

# Bempedoinsäure

## Hemmstoff der ATP-Citrat-Lyase bei primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie

Dr. Sabine Fischer, Stuttgart

Mit Bempedoinsäure steht bald ein weiterer Wirkstoff zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut zur Verfügung. Durch Hemmung der ATP-Citrat-Lyase wird die Cholesterinsynthese unterdrückt. Bempedoinsäure kann als Monopräparat oder in Kombination mit Ezetimib für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie eingesetzt werden, bei denen eine Therapie mit Statinen nicht ausreichend erfolgreich ist oder nicht durchgeführt werden kann.

Arzneimitteltherapie 2020;38:368–72.

### Indikationsgebiet

Bempedoinsäure wird zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut eingesetzt. Zugelassen ist sie für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie. *Primäre Hypercholesterinämie* ist per Definition jede Hypercholesterinämie, die durch eine Störung (entweder familiär oder nicht familiär) im Lipidstoffwechsel und nicht durch eine andere Erkrankung wie Hypothyreose oder eine Arzneimittelwirkung verursacht wird. Eine *gemischte Dyslipidämie* wird im Allgemeinen als erhöhtes LDL-Cholesterin und hohe Triglyceride und/oder niedriges HDL-Cholesterin definiert.

Während der Anwendung muss der Patient eine fettarme Ernährung einhalten. Bempedoinsäure wird als Monotherapie oder in Kombination mit anderen fettsenkenden Arzneimitteln angewendet, wenn die maximale Dosis von Statinen nicht ausreicht, um den LDL (Low Density Lipoprotein)-Spiegel im Blut ausreichend zu senken oder wenn eine Therapie mit Statinen kontraindiziert ist.

Der Wirkstoff soll in Zukunft als Monopräparat (180 mg Bempedoinsäure/Tablette, Nilemdo®) oder in Kombination mit 10 mg Ezetimib (Nustendi®) erhältlich sein. [3, 4].

### Pharmakologie

#### Pharmakodynamik (Wirkungsmechanismus)

Bempedoinsäure wird in der Leber zu ETC-1002-Coenzym A (ETC-1002-CoA) aktiviert, welches die ATP-Citrat-Lyase hemmt. Die ATP-Citrat-Lyase ist oberhalb der HMG-CoA-Reduktase, dem Angriffspunkt der Statine, an der Synthese von Cholesterin beteiligt (Abb. 1). Bempedoinsäure hemmt die Cholesterinsynthese also im gleichen Stoffwechsel-

weg wie Statine, allerdings an einer anderen Stelle. Somit senkt Bempedoinsäure bei Patienten, die bereits die höchste Dosis an Statinen erhalten, den LDL-Spiegel weiter. Bei Ratten konnte auch die Wirksamkeit des 8-Keto-Metaboliten ESP 15228 gezeigt werden. Dieser inhibiert die Bildung sowohl von Sterolen als auch von Fettsäuren.

#### Pharmakokinetik

- Bempedoinsäure hat eine pH-abhängige Wasserlöslichkeit, die unter pH 6 niedrig ist, aber bei höheren pH-Werten steigt. Bempedoinsäure und ihr aktiver Metabolit erwiesen sich in vitro nicht als Substrate für die intestinalen Effluxtransporter P-gp und BCRP.
- Resorptionsquote, maximale Plasmaspiegel, Zeit bis zum Wirkungseintritt: Bempedoinsäure wird bei oraler Verabreichung als 180-mg-Tablette mit einer mittleren Zeit bis zur maximalen Konzentration von 3,5 Stunden resorbiert. Bempedoinsäure wird teilweise in einen aktiven Metaboliten ESP 15228 umgewandelt, der eine mittlere  $t_{\max}$  von 7,0 Stunden aufweist. Die gleichzeitige Verabreichung von Nahrungsmitteln hatte keinen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit von Bempedoinsäure, ein geringer Einfluss auf die  $C_{\max}$  (-12%) wurde beobachtet und die Absorptionsratenkonstante verringerte sich um ungefähr 78%. Es wurden keine absoluten Bioverfügbarkeitsstudien durchgeführt.

Dr. Sabine Fischer, Stuttgart. Kontakt zur Autorin über die Redaktion: amt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

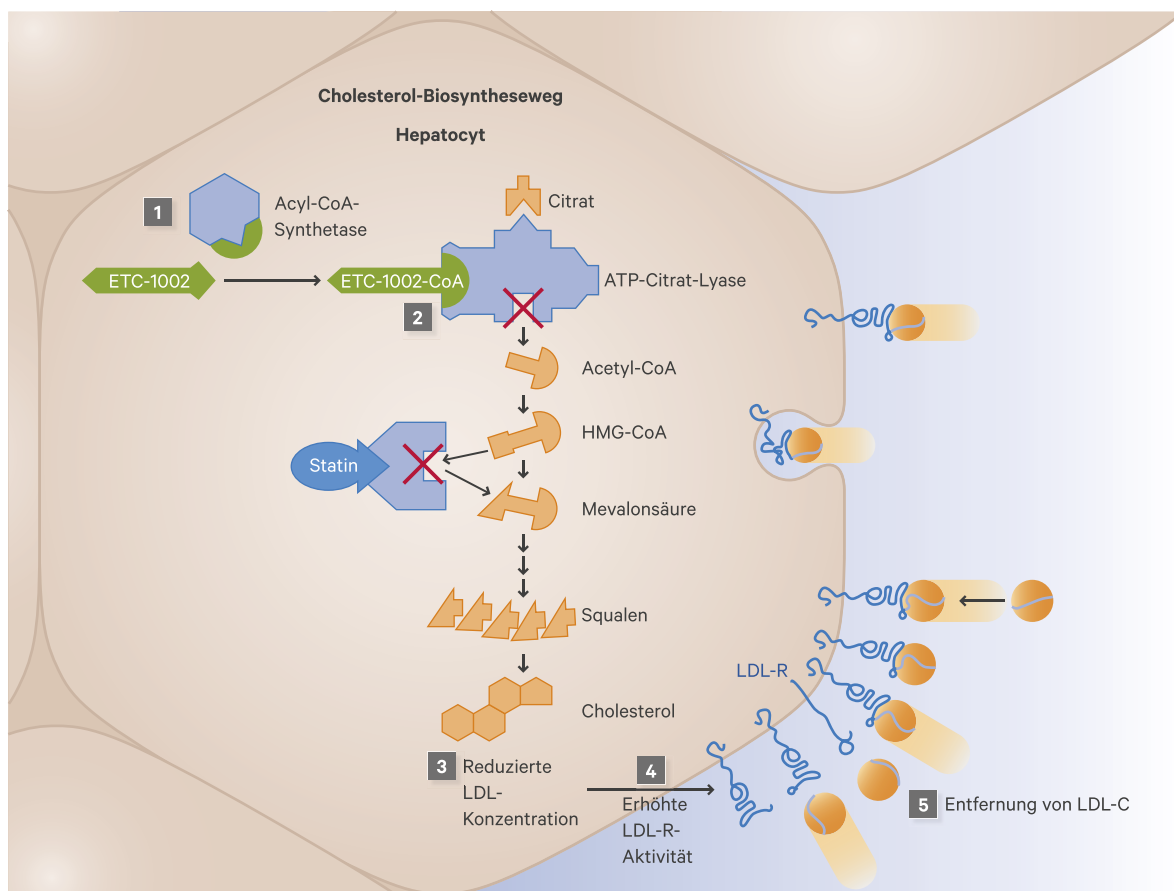


Abb. 1. Wirkungsmechanismus von Bempedoinsäure (mod. nach [3])

Bempedoinsäure wird in der Leber zu ETC-1002-Coenzym A (ETC-1002-CoA) umgewandelt (1) und inhibiert die ATP-Citrat-Lyase (2). Die so vermittelte Hemmung der Cholesterin-Synthese reduziert die intrazelluläre Cholesterin-Konzentration (3), was die Aktivität des LDL-Rezeptors in der Leber erhöht (4). Dadurch wird LDL aus dem Blut entfernt (5).

ATP: Adenosintriphosphat; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA; LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-C: LDL-Cholesterin; LDL-R: LDL-Rezeptor

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter von Bempedoinsäure [3, 4]

Mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit	90 % bei Ratten, 49 % bei Affen
Mediane maximale Gesamtplasmakonzentration nach Einnahme von 180 mg im Steady-State	20 g/ml
Plasmaproteinbindung	Proteinbindung 94–97 % (Maus, Ratte, Affe und Mensch)
Scheinbares Verteilungsvolumen	18 l
Metaboliten	Bempedoinsäure-Glucuronid-Konjugat (Hauptmetabolit 1), ESP-15228-Glucuronid-Konjugat (Hauptmetabolit 2), 11 weitere Metaboliten
Ausscheidung über Urin	ca. 70 %
Eliminationshalbwertszeit im Steady-State	19 h

- **Metabolismus:** In menschlichen Hepatozyten konnte gezeigt werden, dass keine Cytochrom-P450-Enzyme an der Metabolisierung von Bempedoinsäure beteiligt sind. Für die Glucuronidierung von Bempedoinsäure und ESP 15228 ist das Enzym UGT2B7 verantwortlich (Tab. 1).

### Klinische Ergebnisse

Die klinische Phase III zum Monopräparat Bempedoinsäure umfasste je zwei randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien für Patienten, die Bempedoinsäure zusätzlich zu einem Statin erhielten (CLEAR Harmony, CLEAR Wisdom) bzw. für Patienten, die eine Statintoleranz aufwiesen (CLEAR Serenity, CLEAR Tranquility) (Tab. 2).

### CLEAR Harmony

**Studiendesign.** Die Studie [6] umfasste 2 230 Patienten, die trotz der maximalen Dosis an Statinen mindestens einen

LDL-Cholesterin-Spiegel von 70 mg/dl hatten. Randomisiert erfolgte die Zuordnung im Verhältnis 2:1 zu

- Bempedoinsäure 180 mg/Tag (n = 1488) oder
- Placebo (n = 742).

Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Teilnehmer mit behandlungsbedingten Nebenwirkungen, ein sekundärer Endpunkt war die Entwicklung des LDL-Cholesterins während der 52-wöchigen Behandlungsphase.

**Ergebnisse.** Der mittlere LDL-Cholesterinspiegel ( $\pm$  SD) zu Studienbeginn betrug  $103,2 \pm 29,4$  mg/dl. In Woche 12 reduzierte Bempedoinsäure den mittleren LDL-Cholesterinspiegel um 19,2 mg/dl, was einer Veränderung von -16,5 % gegenüber dem Ausgangswert entspricht (Differenz gegenüber Placebo bei Veränderung gegenüber dem Ausgangswert -18,1 %; 95%-Konfidenzintervall [KI] -20,0 bis -16,1;  $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse zu Sicherheit und Wirksamkeit waren unabhängig von der Intensität der Hintergrund-Statintherapie konsistent.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (1167/1487 Patienten [78,5 %] in der Bempedoinsäure-Gruppe und 584/742 [78,7 %] in der Placebo-Gruppe) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (216 Patienten [14,5 %] und 104 [14,0 %]) unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen während des Interventionszeitraums nicht wesentlich. Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die zum Absetzen des Regimes führten, war in der Bempedoinsäure-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (162 Patienten [10,9 %] gegenüber 53 [7,1 %]), ebenso wie die Inzidenz von Gicht (18 Patienten [1,2 %] gegenüber 2 [0,3 %]).

### CLEAR Wisdom

**Studiendesign.** 779 Patienten, die trotz der maximalen Dosis an Statinen mindestens einen LDL-Cholesterin-Wert von 70 mg/dl hatten, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder

- Bempedoinsäure 180 mg/Tag (n = 522) oder
- Placebo (n = 257).

Der primäre Endpunkt war definiert als LDL-Cholesterin-Senkung nach 12 Wochen. Sekundäre Endpunkte waren Änderungen der Blutspiegel von Lipiden, Lipoproteinen und Biomarkern [5].

**Ergebnisse.** Zu Studienbeginn betrug der mittlere LDL-Cholesterin-Wert 120,4 mg/dl. Bempedoinsäure senkte diese Spiegel in Woche 12 signifikant stärker als Placebo (-15,1 % gegenüber 2,4 %; Differenz -17,4 %; 95%-KI, -21,0 bis -13,9;  $p < 0,001$ ).

In Woche 12 wurden signifikante Reduktionen mit Bempedoinsäure gegenüber Placebo für

- Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (-10,8 % vs. 2,3 %; Differenz -13 %; 95%-KI -16,3 bis -9,8;  $p < 0,001$ ),

- Gesamtcholesterin (-9,9 % gegenüber 1,3 %; Differenz -11,2 %; 95%-KI -13,6 bis -8,8;  $p < 0,001$ ),
- Apolipoprotein B (-9,3 % gegenüber 3,7 %; Differenz, -13,0 %; 95%-KI -16,1 bis -9,9;  $p < 0,001$ ) und
- hochempfindliches C-reaktives Protein (Median -18,7 % gegenüber -9,4 %; Differenz -8,7 %;  $p = 0,04$ ) beobachtet. Häufige unerwünschte Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis (5,2 % gegenüber 5,1 % mit Bempedoinsäure bzw. Placebo), Harnwegsinfektionen (5,0 % vs. 1,9 %) und Hyperurikämie (4,2 % vs. 1,9 %).

### CLEAR Serenity

**Studiendesign.** In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie CLEAR-Serenity [7] wurden 345 Patienten mit Hypercholesterinämie und einer Intoleranz gegen mindestens zwei Statine in der Vorgeschichte 2:1 zu

- Bempedoinsäure 180 mg oder
- Placebo einmal täglich für 24 Wochen randomisiert.

Der primäre Endpunkt war die mittlere prozentuale Veränderung des LDL-Cholesterins vom Ausgangswert bis zur 12. Woche.

**Ergebnisse.** Das Durchschnittsalter war 65,2 Jahre, der mittlere LDL-Cholesterin-Wert betrug 157,6 mg/dl und 93 % der Patienten berichteten von statinassoziierten Muskelsymptomen in der Vorgeschichte.

Die Behandlung mit Bempedoinsäure reduziert den LDL-Cholesterin-Wert vom Ausgangswert bis zur 12. Woche signifikant (Placebo-korrigierter Unterschied: -21,4 %; 95%-KI -25,1 bis -17,7 %;  $p < 0,001$ ).

Signifikante Reduktionen mit Bempedoinsäure gegenüber Placebo wurden auch beim

- Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (-17,9 %),
- Gesamtcholesterin (-14,8 %),
- Apolipoprotein B (-15,0 %) und beim
- hochempfindlichen C-reaktiven Protein (-24,3 %;  $p < 0,001$  für alle Vergleiche) beobachtet.

Bempedoinsäure war sicher und gut verträglich. Das häufigste muskelbedingte unerwünschte Ereignis war Myalgie und trat bei 4,7 % und 7,2 % der Patienten auf, die Bempedoinsäure bzw. Placebo erhielten.

Bempedoinsäure bietet also eine sichere und wirksame orale Therapieoption zur Lipidsenkung bei Patienten, die keine Statine vertragen.

### CLEAR Tranquility

**Studiendesign.** Diese Phase-III-Studie [1] umfasste 269 Patienten mit einer Statin-Intoleranz in der Vorgeschichte und einem LDL-Cholesterinwert  $\geq 100$  mg/dl während einer stabilen lipidmodifizierenden Therapie. Nach einer 4-wöchigen Einlaufphase von 10 mg Ezetimib/Tag wurden die Patienten 2:1 randomisiert. Sie erhielten 12 Wochen lang (zusätzlich zu 10 mg Ezetimib/Tag)

- einmal täglich 180 mg Bempedoinsäure (n = 181) oder
- Placebo (n = 88).

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung der LDL-Cholesterin-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 12. Sekundäre Endpunkte waren Änderungen der Blutspiegel von Lipiden, Lipoproteinen und Biomarkern.

**Ergebnisse.** Bempedoinsäure, die zusätzlich zur lipidmodifizierenden Hintergrundtherapie mit Ezetimib gegeben wurde, reduzierte LDL-Cholesterin um 28,5% mehr als Placebo (p < 0,001; -23,5% unter Bempedoinsäure vs +5,0% unter Placebo).

Eine signifikante Reduktion der sekundären Endpunkte, einschließlich

- Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (-23,6%),
- Gesamtcholesterin (-18,0%),
- Apolipoprotein B (-19,3%) und
- hochempfindlichem C-reaktivem Protein (-31,0%),

wurde mit Bempedoinsäure versus Placebo beobachtet (p < 0,001).

Bempedoinsäure wurde gut vertragen; Die Raten der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse, muskelbedingten unerwünschten Ereignisse und Abbrüche waren in den Bempedoinsäure- und Placebo-Behandlungsgruppen ähnlich.

Bempedoinsäure kann bei Patienten mit Statin-Intoleranz, die eine zusätzliche LDL-Cholesterin-Senkung benötigen, eine orale Therapieoption darstellen, die Ezetimib ergänzt.

### Fixe Kombination mit Ezetimib

Eine weitere Studie [2] wurde für die fixe Kombination aus Bempedoinsäure 180 mg und Ezetimib 10 mg zusätzlich zur maximalen Statin-Dosis durchgeführt.

**Studiendesign.** In diese doppelblinde klinische Phase-III-Studie wurden erwachsene Patienten mit hohem Risiko

für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufgrund von arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder Risikofaktoren für mehrere Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingeschlossen. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip (2:2:2:1) einer Behandlung mit

- der Kombination aus fester Dosis (Bempedoinsäure 180 mg + Ezetimib 10 mg),
- Bempedoinsäure 180 mg,
- Ezetimib 10 mg oder
- Placebo

unterzogen, die 12 Wochen lang zu einer stabilen Hintergrund-Statintherapie hinzugefügt wurde.

Der primäre Endpunkt war die prozentuale Änderung des LDL-Cholesterinspiegels vom Ausgangswert bis zur 12. Woche. Sekundäre Endpunkte umfassten unter anderem die prozentuale Änderung von Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Apolipoprotein und hsCRP gegenüber dem Ausgangswert.

**Ergebnisse.** Unter den 301 in die Primäranalyse einbezogenen Patienten betrug der mittlere Ausgangswert des LDL-Cholesterinspiegels 3,87 mmol/l (149,8 mg/dl).

In Woche 12 senkte die Kombination mit fester Dosis (Bempedoinsäure 180 mg + Ezetimib 10 mg) den Wert signifikant stärker als das Placebo (-36,2% vs. 1,8%; Placebo-korrigierter Unterschied -38,0%); p < 0,001), Ezetimib allein (-23,2%; p < 0,001) oder Bempedoinsäure allein (-17,2%; p < 0,001). Verbesserungen durch die Kombination mit fester Dosis wurden auch bei sekundären Endpunkten beobachtet, einschließlich hochempfindlichen C-reaktiven Proteinen. In dieser Studie hatte eine Kombinationsbehandlung mit fester Dosis ein im Allgemeinen ähnliches Sicherheitsprofil wie Bempedoinsäure, Ezetimib oder Placebo.

Tab. 2. Zentrale Ergebnisse des Phase-III-Studienprogramms [3, 4]

	Zusätzlich zu Statin		Bei Statin-Intoleranz	
	Bempedoinsäure 180 mg	Placebo	Bempedoinsäure 180 mg	Placebo
Prozentuale Änderung des LDL-Cholesterin-Werts nach 12 Wochen (SE)	-15,1 (1,07) bis -16,5 (0,52)	2,4 (1,45) bis 1,6 (0,86)	-22,6 (1,29) bis -23,5 (1,95)	5 (2,30) bis -1,2 (1,42)
<b>Nebenwirkungen [% der Patienten]</b>				
Anstieg von Leberenzymen	2,5	1,5	3,9	0
Muskelstörung	13,2	10,2	11,3	11,6
Nierenerkrankung	2,9	1,3	2,4	1
Harnsäureanstieg/Gicht	4,8	1,5	5,8	1,5
Anämie	2,8	1,9	0,7	0

SE: Standardfehler

### Besondere Hinweise und Patientengruppen

- Die Einnahme kann zum Essen oder auch nüchtern erfolgen.
- Bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung von Bempedoinsäure notwendig. Für stärkere Einschränkungen existieren nur wenige Daten.
- Da Bempedoinsäure zu einer Erhöhung der Leberenzyme führen kann, sollte die Leberfunktion zu Beginn der Therapie überprüft werden.
- Eine Bempedoinsäure-Therapie kann zu Hyperurikämie führen. Während der Behandlung sollte auf Gicht-Symptome geachtet werden.
- In Tierversuchen hat sich eine fruchtschädigende Wirkung gezeigt, die möglicherweise auf den Eingriff in den Lipidstoffwechsel zurückzuführen ist.
- Bempedoinsäure verursacht wenige klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Eine Ausnahme ist die schwache Inhibition von OATP1B1 und OATP1B3 (Substrate sind z. B. Bosentan, Fimasartan, Asunaprevir, Glecaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir und mehrere Statine). Dadurch kann sich zum Beispiel die Konzentration von Statinen erhöhen. Unter einer gemeinsamen Therapie sollte daher verstärkt auf Statin-Nebenwirkungen wie Myopathie geachtet werden.

### Interessenkonflikterklärung

Dr. Sabine Fischer erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Bempedoic acid: inhibitor of ATP-citrate-lyase for patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia

Bempedoic acid is an inhibitor of ATP-citrate-lyase. The approval includes patients with primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia, for whom adequate relief could not be achieved with statins even at maximum dosage or who must not take statins. The effectiveness and safety of bempedoic acid in combination with statins or as monotherapy was demonstrated in several phase III studies. Bempedoic acid is therefore an effective new therapy option for patients who have not had sufficient success with conventional therapies.

**Key words:** Bempedoic acid, LDL cholesterol, hypercholesterolemia, hyperlipidemia, dyslipidemia, statine intolerance.

### Literatur

1. Ballantyne CM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of bempedoic acid (ETC-1002) as add-on to ezetimibe therapy in patients with elevated LDL-C (CLEAR Tranquility). *Atherosclerosis* 2018;277:195–203.
2. Ballantyne CM, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:593–603.
3. European Medicines Agency. Nilemdo: EPAR-Public Assessment Report (veröffentlicht am 24.04.20).
4. European Medicines Agency. Nustendi: EPAR-Public Assessment Report (veröffentlicht am 24.04.20).
5. 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 for cardiovascular disease. The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322:1780–8.
6. Kausik KR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022–32.
7. Laufs U, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011662.



### Unser Newsblog: Pharmakotherapie



Unsere Redakteurin  
Dr. Jasmine Naun bloggt für Sie:  
Auf <https://pharmakotherapie.blog> stellen wir Ihnen aktuelle Informationen aus den Bereichen Medizin & Pharmazie zusammen – kostenlos, unabhängig und ohne Registrierung nutzbar.

