

Bempedoinsäure – Wirkmechanismus und klinische Studien

Bempedoic Acid – Mechanism of Action and Clinical Trials

Autoren

Julius L. Katzmann¹, Ulrich Laufs¹

Institut

Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig

Schlüsselwörter

Bempedoinsäure, ETC-1002, Statintoleranz, statinassoziierte Muskelschmerzen, LDL-Cholesterin

Key words

bempedoic acid, ETC-1002, statin intolerance, statin-associated muscle symptoms, LDL cholesterol

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1142-7957>

online publiziert 26.05.2020 | *Aktuel Kardiol* 2020; 9: 381–386

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York |

ISSN 2193-5203

Korrespondenzadresse

Dr. Julius L. Katzmann

Klinik und Poliklinik für Kardiologie,

Universitätsklinikum Leipzig

Liebigstraße 20, 04103 Leipzig

Tel.: 0341/97-1 26 50, Fax: 0341/97-1 26 59

julius.katzmann@medizin.uni-leipzig.de

ZUSAMMENFASSUNG

Bempedoinsäure (ETC-1002) ist ein neuartiger Wirkstoff zur Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie. Bempedoinsäure inhibiert das Enzym ATP-Citrat-Lyase, das im selben Stoffwechselweg liegt wie das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese und Angriffsort der Statine, die HMG-CoA-Reduktase. Bempedoinsäure wird als Prodrug appliziert und durch ein spezifisches Enzym in der Leber aktiviert, welches im Skelettmuskel nicht exprimiert

wird. Randomisierte Studien zeigen eine Senkung des LDL-Cholesterins durch Bempedoinsäure; diese ist ausgeprägter bei statinnaiven Patienten und synergistisch mit Ezetimib. Die Verträglichkeit ist auch bei Patienten mit statinassoziierten Muskelschmerzen gut. Es gibt Hinweise auf eine geringe Erhöhung der Harnsäure und eine mögliche Verbesserung der Glukosetoleranz. C-reaktives Protein wird um ca. 25% gesenkt. Eine Endpunktstudie mit 12 600 Patienten mit manifester Atherosklerose und Unverträglichkeit von Statinen läuft, Ergebnisse werden 2022 erwartet. Bempedoinsäure stellt eine zukünftige Therapieoption für Patienten mit nicht erreichten LDL-Cholesterin-Zielwerten insbesondere aufgrund von statinassoziierten Muskelschmerzen dar.

ABSTRACT

Bempedoic acid (ETC-1002) is a novel drug for the treatment of elevated LDL cholesterol. Bempedoic acid inhibits the enzyme ATP citrate lyase which is upstream of HMG-CoA reductase, the key enzyme of cholesterol biosynthesis and target of statins. Bempedoic acid is administered as prodrug and activated by a liver-specific enzyme which is not expressed in the skeletal muscles. In randomized trials, a reduction in LDL cholesterol is observed under treatment with bempedoic acid, which is more pronounced in statin-naive patients and synergistic with ezetimibe. Bempedoic acid is also well tolerated by patients with statin-associated muscle symptoms. Bempedoic acid appears to slightly increase uric acid and to improve glucose tolerance. C-reactive protein is reduced by approximately 25%. A cardiovascular outcome trial, enrolling 12 600 patients with atherosclerotic cardiovascular disease and statin-associated muscle symptoms is ongoing and expected to report in 2022. Bempedoic acid represents a future therapeutic option for patients not attaining their LDL cholesterol goal especially because of statin-associated muscle symptoms.

Einleitung

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen bleiben die häufigste Ursache für Tod und Behinderung weltweit. LDL-Cholesterin ist ein kausaler Risikofaktor für diese Erkrankungen. Der kardiovaskuläre Nutzen pro Einheit LDL-Cholesterin-Senkung ist vergleichbar für Statine, Ezetimib und die PCSK9-Inhibitoren. Trotz der breiten Evidenz für den Nutzen einer Senkung des LDL-Cholesterins werden die LDL-Cholesterin-Zielwerte der aktuellen Leitlinien häufig nicht erreicht. Die Europäische Gesellschaft für Kar-

diologie empfiehlt für Patienten mit manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung einen Zielwert von <55 mg/dl (<1,4 mmol/l) und eine mindestens 50%ige Senkung vom Ausgangscholesterin [1, 2]. Mit den aktuell verfügbaren oralen Therapieoptionen sind niedrige Zielwerte nicht immer zu erreichen. Weiterhin wird die Therapie der ersten Wahl zur Senkung des LDL-Cholesterins, die Statine, zum Teil nicht in der angestrebten Dosis oder gar nicht vertragen. Insbesondere statinassoziierte Muskelschmerzen stellen hier ein wesentliches Problem in der klinischen Versorgung dar. Sowohl für Patienten mit nicht erreichten

WAS IST WICHTIG?

- Bempedoinsäure stellt eine neue oral verfügbare Therapieoption bei Hypercholesterinämie dar.
- Bempedoinsäure hemmt die hepatische Cholesterinbiosynthese oberhalb der HMG-CoA-Reduktase. Die Substanz wird in der Leber durch ein Enzym aktiviert, das nicht im Skelettmuskel exprimiert wird.
- In randomisierten Studien senkt Bempedoinsäure das LDL-Cholesterin in der Monotherapie um ~ 25% bei statin-naiven Patienten und um ~ 16% zusätzlich zu Statin. Bempedoinsäure in Kombination mit Ezetimib senkt das LDL-Cholesterin um ~ 45% bei statin-naiven Patienten und um ~ 35% zusätzlich zu Statin.
- Bempedoinsäure stellt daher eine zusätzliche therapeutische Option bei nicht erreichten LDL-Cholesterin-Zielwerten dar.

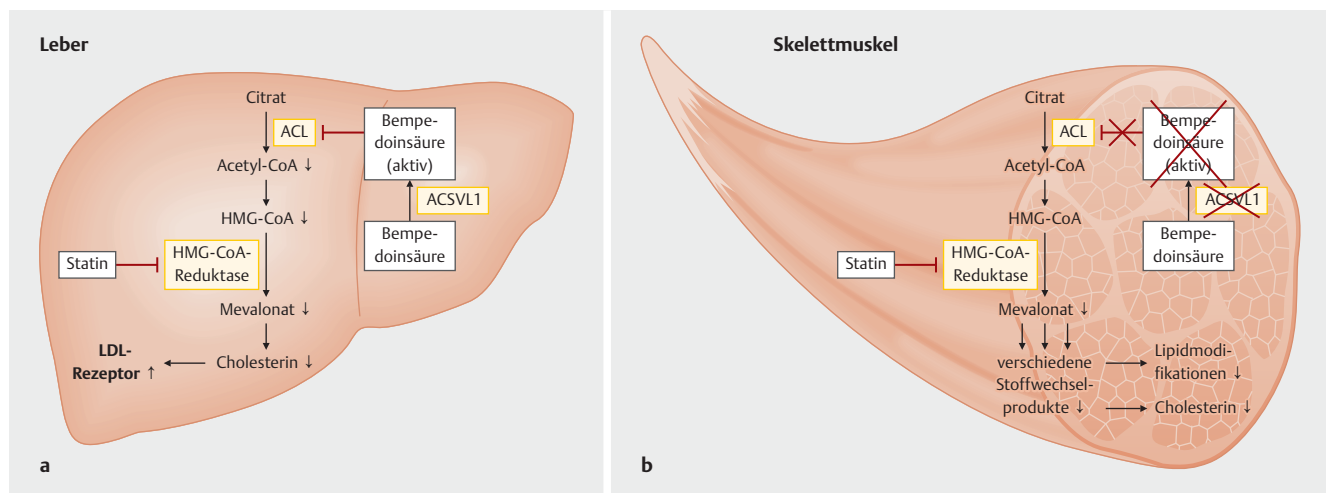
Zielwerten als auch für solche mit statinassoziierten Muskelschmerzen könnte der neuartige Wirkstoff Bempedoinsäure, der im selben Stoffwechselweg eingreift wie die Statine, eine sinnvolle Behandlungsoption in der kardiovaskulären Prävention darstellen.

Wirkmechanismus

Bempedoinsäure (ETC-1002; bempedoic acid) ist ein kleines Molekül, welches nach oraler Gabe zunächst in die Leber gelangt. Hier wird Bempedoinsäure durch ein spezifisches Enzym, die „sehr langkettige Acyl-CoA-Synthetase 1“ (ACSVL1), aktiviert (► **Abb. 1 a**) [3]. Die aktive Bempedoinsäure hemmt das Enzym ATP-Citrat-Lyase (ACL). Weiterhin wurde in frühen Studien eine

Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase durch Bempedoinsäure gezeigt. Diese scheint jedoch im menschlichen Organismus möglicherweise nur eine untergeordnete Rolle zu spielen; der primäre Effekt der Bempedoinsäure scheint die Inhibierung der hepatischen ATP-Citrat-Lyase zu sein [4]. Die ATP-Citrat-Lyase katalysiert die Reaktion von Citrat zu Acetyl-CoA. Aus Acetyl-CoA wird in weiteren Schritten HMG-CoA, welches durch die HMG-CoA-Reduktase zu Mevalonat und letztlich zu Cholesterin verstoffwechselt wird. Damit hemmt die aktive Bempedoinsäure in der Leber denselben Stoffwechselweg wie Statine, welche das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese – die HMG-CoA-Reduktase – inhibieren, nur an einer früheren Stelle des Stoffwechselwegs. In der Konsequenz wird sowohl unter Bempedoinsäure als auch unter Statinen weniger Cholesterin von der Leber produziert. Dies führt zu einer Hochregulation der LDL-Rezeptoren auf der Leberzelle, was zur Senkung des LDL-Cholesterins im Serum führt. In Tiermodellen zeigte sich neben einer Senkung des LDL-Cholesterins durch Bempedoinsäure auch eine Reduktion atherosklerotischer Läsionen [4].

Ein wesentlicher Unterschied zwischen Bempedoinsäure und Statinen besteht in der Verstoffwechslung im Muskel (► **Abb. 1 b**): Da das leberspezifische Enzym, welches Bempedoinsäure in die aktive Form überführt, im Skelettmuskel fehlt, findet keine Aktivierung der Bempedoinsäure im Muskel statt. Statine hingegen inhibieren die Cholesterinsynthese in der Muskulatur ebenso wie in der Leber. Dies führt zu einer verminderten Lipidmodifikation (Isoprenylierung) und verminderten Produktion von Stoffwechselprodukten, die zur Aufrechterhaltung der Integrität der Muskelzelle notwendig sind, und stellt ein mögliches pathophysiologisches Korrelat für statinassoziierte Muskelschmerzen dar [3]. Allerdings sind die zugrunde liegenden Mechanismen der statinassoziierten Muskelschmerzen nicht vollständig verstanden.



► **Abb. 1** Wirkmechanismus von Bempedoinsäure (verändert nach [3]). Bempedoinsäure ist ein Prodrug, das spezifisch in der Leber durch sehr langkettige Acyl-CoA-Synthetasen 1 (ACSVL1) aktiviert wird (a). Der aktivierte Wirkstoff entfaltet seine Wirkung über Hemmung der ATP-Citrat-Lyase (ACL) und damit im selben Stoffwechselweg wie Statine. Dies führt zur Hemmung der Cholesterinproduktion und damit Hochregulierung von LDL-Rezeptoren, die wiederum LDL-Partikel aus dem Plasma aufnehmen und zu einer Senkung des LDL-Cholesterins führen. Eine Hemmung dieses Stoffwechselwegs durch Statine im Muskel (b) ist eine mögliche Ursache für statinassoziierte Muskelschmerzen durch verminderte Produktion von Metaboliten, die für die Aufrechterhaltung der Integrität der Muskelzelle notwendig sind. Da ACSVL1 dem Muskel fehlt, wird Bempedoinsäure hier nicht aktiviert.

KURZGEFASST

Bempedoinsäure wird spezifisch in der Leber aktiviert und hemmt die ATP-Citrat-Lyase, ein Enzym, das sich im selben Stoffwechselweg befindet wie das Ziel der Statine, die HMG-CoA-Reduktase.

KURZGEFASST

Eine große genetische Studie sagt vorher, dass Bempedoinsäure LDL-Cholesterin über denselben Mechanismus reduziert wie Statine, und dass für denselben Betrag der LDL-Cholesterin-Senkung eine ähnliche Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse zu erwarten ist.

Genetische Studie zu Bempedoinsäure

Das Prinzip der sogenannten Mendel'schen Randomisierung wurde in der kardiovaskulären Medizin bereits mehrfach erfolgreich eingesetzt, um die Ergebnisse klinischer Studien mithilfe von Genveränderungen nachzuvollziehen [5]. Man macht sich das Prinzip zunutze, dass genetische Varianten (z. B. Austausch einzelner Basenpaare), die zufällig von der Elterngeneration vererbt werden, mit Veränderungen z. B. im LDL-Cholesterin einhergehen. In sehr großen Kohorten (> 100 000 Teilnehmer) kann man somit ein natürliches Experiment verfolgen und analog zu einer randomisierten klinischen Studie die Krankheitshäufigkeit bei Personen mit und ohne bestimmte genetische Polymorphismen beobachten, ohne jedoch den Limitationen von Beobachtungsstudien wie reverser Kausalität oder dem Einfluss von Störfaktoren (englisch Confounder) zu unterliegen, da

1. die Exposition lebenslang besteht und
2. Störfaktoren zufällig verteilt werden.

Werden Genvarianten in bekannten Zielstrukturen einer medikamentösen Therapie ausgewählt, kann damit eine Vorhersage für Effekte einer Therapie erfolgen: So stellen mit LDL-Cholesterin assoziierte genetische Polymorphismen im *HMGCR*-Gen, welches die HMG-CoA-Reduktase als Zielstruktur der Statine kodiert, eine Näherung für eine sehr niedrig dosierte lebenslange Statintherapie dar.

Studien dieser Art wurden mit Genvarianten in Genen durchgeführt, welche die biologischen Ziele der Therapien mit Statinen, Ezetimib und den PCSK9-Inhibitoren kodieren. Eine vergleichbare Analyse für Genvarianten im *ACLY*-Gen, welches die ATP-Citrat-Lyase als Ziel von Bempedoinsäure kodiert, zeigt, dass Genvarianten in den Genen, welche die Ziele von Bempedoinsäure bzw. Statinen kodieren, mit ähnlichen Veränderungen in den Lipoprotein-Subklassen einhergehen – der Mechanismus der LDL-Senkung scheint daher sowohl für Statine als auch für Bempedoinsäure die Hochregulierung des LDL-Rezeptors zu sein [6]. Die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse pro Einheit niedrigeren LDL-Cholesterins war für beide Arten von Genvarianten gleich, was die klinische Wirksamkeit von Bempedoinsäure in der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse vergleichbar mit den Effekten der gut untersuchten Statintherapie prognostiziert. Weiterhin wurde in speziellen Analysen gezeigt, dass Bempedoinsäure auch zusammen mit einem Statin oder Ezetimib wirksam Ereignisse reduzieren sollte. Eine erhöhte Rate an Krebsfällen wurde für die Genveränderungen in *ACLY* nicht gefunden. Die Rate an Diabetes war niedriger – im Unterschied zu den Genvarianten in *HMGCR*. Dies spiegelt auch die Studienergebnisse mit Bempedoinsäure wider (s. u.), in denen eine verminderte Rate an neuem Diabetes im Vergleich zu Placebo auffällig ist – im Gegensatz dazu ist unter Statinen die Rate an neu aufgetretenem Diabetes leicht erhöht.

Klinische Studien

Im Folgenden sollen randomisierte Phase-II- und Phase-III-Studien mit Bempedoinsäure vorgestellt werden. Der Effektivitätspunkt in den bisher veröffentlichten Studien war eine Senkung des LDL-Cholesterins; die Endpunktstudie „CLEAR Outcomes“, die eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse untersucht, befindet sich in der Phase der Nachbeobachtung.

Eine Übersicht ist in ► **Tab. 1** dargestellt.

Phase-II-Studien

Die erste große Phase-II-Studie wurde von Ballantyne und Kollegen 2013 publiziert [7]. Es wurden 177 Patienten mit Hypercholesterinämie eingeschlossen, das LDL-Cholesterin musste zwischen 130–220 mg/dl liegen. Ausschlusskriterien bestanden u. a. in einer kardiovaskulären Vorerkrankung oder einem Diabetes mellitus. Die Teilnehmer durften keine andere lipidsenkende Medikation einnehmen. In aufsteigenden Dosierungen von Bempedoinsäure bis 120 mg/d wurde im Vergleich zu Placebo eine LDL-Cholesterin-Senkung um 26,6% unter der höchsten Dosis von 120 mg verzeichnet. Die Senkung des LDL-Cholesterins war unabhängig von den Triglyzeridwerten der Teilnehmer.

In einer nächsten, 2016 veröffentlichten Studie wurden 134 Teilnehmer mit erhöhtem LDL-Cholesterin trotz Statintherapie untersucht (LDL-Cholesterin 115–220 mg/dl) [8]. Im Vergleich zu Placebo senkte Bempedoinsäure 180 mg täglich das LDL-Cholesterin um 24,3%. Diese Studie gab damit einen ersten wichtigen Hinweis auf die Wirksamkeit von Bempedoinsäure bei Patienten, die bereits mit einem Statin behandelt sind.

Im selben Jahr wurden die Ergebnisse einer Studie mit 349 Teilnehmern berichtet [9]. Zwei Dosen von Bempedoinsäure wurden in Kombination mit Ezetimib mit einer Ezetimib-Monotherapie verglichen. Es gab keine Placebogruppe. Die Teilnehmer konnten eine Statinunverträglichkeit haben, eine manifeste atherosklerotische Erkrankung war hingegen Ausschlusskriterium. Bempedoinsäure 180 mg in Kombination mit Ezetimib 10 mg reduzierte das LDL-Cholesterin um 47,7%. Die erzielte LDL-Cholesterin-Senkung war vergleichbar bei Patienten mit und ohne Statintoleranz.

Phase-III-Studien mit bis zu 1000 Patienten

Die erste Phase-III-Studie war die „CLEAR Tranquility“-Studie, die 2018 veröffentlicht wurde [10]. Eingeschlossen wurden 269 Patienten mit Statintoleranz, jedoch ohne manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung. Das LDL-Cholesterin musste mindestens 100 mg/dl betragen. Die Patienten durften ein Statin in niedriger Dosis einnehmen, wobei pro Tag Rosuvastatin 5 mg, Atorvastatin 10 mg, Simvastatin 10 mg, Lovastatin 20 mg, Pravastatin 40 mg, Fluvastatin 40 mg oder Pitavastatin 2 mg als jeweils

► **Tab. 1** Randomisierte Studien mit Bempedoinsäure mit mindestens 100 Teilnehmern.

Studie	[7]	[8]	[9]	CLEAR Tranquility [10]	[11]	CLEAR Serenity [12]	CLEAR Wisdom [13]	CLEAR Harmony [14]	CLEAR Outcomes [15]
Erstautor (Jahr)	Ballantyne (2013)	Ballantyne (2016)	Thompson (2016)	Ballantyne (2018)	Ballantyne (2019)	Laufs (2019)	Goldberg (2019)	Ray (2019)	Ergebnisse 2022 erwartet
Phase	II	II	II	III	III	III	III	III	III
Anzahl Teilnehmer	177	134	349	269	301	345	779	2230	12 600
Ein-/Ausschlusskriterien									
▪ Statintoleranz				√		√			√
▪ HeFH					√		√	√	
▪ ASCVD	X	X	X	X	√		√	√	√
▪ hohes CV Risiko					√				√
▪ LDL-C (mg/dl)	130–220	115–220 unter Statin	130–220	≥ 100	≥ 100 ≥ 130 (hohes CV Risiko)	≥ 130 (Primärprävention) ≥ 100 (HeFH oder ASCVD)	≥ 70 mg/dl	≥ 70 mg/dl	≥ 100 mg/dl
Randomisierung	1:1:1:1	1:1:1	4:4:4:1:1	2:1	2:2:2:1	2:1	2:1	2:1	1:1
Behandlungsschema	BA 40 mg BA 80 mg BA 120 mg Placebo	BA 120 mg BA Placebo	BA 120 mg BA 180 mg Eze BA 120 mg + Eze BA 180 mg + Eze	BA + Eze Placebo + Eze	BA + Eze (FDC) BA Eze Placebo	BA Placebo	BA Placebo	BA Placebo	BA Placebo
Dauer	12 Wochen	12 Wochen	12 Wochen	12 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	52 Wochen	52 Wochen	3–4 Jahre
Ausgangs-LDL-C (mg/dl)	166,2	135,7	164,6	127,6	149,8	157,6	120,4	103,2	–
LDL-C-Senkung placebokorrigiert	26,6% (BA 120 mg)	24,3% (BA)	30,1% (BA)* 47,7% (BA + Eze)*	28,5%	38,0% (BA/Eze FDC)	21,4%	17,4%	18,1%	–

*: keine Placebogruppe; √: Einschlusskriterium; X: Ausschlusskriterium; BA: Bempedoinsäure 180 mg oder angegebene Dosis; Eze: Ezetimib; FDC: Fixed-dose combination, Kombinationstablette; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; CV: kardiovaskulär; LDL-C: Low-density Lipoprotein Cholesterin

niedrigste zugelassene Dosis in den USA erlaubt waren. Verglichen wurde eine Therapie mit Ezetimib/Bempedoinsäure mit Ezetimib/Placebo. Zusätzlich zu der Hintergrundmedikation mit niedrig dosiertem oder keinem Statin und Ezetimib senkte Bempedoinsäure das LDL-Cholesterin um zusätzlich 28,5%.

Die erste Studie mit Bempedoinsäure, in die Patienten mit manifester atherosklerotischer Erkrankung eingeschlossen wurden, wurde 2019 publiziert [11]. Hier wurden 301 Patienten randomisiert, die entweder eine manifeste atherosklerotische Erkrankung oder ein hohes Risiko dafür hatten; dieses hohe Risiko war wiederum entweder durch das Vorliegen einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren definiert. Die Patienten mussten trotz maximierter Statintherapie ein LDL-Cholesterin von > 100 mg/dl (manifeste atherosklerotische Erkrankung) oder > 130 mg/dl (multiple Risikofaktoren) aufweisen. Die Patienten wurden randomisiert zu

Bempedoinsäure und Ezetimib als Kombinationstablette – womit diese Studie die erste ist, die diese Kombinationstablette untersucht –, Bempedoinsäure oder Ezetimib mono oder Placebo. Die stärkste Senkung des LDL-Cholesterins wurde wie erwartet mit der Kombinationstablette aus Bempedoinsäure und Ezetimib erzielt: Das LDL-Cholesterin wurde in dieser Patientengruppe placebokorrigiert um 38,0% gesenkt.

Ebenfalls 2019 publiziert wurde die „CLEAR Serenity“-Studie [12]. Hier wurden 354 Patienten mit Statintoleranz eingeschlossen. Die Patienten mussten eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie oder eine manifeste atherosklerotische Erkrankung mit einem LDL-Cholesterin von mindestens 100 mg/dl aufweisen oder bei primärpräventiver Indikation für ein Statin ein LDL-Cholesterin von mindestens 130 mg/dl haben. Verglichen mit Placebo wurde das LDL-Cholesterin um 21,4% gesenkt.

In der auch 2019 veröffentlichten „CLEAR Wisdom“-Studie wurden 779 Patienten untersucht, die entweder eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie oder eine manifeste atherosklerotische Erkrankung hatten [13]. Das LDL-Cholesterin musste unter Medikation bei mindestens 70 mg/dl sein. Unter Bempedoinsäure wurde das LDL-Cholesterin verglichen mit Placebo um 17,4% gesenkt.

Phase-III-Studien mit mehr als 1000 Patienten: „CLEAR Harmony“ und „CLEAR Outcomes“

Bei der bisher größten, 2019 publizierten randomisierten Phase-III-Studie zu Bempedoinsäure handelt es sich um die „CLEAR Harmony“-Studie [14]. In diese Studie wurden 2230 Patienten eingeschlossen, die eine manifeste atherosklerotische Erkrankung oder eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie haben mussten. Das LDL-Cholesterin sollte unter Therapie mit lipidsenkenden Medikamenten bei mindestens 70 mg/dl liegen. Eine Statinunverträglichkeit war keine Bedingung für den Studieneinschluss. Die Studie lief über 52 Wochen. Bei einem mittleren Ausgangs-LDL-Cholesterin und 2:1-Randomisierung zu Bempedoinsäure 180 mg oder Placebo wurde das LDL-Cholesterin um 19,2 mg/dl gesenkt, relativ um 18,1% im Vergleich zu Placebo. Unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse waren unter Bempedoinsäure und Placebo gleich häufig; jedoch waren unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Medikation führten, unter Bempedoinsäure häufiger (10,9 vs. 7,1%), ohne dass dies auf spezifische Ereignisse wie muskuläre Beschwerden zurückzuführen war. Weiterhin trat unter der Medikation häufiger eine Gicht auf (1,2 vs. 0,3%). Harnsäure war unter Therapie signifikant höher, ebenso Kreatinin, was durch die Konkurrenz von Bempedoinsäure-Metaboliten an renalen Transportern mit Harnsäure und Kreatinin erklärt wird. In Übereinstimmung mit der genetischen Analyse mit Genvarianten im ATP-Citrat-Lyase-kodierenden Gen war die Rate an Diabetes unter Bempedoinsäure geringer als unter Placebo. Muskuläre Beschwerden traten unter Bempedoinsäure häufiger auf als unter Placebo (13,1 vs. 10,1%), führten jedoch nicht häufiger zum Absetzen der Medikation. Das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse war numerisch geringer in der Bempedoinsäure-Gruppe, jedoch war die Studie nicht zur Detektion solcher Unterschiede gepowert. Bezüglich metabolischer Auswirkungen abgesehen vom LDL-Cholesterin wurden auch das Nicht-HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Apolipoprotein B und CRP signifikant gesenkt.

Die Nachbeobachtungsphase der großen randomisierten Endpunktstudie „CLEAR Outcomes“ läuft aktuell, Ergebnisse werden 2022 erwartet [15]. Eingeschlossen wurden gemäß initialer Planung etwa 12 600 Patienten mit manifester atherosklerotischer Erkrankung, Statinintoleranz und einem LDL-Cholesterin vom mindestens 100 mg/dl.

KURZGEFASST

Bempedoinsäure senkt bei Patienten in Primär- und Sekundärprävention das LDL-Cholesterin mit und ohne begleitende lipidsenkende Therapie um etwa 20–30%. Bisher gibt es keine Anzeichen für sicherheitsrelevante Ereignisse. Die Endpunktstudie „CLEAR Outcomes“ läuft.

Ausblick

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP, Committee for Medical Products for Human Use) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) hat laut Informationen des Vertreibers von Bempedoinsäure in Europa, Daiichi Sankyo, Bempedoinsäure zur Zulassung empfohlen. Dies betrifft sowohl das Monopräparat als auch die Kombinationstablette mit Ezetimib. Eine Zulassung in den USA durch die dort zuständige FDA (Food and Drug Administration) ist kürzlich ebenso erfolgt.

Es ist demnach zu erwarten, dass Bempedoinsäure in absehbarer Zeit zur klinischen Anwendung außerhalb von Studien zur Verfügung stehen wird.

Fazit

Bempedoinsäure senkt LDL-Cholesterin über einen vergleichbaren Mechanismus wie Statine, wird jedoch nicht im Muskel aktiviert. Bempedoinsäure senkt das LDL-Cholesterin als Monotherapie um bis zu 20–30%, und um bis zu 40% mit Ezetimib. Die Substanz erscheint nach den bisherigen Erkenntnissen sicher. Bempedoinsäure stellt vor allem für Patienten mit nicht erreichten LDL-Cholesterin-Zielwerten und statinassozierten Muskelschmerzen eine zukünftige Therapieoption dar (s. Infobox).

INFOBOX BEMPEDOINSÄURE [3, 6, 13 – 15]

Bempedoinsäure

- hemmt hepatische Cholesterinbiosynthese (oberhalb der Statine)
- Prodrug, wird im Muskel nicht aktiviert
- genetische Modellierung: ähnliche Effekte wie Statine pro LDL-C-Senkung
- LDL-C-Senkung Bempedoinsäure Monotherapie:
 - ~ 25% bei statinnaiven Patienten,
 - ~ 16% zusätzlich zu Statin
- LDL-C-Senkung Bempedoinsäure-Ezetimib-Kombinationstablette:
 - ~ 45% bei statinnaiven Patienten,
 - ~ 35% zusätzlich zu Statin
- Sicherheit:
 - gute Verträglichkeit, auch bei Patienten mit „Statinintoleranz“
 - fragliches Signal bez. geringer Erhöhung Harnsäure/Gicht (Inhibition renaler Transporter)
 - fragliches Signal bez. verbesserter Glukosetoleranz
 - ~ 25% CRP-Senkung
- Endpunktstudie „CLEAR Outcomes“, n > 12 000 mit statinassozierten Muskelschmerzen, Nachbeobachtung bis Dezember 2021

Danksagung

Die Autoren danken Isabell Katzmann für die Erstellung der Abbildung.

Interessenkonflikt

J. L. Katzmann hat oder wird Reisekosten zu Kongressen von Novartis und Daiichi Sankyo erstattet bekommen. U. Laufs hat Honorare für Vorträge von Amgen, BerlinChemie, Daiichi Sankyo und Sanofi erhalten.

Literatur

- [1] Katzmann JL, Tünnemann-Tarr A, Laufs U. Europäische Leitlinien zu Lipiden 2019: Was ist neu? *Herz* 2019; 44: 688–695. doi:10.1007/s00059-019-04861-7
- [2] Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- [3] Pinkosky SL, Newton RS, Day EA et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016; 7: 13457. doi:10.1038/ncomms13457
- [4] Burke AC, Telford DE, Huff MW. Bempedoic acid: effects on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2019; 30: 1–9. doi:10.1097/MOL.0000000000000565
- [5] Katzmann JL, Ference BA, Laufs U. Prinzip der mendelschen Randomisierung und Anwendung in der kardiovaskulären Medizin. *Kardiologie* 2019; 34: 154. doi:10.1007/s12181-019-0328-z
- [6] Ference BA, Ray KK, Catapano AL et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 1033–1042. doi:10.1056/NEJMoa1806747
- [7] Ballantyne CM, Davidson MH, MacDougall DE et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1154–1162. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.050
- [8] Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE et al. Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1928–1933. doi:10.1016/j.amjcard.2016.03.043
- [9] Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 556–567. doi:10.1016/j.jacl.2015.12.025
- [10] Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277: 195–203. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002
- [11] Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK 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. doi:10.1177/2047487319864671
- [12] Laufs U, Banach M, Mancini GBJ et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011662. doi:10.1161/JAHA.118.011662
- [13] Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG 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: 1780–1788. doi:10.1001/jama.2019.16585
- [14] Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022–1032. doi:10.1056/NEJMoa1803917
- [15] ClinicalTrials.gov. Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo (CLEAR Outcomes). Im Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406>; Stand: 25.04.2020