

Neue Lipidsenker Teil 1: Inclisiran und Bempedoinsäure [CME]

Zusammenfassung: In den letzten eineinhalb Jahren wurden drei Lipidsenker mit neuartigen Wirkprinzipien zugelassen. Die erhoffte klinische Wirksamkeit dieser Medikamente basiert auf einer noch effektiveren Senkung des Surrogatparameters LDL-Cholesterin (LDL-C) und geht davon aus, dass dadurch Gefäßkomplikationen vermindert werden und das Leben verlängert wird. Dabei ist weder der Nutzen der empfohlenen LDL-C-Zielwerte noch die extreme Behandlungspraxis „The lower the better“ ausreichend belegt.

Inclisiran ist eine sog. „small interfering RNA“ (siRNA), die die intrazelluläre Translation von Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) hemmt. Dadurch wird der Abbau von LDL-C-Rezeptoren in der Leber gehemmt. In Kombination mit Statinen und Ezetimib resultiert eine additive LDL-C-Senkung um 55%. Inclisiran muss nur alle 6 Monate injiziert werden. Zur Sicherheit bei Langzeitanwendung ist noch nichts bekannt.

Bempedoinsäure hemmt wie die Statine die Cholesterin-Biosynthese in den Hepatozyten. Durch eine resultierende Überexpression von LDL-Rezeptoren und in Kombination mit einem Statin wird das LDL-C zusätzlich um 15% gesenkt. Bei Statin-intoleranten Personen senkt es, in Kombination mit Ezetimib vs. Ezetimib allein, das LDL-C um weitere 23%. Die Verträglichkeit scheint moderat: Im Vergleich zu Placebo kommt es zu signifikant mehr Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Zudem besteht ein erhöhtes Interaktionspotenzial mit anderen Arzneimitteln.

Die Wirkungen dieser beiden neuen Lipidsenker auf patientenrelevante Endpunkte sind bislang weitgehend unbekannt, und eine Nutzen-Risiko-Bewertung ist deshalb noch nicht möglich.

Die Senkung erhöhter Blutfette mit dem Ziel, atheromatöse Gefäßerkrankungen zu vermeiden, wird komplexer und teurer. Dies ist u.a. so, weil das Konzept „Treat to target“ mit sehr niedrigen Zielvorgaben für den Surrogat-Endpunkt LDL-C („the lower the better“) in den Leitlinien wichtiger Fachgesellschaften und dank eines intensiven Marketings bei vielen Ärzten verankert werden konnte (vgl. 1). Da die strengen Zielvorgaben für das LDL-C selten mit einem Wirkstoff allein zu erreichen sind, werden hierzu nun Zwei- und Dreifach-Kombinationen erforderlich. „Treat to target“ führt zu einem Behandlungsautomatismus, der vielen neuen Wirkstoffen die Möglichkeit einer breiten Anwendung eröffnet – selbst wenn (noch) gar kein Nachweis vorliegt, dass kardiovaskuläre Ereignisse/Erkrankungen (kVE), wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall, oder das Überleben

Inhalt

Neue Lipidsenker Teil 1:	
Inclisiran und Bempedoinsäure	97
Die STEP-Studie aus China: Stärkere Blutdrucksenkung bei älteren Hypertonikern senkte nicht die Letalität	99
Neue Informationen zu venösen Thromboembolien unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva	102
Paracetamol weiterhin ein Arzneimittel der Wahl bei Fieber und Schmerzen in der Schwangerschaft	103
Frühe Behandlung mit einem Statin nach Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacke?	103

Dosisangaben ohne Gewähr.

günstig beeinflusst werden. Da zugleich immer wieder die Diskussion um Statin-Unverträglichkeiten angeregt wird, steigt die Nachfrage nach „innovativen“ Lipidsenkern.

In den letzten eineinhalb Jahren wurden drei Lipidsenker mit neuen Wirkprinzipien durch die EU-Kommission zugelassen: Inclisiran (Leqvio®), Bempedoinsäure (Nilemdo®) und Evinacumab (Evinac®, Evkeeza®). Mit weiteren Zulassungsanträgen ist zu rechnen, etwa für Obicetrapib aus der Gruppe der Cholesterinester-Transferprotein (CETP)-Inhibitoren, das gerade in der sog. ROSE-Studie (Randomized study of Obicetrapib as an adjunct to Statin Therapy) untersucht wurde. Es soll das LDL-C zusätzlich zu Statinen um weitere 50% senken (2).

Zu bedenken ist hier, dass die erhoffte klinische Wirksamkeit auf dem Surrogatparameter „effektivere LDL-C-Senkung“ basiert und zusätzlich auf einer aus populationsbasierten Analysen abgeleiteten Annahme, dass ein immer niedrigerer LDL-C-Wert ein komplikationsärmeres Überleben ermöglicht. Dabei sind weder die empfohlenen LDL-C-Zielwerte noch der Nutzen des Behandlungskonzepts „The lower the better“ belegt. Nur die 2019 publizierte TST-Studie, die zwei verschiedene LDL-C-Zielwerte in der Sekundärprävention nach Schlaganfall oder TIA untersucht hat, kam zu dem Ergebnis, dass Patienten von niedrigeren LDL-C-Werten (< 70 mg/dl vs. 90-110 mg/dl) profitieren können (3). Der beobachtete Unterschied von absolut 2,4% nach 3,5 Jahren war jedoch nur knapp signifikant (Relatives Risiko = RR: 0,78; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,61-0,98; p = 0,04). Zudem erreichte in dieser Studie nur jeder 2. Patient den niedrigen Zielwert, und bei einem weiteren Drittel wurde die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Wir sind davon überzeugt, dass die „Verbesserung eines Laborwerts“ per se keine Verordnung von Arzneimitteln