

Bempedoinsäure - ein Cholesterinsenker

EINLEITUNG

Im Rahmen der primären und sekundären Prophylaxe von atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen spielt die multimodale und optimale Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren eine zentrale Rolle. Dabei ist die Senkung des LDL (Low Density Lipoprotein)-Cholesterins eine etablierte Massnahme. Pharmakotherapeutisch werden dafür bisher in erster Linie Statine empfohlen.¹ Erfahrungsgemäss erreichen in der Praxis jedoch viele Patient:innen die LDL-Zielwerte nicht. Die Erreichung der Zielwerte ist jedoch für eine optimale kardiovaskuläre Risikoreduktion ein wichtiges Therapieziel. Daher wird in einem zweiten Schritt die Kombination des Statins in maximal tolerierter Dosierung mit weiteren lipidsenkenden Wirkstoffen empfohlen.^{1,5} Seit 2021 ist dafür auch der Wirkstoff Bempedoinsäure (Nilemdo®) in der Schweiz zugelassen (s. [i.mail-Artikel Nr. 23/2021](#)). Dieser wird im Folgenden näher betrachtet.

CHOLESTERINSENKUNG

Je nach Risikoeinstufung aufgrund von Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Familienanamnese, Blutdruck, initialen Blutfettwerten und vorbestehenden Erkrankungen (u.a. Diabetes) sind unterschiedliche Zielwerte für das LDL-Cholesterin vorgesehen (vgl. [www.agla.ch](#)). Für Patient:innen mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, wie beispielsweise in der Sekundärprophylaxe nach einem Myokardinfarkt, wird für eine optimale Risikoreduktion derzeit ein LDL-Zielwert von 1,4 mmol/l empfohlen.¹ Unter anderem zeigten aber Analysen von Daten aus der deutschen und polnischen Praxis, dass nur 20% der Hochrisiko-Patient:innen die vor 2019 noch höher angesetzten Zielwerte von 1,8 mmol/l erreichten.^{2,3} Dies kann unterschiedliche Gründe haben, wobei Statine bei eingeschränkter Verträglichkeit oftmals nicht ausdosiert werden oder aufgrund ungenügender Adhärenz unzureichend wirken. Eine häufige, dosisabhängige Nebenwirkung von Statinen ist die Myopathie. Vermutlich sind

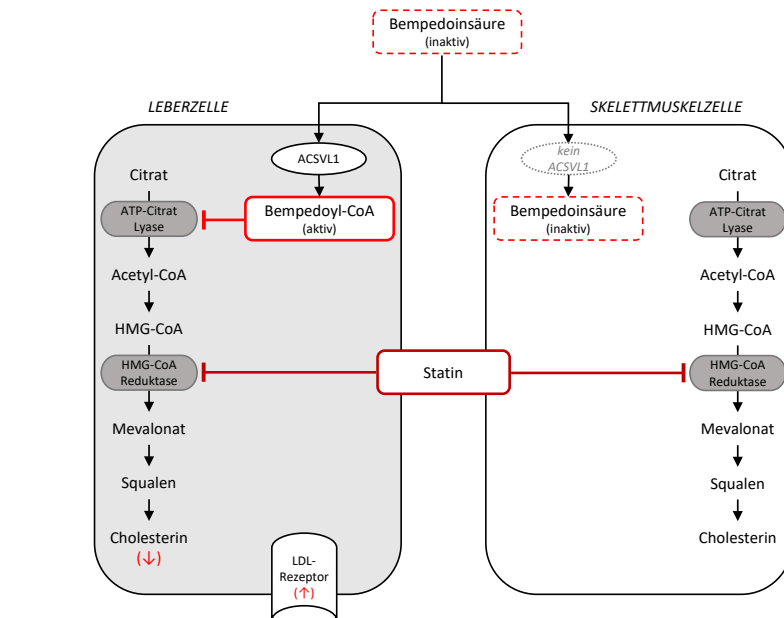


Abbildung 1: Wirkmechanismus Bempedoinsäure und Statine, adaptiert nach⁶

Abkürzungen: ACSVL1: Very-long-chain Acyl-CoA Synthetase, ATP: Adenosintriphosphat, CoA: Coenzym A, HMG: beta-Hydroxy-beta-Methylglutaryl, LDL: Low Density Lipoprotein

in der Praxis über 20% der Statin-Anwender:innen davon betroffen.⁴ In diesem Fall empfiehlt sich ein Wirkstoffwechsel oder eine Wirkstoffkombination.

WIRKMECHANISMUS

Die Bempedoinsäure ist ein Prodrug, welches über das Enzym Very-long-chain Acyl-CoA Synthetase (ACSVL1) bioaktiviert werden muss, um seine hemmende Wirkung auf die ATP-Citrat Lyase (ACL) zu entfalten. ACL ist der bekannteren HMG-CoA Reduktase, welche durch Statine gehemmt wird, in der Cholesterinbiosynthese vorgeschaltet (s. **Abb. 1**). Entsprechend ist der Effekt der Bempedoinsäure auf die Hemmung der Cholesterinbiosynthese und die damit verbundene Aufregulierung der LDL-Rezeptoren und Senkung der LDL-Cholesterin Plasmaspiegel mit den Statinen vergleichbar.^{6,7} Unter einer Monotherapie mit Bempedoinsäure kann eine LDL-Senkung um 20–30% erwartet werden, was etwa einer moderat dosierten Statintherapie entspricht (z. B. Rosuvastatin 5–10 mg).⁸ Durch die Kombination der

Bempedoinsäure mit einem Statin und/oder Ezetimib kann dieser Effekt weiter ausgebaut werden.

ANWENDUNG

Bempedoinsäure wird als Filmtablette zu 180 mg 1x täglich unabhängig der Mahlzeiten eingenommen. Dosierungsanpassungen bei Personen höheren Alters oder mit leicht- bis mittelgradiger Niereninsuffizienz sind nicht vorgesehen.⁷

UAW

Bempedoinsäure hemmt die renale Exkretion der Harnsäure und kann so Hyperurikämien begünstigen oder verschlimmern (ca. 11%). Besondere Vorsicht ist geboten bei Personen mit Hyperurikämie bzw. Gichtanfällen in der Vorgeschichte. Beim Auftreten von Gichtsymptomen (ca. 3%) sollte Bempedoinsäure pausiert bzw. gestoppt werden.⁷ Weitere Laborwerte, welche unter Behandlung mit Bempedoinsäure erhöht sein können, sind Kreatinin und Leberwerte.⁷ In einer 2023 publizierte Langzeit Outcome Studie (CLEAR) wurde



ausserdem eine erhöhte Rate für Gallensteine (ca. 2 %) unter Behandlung mit Bempedoinsäure festgestellt.⁹ Das Enzym ACSVL1, welches für die Bioaktivierung der Bempedoinsäure notwendig ist, wird primär in den Leberzellen exprimiert. Unter Bempedoinsäure treten im Vergleich zu Statinen weniger Myalgien auf, was wahrscheinlich auf die fehlende Exprimierung des Enzyms ACSVL1 in der Skelettmuskulatur zurückzuführen ist. In der CLEAR Studie wurden im Vergleich zu Plazebo sogar weniger Myalgien unter Bempedoinsäure registriert (5,6 % vs. 6,8 %).⁹

INTERAKTIONEN

Bempedoinsäure und der aktive Metabolit Bempedoyl-CoA werden primär CYP-unabhängig via UGT2B7 zu inaktiven Metaboliten glucuronidiert und sind weder mit Inhibition noch mit Induktion von CYP-Enzymen assoziiert. Als klinisch relevant eingestuft wird jedoch die Inhibition des Leberaufnahmetransporters OATP1B1 durch Bempedoinsäure und deren glucuronidierte Metabolite.⁷ Der OATP1B1-Transporter ist unter anderem ein wichtiger Faktor in der Elimination von Statinen. Es ist bekannt, dass Individuen mit einer genetisch bedingten Unterfunktion von OATP1B1 eine erhöhte Exposition bei der Anwendung von Statinen erfahren, verbunden mit einem erhöhten Risiko für Myopathien. Heute können wir für die Träger:innen einer entsprechenden loss of function Genvariante des OATP1B1-Transporters konkrete Dosisanpassungen der Statine zur Optimierung der Verträglichkeit und Adhärenz empfehlen.¹⁰ Eine OATP1B1-bedingte Erhöhung der Statinexposition kann aber nicht nur durch genetische Prädisposition, sondern auch infolge von Arzneimittelinteraktionen auftreten, beispielsweise durch Kombination mit Bempedoinsäure. In diesem Fall empfiehlt die Fachinformation aufgrund von Ergebnissen aus Interaktionsstudien, dass Dosierungen über 20 mg Simvastatin respektive 40 mg Pravastatin vermieden werden sollten.⁷ Da generell alle Statine Substrate des OATP1B1-Transporters sind, sollte auch bei Kombination mit anderen Statinen auf neu auftretende Myopathien geachtet werden und zur Verbesserung der Verträglichkeit ggf. die Dosierung des Statins reduziert werden.¹⁰

EFFEKT

In der CLEAR Studie wurde über durchschnittlich 3,4 Jahre der Effekt einer Behandlung mit Bempedoinsäure mit Plazebo verglichen. Sie untersuchte

Tabelle 1: In der Schweiz verfügbare Statin-Alternativen zur LDL-Senkung, nach Kosten sortiert (aufsteigend)^{7,14} (Stand 08/2024, die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit)

Wirkstoff (Spezialität)	Wirkmechanismus	Dosierung	Jährliche Kosten DDD
Niedermolekulare Verbindungen			
Bezafibrat (Cedur®)	Aktivierung PPARα	400 mg 1x täglich p. o.	166,40 CHF 400 mg
Acipimox (Olbetam®)	Inhibition Produktion Triglyceride (Leber)	250 mg 2x täglich p. o.	192,23 CHF 500 mg
Fenofibrat (Lipanthyl®)	Aktivierung PPARα	200 mg 1x täglich p. o.	198,32 CHF 200 mg
Gemfibrozil (Gevilon®)	Aktivierung PPARα	900 mg 1x täglich p. o.	265,36 CHF 900 mg
Ezetimib (Generika von Ezetrol®)	Inhibition Resorption Cholesterin (Darm)	10 mg 1x täglich p. o.	305,22 CHF 10 mg
Bempedoinsäure (Nilemdo®)	Inhibition ATP-Citrat Lyase (ACL)	180 mg 1x täglich p. o.	737,45 CHF 180 mg
siRNA			
Inclisiran (Leqvio®)	Interferenz PCSK9 RNA	284 mg alle 6 Monate s. c. (Erhaltungsdosis)	4412,60 CHF 1,6 mg
Monoklonale Antikörper			
Alirocumab (Praluent®)	Inhibition PCSK9	150 mg alle 2 Wochen s. c. (Erhaltungsdosis)	5512,66 CHF 10,9 mg
Evolocumab (Repatha®)	Inhibition PCSK9	140 mg alle 2 Wochen s. c. (Erhaltungsdosis)	5683,56 CHF 10,2 mg

Abkürzungen: ATP: Adenosintriphosphat, DDD: defined daily dose, PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9, PPARα: Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor alpha, siRNA: small interfering ribonucleic acid

Patient:innen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, welche nicht in der Lage waren eine leitliniengerechte Dosierung eines Statins einzunehmen. Bei den Proband:innen unter Bempedoinsäure zeigte sich eine relevante Risikoreduktion um 13 % für das Auftreten des primären, kombinierten Endpunktes MACE-4 (kardiovaskulärer Tod, nicht fataler Myokardinfarkt, nicht fataler Schlaganfall, koronare Revascularisierung).⁹ Dies scheint vergleichbar mit den bisher dokumentierten, kardiovaskulären Risikoreduktionen von PCSK9-Hemmern (ca. 15 %; Alirocumab und Evolocumab, s. [i.mail-Artikel Nr. 19/2017](#))^{11,12} und wesentlich besser als jene von Ezetimib (ca. 6 %).¹³ Zurzeit ist noch unklar in wie weit eine Kombination von Bempedoinsäure mit anderen LDL-senkenden Wirkstoffen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zusätzlich beeinflusst.

STELLENWERT

Die Präparate Nilemdo® (180 mg Bempedoinsäure) und Nustendi® (180 mg Bempedoinsäure + 10 mg Ezetimib) werden zur sekundären Prophylaxe oder bei familiärer Hypercholesterinämie nur vergütet, wenn unter intensiver Therapie mit einem Statin und zusätzlich Ezetimib in den maximal verträglichen Dosen auch nach 3 Monaten die LDL-Zielwerte nicht erreicht

wurden und das LDL $\geq 1,8$ mmol/l (Sekundärprophylaxe), respektive $\geq 2,6$ mmol/l (familiäre Hypercholesterinämie) liegt. Die Bempedoinsäure kann dann zusätzlich zur bestehenden Therapie verschrieben werden. Innerhalb von 6 Monaten nach Start der Bempedoinsäuretherapie muss eine LDL-Senkung von mindestens 10% nachgewiesen werden um eine langfristige Vergütung zu ermöglichen. Eine Kombination mit einem PCSK9-Hemmer ist nicht vorgesehen.¹⁴

Bempedoinsäure ersetzt zum jetzigen Zeitpunkt die Statintherapie nicht. Sie ermöglicht jedoch für Patient:innen, welche nur niedrige Dosen oder kein Statin vertragen, eine relevante LDL-Senkung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Auch aus gesundheitsökonomischen Überlegungen sollte eine Kombination mit Bempedoinsäure vor einer Umstellung auf einen deutlich teureren PCSK9-Hemmer (s. **Tab. 1**) angestrebt werden. In den aktuellen Leitlinien finden sich noch keine konkreten Empfehlungen für Bempedoinsäure. Die europäische Leitlinie zur Behandlung der Dyslipidämie wurde zuletzt 2019 aktualisiert, also noch vor der Marktzulassung von Bempedoinsäure und der Publikation der Daten zur kardiovaskulären Risikoreduktion.

KONKLUSION

- Bempedoinsäure **hemmt** die **Cholesterinbiosynthese** in der Leber.
- Die Einnahme von **180 mg Bempedoinsäure** erfolgt **1x täglich** unabhängig der Mahlzeiten.
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Bempedoinsäure umfassen u.a. **Hyperurikämie, Gichtanfälle, erhöhte Kreatinin- und Leberwerte** sowie **Gallensteine**.
- Bempedoinsäure ist ein **Inhibitor des OATP1B1-Transporters** und kann so die Exposition von **Statinen erhöhen** und somit das **Risiko für Myopathie** steigern. Insbesondere für Simvastatin und Pravastatin sind in der Kombination **Dosisanpassungen** zu beachten.
- Die Behandlung mit Bempedoinsäure **vermindert** das **kardiovaskuläre Risiko** um **13 %**.
- Der Einsatz von Bempedoinsäure wurde **noch nicht in die Leitlinien** aufgenommen.

Referenzen

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2020;41(1):111-188.
2. Fox KM, et al. Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. Clin Res Cardiol. 2018;107(5):380-388.
3. Dyrbus K, et al. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes - Data from the TERCET registry with 19,287 patients. Pharmacol Res. 2019;139:460-466.
4. Buettner C, et al. Prevalence of Musculoskeletal Pain and Statin Use. J Gen Intern Med. 2008;23(8):1182-1186.
5. Ray KK, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J. 2022;43(8):830-833.
6. Pinkosky SL, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. Nat Commun. 2016;7(1):13457.
7. Fachinformation: www.swissmedicinfo.ch. Zuletzt aufgerufen am 11.07.2024.
8. Ray KK, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2019;380(11):1022-1032.
9. Nissen Steven E, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 2023;388(15):1353-1364.
10. Cooper-DeHoff RM, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. Clin Pharmacol Ther. 2022;111(5):1007-1021.
11. Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-1722.
12. Schwartz GG, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22):2097-2107.
13. Cannon CP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-2397.
14. Spezialitätenliste (SL): www.spezialitätenliste.ch. Zuletzt aufgerufen am 11.07.2024.