

# NEUE MEDIKAMENTE zur Cholesterinsenkung

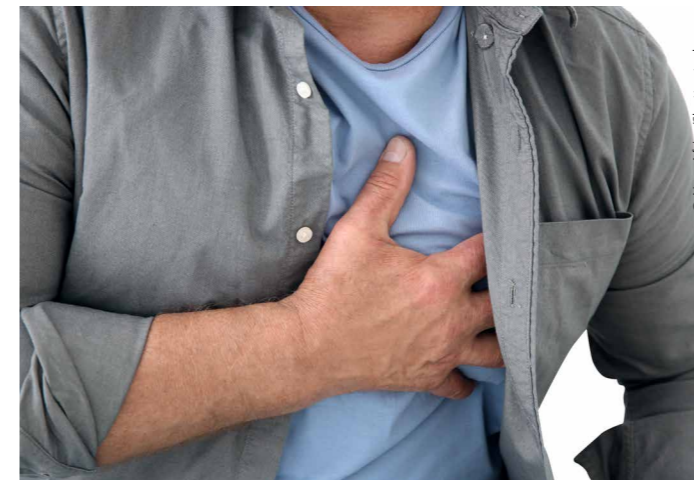
## Kann die Behandlung mit Statinen das Risiko für Gefäßerkrankungen senken?

Cholesterin, insbesondere das Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterin spielt in der Entstehung der Gefäßverkalkung (Atherosklerose) eine zentrale Rolle. Sowohl epidemiologische und genetische Untersuchungen als auch medikamentöse Studien sprechen dafür, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins atherosklerotische Erkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall verhindern kann. Die am häufigsten verwendeten, und wohl am besten untersuchten Medikamente, stellen dabei die Statine dar. Diese Medikamente hemmen die Synthese von Cholesterin in der Leber durch Blockade des Enzyms HMG-Co-A Reductase. Dadurch produzieren die Leberzellen mehr Rezeptoren für das LDL-Cholesterin und senken so die Blutspiegel des LDL um bis zu 50%. Viele Studien haben nun untersucht, ob eine Behandlung mit den Statinen das Risiko für Gefäßerkrankungen senken kann, wobei sowohl Patienten mit bereits stattgehabtem Herzinfarkt oder Schlaganfall als auch Patienten mit einem hohen Risiko dafür (z.B. durch hohe Cholesterinwerte) untersucht wurden. Große Untersuchungen, die die Ergebnisse vieler Studien zusammengefasst ha-

ben (sogenannte Meta-Analysen), haben gezeigt, dass eine Senkung des LDL Cholesterins um ca. 40 mg/dl das Risiko der Herz/Kreislauf Erkrankungen um ca. 20% reduzieren kann. Internationale Guidelines z.B. der Europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) empfehlen deshalb bei Patienten mit Gefäßerkrankungen oder einem hohen Risiko den LDL Spiegel auf unter 55 mg/dl zu senken. Ist nun tatsächlich das LDL an den Gefäßerkrankungen schuld oder wirken die Statine besonders Gefäß-protektiv? Für die LDL-Theorie spricht, dass auch Medikamente, die LDL durch eine andere Wirkungsweise als Statine senken, einen ähnlichen positiven Effekt auf Blutgefäße ausüben können. Dazu zählen Ezetimib, das die Aufnahme von Cholesterin im Darm hemmt und die sogenannten PCSK9 Hemmer, die den Abbau des LDL-Rezeptors blockieren. Statine, als die Basis der Cholesterin-senkenden Therapie, weisen jedoch auch Nebenwirkungen wie Erhöhung der Leberwerte und Muskelschmerzen auf. Insbesondere die Myopathie führt oft dazu, dass Statine wegen Unverträglichkeit nicht eingenommen werden; man schätzt, dass ca. 10% der Patienten Statine aufgrund dieser Myopathien nicht tragen. Bei diesen Patienten kommt es dadurch oft zu

einer unzureichenden Behandlung des Cholesterins, obwohl eine Senkung z.B. aufgrund eines vorangegangenen Herzinfarktes dringend notwendig wäre. Für diese Patienten scheint es nun neben den oben erwähnten Medikamenten eine weitere Alternative zu geben.

Die Bempedoinsäure hemmt wie Statine die Cholesterinsynthese in der Zelle, jedoch durch die Blockierung eines anderen Enzyms, der ATP Citrat Lyase. Entscheidend ist jedoch, dass die Bempedoinsäure eine inaktive Vorstufe des Medikamentes darstellt, die erst durch ein weiteres Enzym der Leberzelle, dem ACSVL1, in das aktive Bempedoyl-CoA umgewandelt wird, das dann schlussendlich die Cholesterinsynthese hemmt. Im Gegensatz zu Leberzellen enthalten nun jedoch Muskelzellen das Enzym ACSVL1 nicht, in der Muskelzelle entsteht deshalb das aktive Medikament nicht und entsprechend treten auch keine Muskel-Nebenwirkungen auf. Kann die Bempedoinsäure nun bei Patienten mit Gefäßerkrankungen oder einem hohen Risiko dafür, die Statine nicht zu tragen, das LDL-Cholesterin ausreichend senken, sodass es zu weniger Gefäßerkrankungen kommt? Diese Frage hat die CLEAR Studie untersucht deren Ergebnisse vor kurzem publiziert wurden (1).



Untersuchungen als auch Studien sprechen dafür, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins atherosklerotische Erkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall verhindern kann.

## Ablauf der Studie

Es wurden in dieser Studie fast 14.000 Patienten mit Statin-Intoleranz untersucht, die im Sinne einer Sekundärprävention bereits manifeste Gefäßerkrankungen aufwiesen (koronare Herzkrankheit, zerebro-vaskuläre Erkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit; 70% der Patienten) oder Patienten mit einem hohen Risiko für Gefäßerkrankungen (Primärprävention, 30% der Patienten). Die Patienten erhielten 180 mg Bempedoinsäure 1x täglich oder Placebo. Der primäre Untersuchungsendpunkt war das Auftreten von kar-

diovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Schlaganfall oder Myokardinfarkt oder die Notwendigkeit einer Revascularisation an den Koronargefäßen. Bempedoinsäure führte zu einer stärkeren LDL Reduktion als Placebo (29.2 mg/dl oder 21.1%) und zu einer signifikanten Reduktion des primären Endpunktes (13% relative Risikoreduktion). Auch die sekundären Endpunkte kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Myokardinfarkt (15% relative Risikoreduktion), tödlicher oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt (23% relative Risikoreduktion) und Notwendigkeit einer koronaren Revascularisation (19% relative Risikoreduktion) wurden durch Bempedoinsäure signifikant reduziert. Bei den sekundären Endpunkten Schlaganfall und Mortalität bestand kein signifikanter Unterschied. An Nebenwirkungen trat bei Bempedoinsäure häufiger Gicht, Cholelithiasis, sowie ein Anstieg von Harnsäure, Leberwerten und Nierenwerten auf. Es bestand jedoch kein Unterschied bei Nebenwirkungen betreffend Muskulatur und Glucose Stoffwechsel.

## Ergebnisse der Studie

Die Ergebnisse der CLEAR Studie zeigen, dass Bempedoinsäure in Patienten mit Statin-Unverträglichkeit und Gefäßerkrankungen bzw. einem hohen Risiko dafür, weitere kardiovaskuläre Erkrankungen signifikant verhindern kann und somit eine hervorragende Ergänzung im Spektrum der Cholesterin-senkenden Therapie darstellt.

Sollten Sie Fragen oder Anregungen haben, stehen mein Team und ich jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Primar Ao. Univ. Prof.  
Dr. Rudolf Kirchmair  
Departmentleiter Kardiologie

  
REHA ZENTRUM MÜNSTER  
Klinikum für Rehabilitation in Tirol

## Referenzen

(1) Nissen SE et al., Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med 2023;388:1353-64.

