

Sehr geehrte, liebe Frau Kollegin, sehr geehrter, Lieber Herr Kollege,

erst im letzten Kardiobrief haben wir über Inclisiran berichtet, einen über RNA-Interferenz wirksamen Cholesterinsenker, der nur alle sechs Monate injiziert werden muss – schon geht es mit dem Thema Lipidsenker weiter. Bempedoinsäure greift an anderer Stelle als Statine in die Cholesterin-Biosynthese ein. Die Hemmung der ATP-Citrat-Lyase ist ein neues Prinzip. Ein Vorteil ist, dass die Bempedoinsäure aktivierende Enzym in Skelettmuskelzellen nicht vorhanden ist, so dass der neue Wirkstoff anders als Statine keine muskelbezogenen Nebenwirkungen hat.

Herzliche kollegiale Grüße aus Ruit
Ihr Christian Herdeg

DAS SPANNENDE THEMA

BEMPEDOINSÄURE: SCHON WIEDER EIN NEUER LIPIDSENKER

Im Gegensatz zu Statinen ist Bempedoinsäure ein Pro-drug, das in der Leber durch die langkettige Acyl-CoA-Synthetase-1 (ACSVL1) aktiviert wird. Der aktive Metabolit ETC-1002-CoA hemmt das Enzym Adenosintri-phosphat-Citrat-Lyase (ACL). Dieses wandelt im Zytosol Citrat in Acetyl-CoA um, was wiederum eine zentrale Ausgangssubstanz für die Cholesterin-Biosynthese ist. Ähnlich wie bei den Statinen führt die Hemmung von ACL zu einer Hochregulation der hepatischen LDL-Rezeptoren; infolgedessen sinkt der LDL-C-Plasmaspiegel. Zusätzlich führt die ACL-Inhibition zu einer Suppression der Biosynthese von Fettsäuren in der Leber.

Die Zulassung basiert auf vier Phase-III-Studien des CLEAR-Studienprogramms an insgesamt 3.623 Patienten mit Hypercholesterinämie (CLEAR Harmony, CLEAR Wisdom, CLEAR Tranquility und CLEAR Serenity). Die Probanden wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten einmal täglich entweder 180 mg Bempedoinsäure oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie über einen Zeitraum von 12 bis 52 Wochen. Der primäre Endpunkt in allen Studien war die mittlere prozentuale Reduzierung des LDL-Cholesterin-Werts in Woche 12 gegenüber dem Studienbeginn im Vergleich zu Placebo.

Um es kurz zu machen: Das LDL-C wurde in den verschiedenen Gruppen signifikant um 17,8 – 24,5% gesenkt.

Die Auswahl der Studienpopulation zeigt, wo der Hersteller den Haupteinsatzbereich sieht:

1. Vaskuläre Patienten, die den Zielwert mit Statin bislang nicht erreicht haben – also mit einer therapeutischen Lücke zum empfohlenen Zielwert.
2. Patienten mit Statin-Intoleranz

Bempedoinsäure ist als Monopräparat (Nilemdo® 180 mg Filmtabletten) sowie als Kombinationspräparat mit Ezetimib (Nustendi® 180 mg/10 mg Filmtabletten, beides Daiichi Sankyo) erhältlich.

KOMMENTAR

Wie bei Inclisiran fehlt auch für die Bempedoinsäure noch eine große Endpunktstudie. Ob die gezeigte LDL-C-Reduktion durch Bempedoinsäure auch in eine klinisch relevante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen mündet, wird derzeit in der CLEAR-OUTCOMES Studie bei ca. 14.000 Patienten geprüft. Ergebnisse werden 2023 erwartet.

Insgesamt ist es sehr erfreulich, dass sich auf dem wichtigen Gebiet der Fettstoffwechselstörungen derzeit so viel tut. Ähnlich wie bei der Blutdruckbehandlung könnte die Reise vielleicht dahin gehen, schon frühzeitig eine Kombination von 2-3 Substanzen zu wählen. Wir wissen, dass die Dosisverdoppelung eines Statins mono oft nur wenige Prozent Wirkverbesserung bringt, die Nebenwirkungen aber deutlich ansteigen. So könnte eine frühzeitige Kombination Nebenwirkungen minimieren und gleichzeitig die therapeutische Lücke bis zur Zielwerterreichung schließen.

Doch grau ist alle Theorie – die nächsten Jahre werden zeigen, ob das klappt.



Prof. Dr. med. Christian Herdeg
Chefarzt der Klinik für Innere Medizin,
Herz- und Kreislauferkrankungen

TELEFON 0711 / 4488-11450
FAX 0711 / 4488-11459
E-MAIL c.herdeg@medius-kliniken.de

medius KLINIK OSTFILDERN-RUIT
AKADEMISCHES LEHRKRANKENHAUS
DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
Hedelfinger Straße 166
73760 Ostfildern

