs. 2,3 %, Differenz -13,0 % (95%-KI -16,3 % bis -9,8 %), p < 0,001

## Bempedoinsäure

Bempedoinsäure ist ein Prodrug, das in der Leber aktiviert wird und dort die ATP-Citrat-Lyase hemmt. Dieses Enzym katalysiert einen wichtigen Schritt bei der Cholesterolsynthese in der Leber (Bildung von Acetyl-CoA, das zu HMG-CoA umgesetzt wird). Aufgrund der gehemmten Cholesterolsynthese kommt es zu einer Up-Regulation der LDL-Rezeptoren in der Leber und einer Senkung des zirkulierenden LDL-Cholesterols. Bempedoinsäure hemmt – genau wie Statine – die Cholesterolsynthese in der Leber. Allerdings wird Bempedoinsäure – anders als Statine – nicht im Skelettmuskel aktiviert.

Im Februar 2020 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur (CHMP) eine Zulassungsempfehlung für das Präparat Nilemdo® (Bempedoinsäure) abgegeben.

Das Präparat ist bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterolemie (heterozygoter familiärer und nicht-familiärer) oder gemischter Dyslipidämie als Ergänzung zu einer Diät angezeigt:

- In Kombination mit einem Statin oder mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit maximal verträglicher Dosis eines Statins die LDL-Cholesteroll-Zielwerte nicht erreichen können oder

- Allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die Statine nicht vertragen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist [1].

Ebenfalls hat der CHMP eine Zulassungsempfehlung für Nustendi® (Bempedoinsäure + Ezetimib) abgegeben [2].

- Gesamtcholesterol: –9,9 % vs. 1,3 %, Differenz –11,2 % (95%-KI –13,6 % bis –8,8 %),  $p < 0,001$
- Apolipoprotein B: –9,3 % vs. 3,7 %, Differenz –13,0 %, (95%-KI –16,1 % bis –9,9 %),  $p < 0,001$
- Hochsensitives CRP: Median, –18,7 % vs. –9,4 %, Differenz –8,7 %,  $p = 0,04$

## Günstiges Sicherheitsprofil

Nebenwirkungen traten sowohl unter Bempedoinsäure als auch unter Placebo bei etwa 70 % der Patienten auf, wobei diese meist mild bis moderat verliefen und in 77,6 % der Fälle wahrscheinlich in keinem Zusammenhang mit der Medikation standen. Im Vergleich zu Placebo traten unter Verum häufiger Harnwegsinfektionen (5,0 % vs. 1,9 %) und Hyperurikämien (4,2 % vs. 1,9 %) auf. Myopathien, eine häufige Nebenwir-

kung unter Statin-Therapie, traten unter Bempedoinsäure bei 2,9 % der Patienten auf (Placebo 3,1 %). Erntzunehmende Nebenwirkungen fanden sich in der Bempedoinsäure-Gruppe bei 20,3 % der Patienten (106/522), in der Placebo-Gruppe bei 18,7 % (48/257). Hiervon standen lediglich drei Ereignisse im Zusammenhang mit der Medikation: eine ulzerative Kolitis und ein ischämischer Schlaganfall unter Bempedoinsäure und Unterbauchschmerzen unter Placebo.

## Fazit

Die zusätzliche Therapie mit Bempedoinsäure bei kardiovaskulären Risikopatienten, die bereits Statine in maximal verträglicher Dosis einnehmen, senkt das LDL-Cholesterol weiter um 15 %. Dabei ist das Nebenwirkungsprofil ähnlich wie unter Placebo. Ob Bempedoinsäure – vermittelt über die LDL-Cholesteroll-Senkung – auch die

Morbidität und Mortalität der Patienten verringert, wird in der derzeit laufenden CLEAR-Outcome-Studie untersucht. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Bempedoinsäure bei Anwendung über einen längeren Zeitraum stehen bislang nicht zur Verfügung

## Quelle

Goldberg AC, et al. Effect of bempedoic acid vs. placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease. The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;322:1780–8.

## Literatur

1. European Medicines Agency: Nilemdo, Bempedoic acid, online unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/nilemdo> (Zugriff am 4.2.2020).
2. European Medicines Agency: Nustendi, Bempedoic acid, online unter <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/nustendi> (Zugriff am 4.2.2020).