Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Neue Therapieoptionen zur Lipidkontrolle // New therapy options for lipid control

Engler C, Tschoner A
Ebenbichler C

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2022; 29 (5-6), 160-166

Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
Member of the ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

ACVC Association for Acute CardioVascular Care
In Kooperation mit der ACVC

Indexed in ESCI part of Web of Science
Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Medtronic
Engineering the extraordinary

Expert 2 Expert 2026

15.01. – 17.01.2026, Linz

Gemeinsam für eine bessere Patientenversorgung.

OmniaSecure | Micra 2 | Aurora | Affera | LINQ II | TYRX

Vorabanmeldung aufgrund limitierter Plätze notwendig.
Bei Interesse bitte bei Ihrem Medtronic Außendienstmitarbeiter anfragen.

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Neue Therapieoptionen zur Lipidkontrolle

C. Engler, A. Tschoner, C. Ebenbichler

Kurzfassung: Atherosklerose ist hauptverantwortlich für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die häufigste Todesursache der Welt. Daran maßgeblich beteiligt sind erhöhte Bluttfettwerte. Diese Arbeit soll einen Einblick in die etablierten, neuen und in Entwicklung befindlichen Therapien bieten.

Statine sind die Mittel der Wahl in der Therapie der Hypercholesterinämie. Sie ermöglichen eine signifikante Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) und senken das kardiovaskuläre Risiko (CVR). Ezetimib stellt eine potente Therapieintensivierung in Kombination mit Statinen dar und sorgt für eine zusätzliche Senkung des LDL-C und des CVR. Antikörper gegen PCSK9 sind seit einigen Jahren zugelassen. Die zusätzliche LDL-C-Senkung, die Minimierung des CVR und die gute Verträglichkeit, auch bei statinintoleranten Patienten, hat PCSK9-Inhibitoren etabliert. Mit der Bempedoinsäure wurde 2020 ein neuer Wirkstoff zugelassen. Er senkt LDL-C signifikant und falls die laufende kardiovaskuläre Endpunktstudie zeigt, dass der Wirkstoff auch das CVR senkt, stellt dieser eine zusätzliche Therapiemöglichkeit dar. Evinacumab zeigte eine signifikante Senkung von LDL-C und Triglyzeriden mit einem unbedenklichen Sicherheitsprofil, es stellt eine hochpotente Therapiemöglichkeit für Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie dar. Volanesorsen, ein 2019 für die Behandlung des familiären Chylomikronämie-Syndroms zugelassener Wirkstoff, senkt Triglyzeridwerte ebenfalls signifikant. Aufgrund der Nebenwirkungen bedarf es aber engmaschiger Kontrollen. Ende 2020 wurde Inclisiran zugelassen. Es senkt LDL-C bei 2× jährlicher Verabreichung signifikant. Mit der Endpunktstudie ist 2024 zu rechnen. Erhöhtes Lipoprotein(a) ist ein stark verbreiterter Risikofaktor und betrifft 20 % der Weltbevölkerung. Zwei Wirkstoffe zur Behandlung befinden sich in der klinischen Erprobung, welche eine große bestehende Lücke in der Behandlung dieses Risikofaktors schließen könnten.

Kontinuierliche Fortschritte in der Wissenschaft führen zu immer besseren Therapien. In Zukunft wird es Ärzten möglich sein, lipidologische Erkrankungen individueller therapieren und bisher schwer therapierbare Hyperlipidämien besser behandeln zu können.

Schlüsselwörter: Dyslipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, LDL-Cholesterin, Lipoprotein(a)

Abstract: New therapy options for lipid control. Cardiovascular disease due to atherosclerosis is the most common reason for morbidity and mortality worldwide. Different types of dyslipidemia are the main risk factor for atherosclerosis. This work gives an overview on the established, new and upcoming therapies in the treatment of dyslipidemia.

Statins are the treatment of choice in the therapy of elevated LDL-cholesterol (LDL-C). They enable a significant reduction of LDL-C and the risk for cardiovascular disease (CVD). If therapy targets are not met by monotherapy, ezetimibe is the therapy intensification of choice. It allows an additional decrease of LDL-C and risk for CVD in combination with Statins. PCSK9 antibodies are an approved method to significantly decrease LDL-C and the risk for CVD. Due to their good tolerability they are a potent option for patients suffering from statin associated muscle symptoms. Bempedoic acid is a recently approved therapy showing significant decrease in LDL-C. Depending on the ongoing cardiovascular outcome trial (CVOT) bempedoic acid could be a new promisint therapy for hypercholesterolemia. The antibody evinacumab shows significant decrease of LDL-C and triglycerides. Evinacumab is an additional therapy for patients with severely elevated LDL-C and triglycerides. Volanesorsen, a recently approved therapy for familial chylomicronemia syndrome significantly decreases triglycerides. Due to its side effects, it requires close monitoring of patients. In December 2020 inclisiran was approved. It needs to be administered only twice a year and decreases LDL-C similar to PCSK9 inhibitors. The CVOT results for inclisiran are expected in 2024. Elevated lipoprotein(a) levels are a common risk factor for CVD. Currently two substances are in clinical trials, which could close a significant gap in lipidology.

The constant progress in research leads to improved therapies. This enables more individualized therapies for patients suffering from lipid disorders regarding their therapy goals and potential side effects. Furthermore, conditions that are difficult to treat to date are at the verge of being manageable in the future. **J Kardiol 2022; 29 (5–6): 160–6.**

Key words: dyslipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, LDL-cholesterol, Lipoprotein(a)

Einleitung

Mit stetig steigender Tendenz sind Erkrankungen des kardiovaskulären Systems die Haupttodesursache weltweit [1]. Atherosklerose ist hauptverantwortlich für diese Erkrankungen. Die Hauptursache für Atherosklerose sind Apoliprotein B- (ApoB) enthaltende Partikel, hauptsächlich Low-Density-Lipoprotein (LDL) [2]. Die Bedeutung des Cholesterins in der Entstehung der Atherosklerose und Therapien wurden im 20. Jahrhundert intensiv beforscht. In den 1970er-Jahren wurde eine Möglichkeit entdeckt, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterinsynthese mittels Statinen zu hemmen. Diesen Mechanismus nutzend, wurde 1987 mit Lovastatin das erste LDL-senkende Medikament von der US-Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, und damit die erste effiziente Therapie für Patienten mit Hypercholesterinämie. Bis heute wurden und werden stetig neue lipidsenkende Therapien weiter- und neuentwickelt und somit Therapiemöglichkeiten für Patienten (Tab. 1).

Etablierte Therapieoptionen

Statine

1994 zeigte die Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) noch nie erzielte Ergebnisse. Simvastatin senkte das LDL-Cholesterin (LDL-C) um 35 % und zeigte eine relative Risikoreduktion für kardiovaskulären Tod, für koronare und kardiovaskuläre Ereignisse und für Bypässe und Interventionen. Diese Studie war die erste, die eine signifikante Senkung der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität durch LDL-Senkung zeigen konnte [3]. Statine hemmen die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) [4, 5]. Diese ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der hepatischen Cholesterinsynthese [5–7]. Durch diese Inhibition wird kompensatorisch die Zahl der LDL-Rezeptoren erhöht und damit mehr LDL-C aus der Zirkulation entfernt.

Statin-assoziierte Muskelbeschwerden (SAMS) sind die häufigste Nebenwirkung. Mithilfe des SAMS Clinical Index

Eingelangt am 21.12.2020; angenommen nach Revision am 20.07.2021;
Pre-Publishing online: 26.11.2021

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Ebenbichler, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35;
E-Mail: christoph.ebenbichler@i-med.ac.at.

Tabelle 1: Ein Jahrhundert Cholesterinforschung und Medikamentenentwicklung. Erstellt nach [5].

1910	Humane atherosklerotische Plaques beinhalten Cholesterin
1913	Cholesterinreiche Ernährung führt zu Atherosklerose beim Kaninchen
1919	Nicht-tödliche Myokardinfarkte beim Menschen entdeckt
1933	Entdeckung der Produkthemmung in der Cholesterinsynthese
1938	Erstbeschreibung der familiären Hypercholesterinämie
1950	Biosyntheseweg von Cholesterin aufgedeckt
1951	Fettreiche Ernährung erhöht Plasmacholesterinspiegel
1953	Erste Hinweise für Cholesterin als Risikofaktor
1955	LDL als Risikofaktor für KHK erkannt
1973	Entdeckung des LDL-Rezeptors
1976	Statine (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren) entdeckt
1981	Statine erhöhen LDL-Rezeptorzahl
1987	Zulassung des ersten Statins
1994	4S – Statine verringern das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität
1997	Sterol regulatory element binding protein- (SREB-) Signalweg geklärt
1998	Entwicklung Ezetimib
2002	Ezetimib zugelassen
2003	Entdeckung PCSK9
2006	Funktion von PCSK9 geklärt
2012	Zulassung von Mipomersen in den USA für homozygote FH
2013	Zulassung von Lomitapid für homozygote FH in der EU
2015	IMPROVE-IT zeigt, dass Ezetimib das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität senkt.
	Zulassung PCSK9-Inhibitoren in der EU
2017	FOURIER-Studie zeigt Senkung des zusammengesetzten Endzieles
2018	ODYSSEY-Outcome-Studie zeigt Senkung des zusammengesetzten Endzieles
2019	Start der kardiovaskulären Endpunktstudie mit Bempedoinsäure (CLEAR-OUTCOMES)
	Zulassung von Volanesorsen in der EU
2020	Start der Phase-III-Studie mit Lp(a) ASO (TQJ230) (HORIZON)
	Start der Phase-II-Studie Lp(a) siRNA (AMG890)
	Start der Phase-III-Studie mit ApoC3 ASO der dritten Generation (BALANCE)
	Publikation der Phase-II- und -III-Studien von Evinacumab [54, 55]
	Publikation der Phase-III-Studien von Inclisiran [63, 64]
	Zulassung der Bempedoinsäure in der EU
	Zulassung von Inclisiran in der EU

(SAMS-CI) kann abgeschätzt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Muskelsymptome des Patienten durch die Statineinnahme verursacht oder verschlechtert wurden [8]. Schwere Nebenwirkungen sind selten. Erhöhte Plasmakonzentrationen steigern die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen, dies ist assoziiert mit Polymorphismen im *SLCO1B1*-Gen, dem leberspezifischen Transporter für Statine [9]. Die hochpotenten Statine Rosuvastatin und Atorvastatin senken das LDL-C um bis zu 50 % und sind derzeit die Mittel der Wahl in der Behandlung der Hypercholesterinämie [10, 11] (Tab. 2).

Ezetimib

Im Jahr 2002 wurde Ezetimib von der FDA zugelassen. Es hemmt die Aufnahme von biliärem und Nahrungscholesterin am Bürstensaum der Dünndarmenterozyten über das Niemann-Pick C1-like Protein 1, welches als Steroltransporter fungiert und durch Ezetimib inhibiert wird [12]. Die Kombination Simvastatin und Ezetimib senkte das LDL-C zusätzlich um 24 % (Tab. 2). Die IMPROVE-IT-Studie belegte im Jahr 2015, dass Ezetimib, in Kombination mit einem Statin, das Risiko für den zusammengesetzten Endpunkt signifikant senkt [13]. Ezetimib ist das Mittel der Wahl zur Therapieintensivierung bei Nichterreichen der Zielwerte oder bei Statinintoleranz [11].

PCSK9-Inhibitoren

2015 wurden Alirocumab und Evolocumab zugelassen. Beide Wirkstoffe sind humane monoklonale Antikörper gegen Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9). PCSK9 sorgt im physiologischen Zustand dafür, dass der LDL-Rezeptor nach der Bindung und Endozytose abgebaut wird. Durch Neutralisierung von PCSK9 mittels Antikörper wird der Rezeptor nicht abgebaut und rezirkuliert bis zu über 100×. Die Rezeptorgesamtzahl nimmt zu und es wird mehr LDL-C aus dem Kreislauf aufgenommen (Abb. 1) [14].

Zwei kardiovaskuläre Endpunktstudien – ODYSSEY Outcomes (Alirocumab) und FOURIER (Evolocumab) – zeigten, dass PCSK9-Inhibitoren zusätzlich zu einer bestehenden hochpotenten und hochdosierten Statintherapie eine weitere LDL-Senkung um etwa 50 % ermöglichen (Tab. 2). Beide Studien bedienten sich eines kombinierten Endpunktes. Dieser setzte sich aus Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisierung und kardiovaskulärem Tod zusammen. Der kombinierte Endpunkt der Studien wurde um 15 % gesenkt. Alirocumab senkt das Risiko für koronare und kardiovaskuläre Ereignisse. Evolocumab senkt das Risiko für Myokardinfarkte, Schlaganfall und koronare Revaskularisationen [15, 16].

Bei Nichterreichen des Therapiezieles unter hochpotenter Statin- und Ezetimibtherapie sind PCSK9-Inhibitoren indiziert. Genauso stellen sie die Therapie der Wahl bei statinintoleranten Patienten dar, welche unter Ezetimibtherapie das Therapieziel nicht erreichen und bei Patienten mit einer familiären Hypercholesterinäme (FH), die mit oraler Therapie das LDL-Ziel nicht erreichen [11].

Lomitapid

Lomitapid senkt LDL-C durch Interaktion mit dem mikrosomalen Lipidtransferprotein (MTP). Dies verringert die ApoB-Produktion (Abb. 1). Lomitapid senkt das LDL-C um 50 %. Aufgrund des Wirkmechanismus kann es zu Steatosen kommen (Tab. 2). Lomitapid ist in Europa zur Behandlung der homozygoten und der schweren heterozygoten FH zugelassen. Durch das Nebenwirkungsprofil, die hohen Kosten und die eingeschränkte Indikation ist die Anwendung begrenzt [11, 17–21].

Fibrate

Fibrate hemmen die Cholesterinsynthese, erhöhen die Lipoproteinlipaseaktivität und den Fettsäureabbau. Fibrate senken Triglyzeride um bis zu 50 %, die LDL-C-Reduktion liegt unter 20 % und die HDL-C-Erhöhung ist < 20 % [11] (Tab. 2). Die Studienlage bezüglich Reduktion des kardiovaskulären Ri-

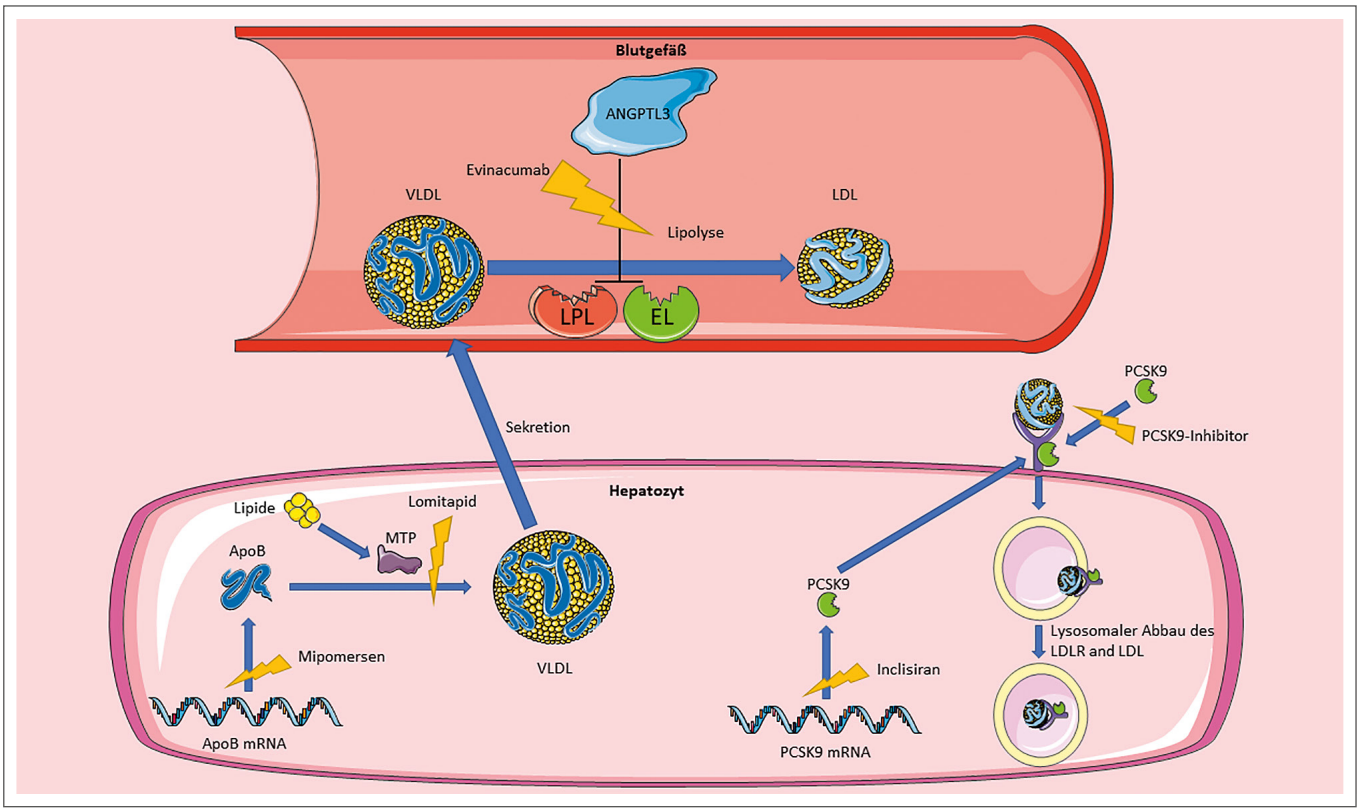

Abbildung 1: Von der Mutation zur Therapie.
Loss-of-function- (LOF-) Mutationen in den Genen von Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9), Angiopoietin-like Protein 3 (ANGPTL3), mikrosomalen Lipidtransferprotein (MTP) und Apolipoprotein B (ApoB) führen zu stark erniedrigten Low-Density-Lipoprotein- (LDL-) Spiegeln. Die Entdeckung dieser Mutationen führte zur Entwicklung von mehreren lipidsenkenden Therapien.
LDL-Rezeptoren (LDLR) sitzen auf der Zelloberfläche der Hepatozyten. Sie binden LDL-Partikel durch Interaktion mit ApoB. Bindet PCSK9 vor der Endozytose bereits an den LDLR, dann wird der LDLR lysosomal abgebaut. Inhibition von PCSK9, mittels humaner monoklonaler Antikörper oder Inclisiran, führt dazu, dass die LDLR öfters rezirkulieren und mehr LDL abbauen [14]. Die Lipoproteinlipase (LPL) und die endotheliale Lipase (EL) hydrolysieren Lipoproteine. ANGPTL3 inhibiert LPL und EL und hemmt damit die Hydrolyse von Lipoproteinen. Evinacumab, ein humaner monoklonaler Antikörper, inhibiert ANGPTL3, dies führt zu einer gesteigerten Hydrolyse von Lipoproteinen und damit einer signifikanten Verringerung von Plasmacholesterin und -trigylzeriden [49, 50]. ApoB ist das wichtigste Apolipoprotein von LDL. Patienten mit LOF-Mutationen im ApoB- und MTP-Gen produzieren sehr wenig bis gar kein ApoB und LDL [48]. Mipomersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, welches die mRNA von ApoB als Ziel hat und somit die Produktion von ApoB inhibiert. Lomitapid ist ein niedermolekulares Arzneimittel, welches den Transport von Lipiden auf MTP inhibiert und damit die Bildung von Very-Low-Density-Lipoprotein, dem Vorläufer von LDL, inhibiert [57].
Diese Abbildung wurde mit der Hilfe von Servier Medical Art erstellt (https://smart.servier.com//). Servier Medical Art by Servier steht unter der Creative Commons Attribution 3.0-unported-Lizenz.

sikos durch Fibrate ist unklar [11]. Eine Studie konnte eine Risikoreduktion belegen, andere Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen [11, 22–27]. Meta-Analysen der Fibratstudien zeigten eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit hohen Triglyzerid- und niedrigen HDL-C-Werten, jedoch keine Reduktion der Mortalität oder Morbidität [11, 28–32].

Omega-3-Fettsäuren

Die Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) können in hohen pharmakologischen Dosen (2–4 g/Tag) Lipide und Lipoproteine beeinflussen. Der Mechanismus hinter diesen Veränderungen ist ungeklärt [11]. Bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie kam es bei der Anwendung von EPA zu einer bis zu 45%igen Reduktion der Serumtriglyzeride (Tab. 2). Studien mit Omega-3-Fettsäuren zeigen jedoch widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Eine große randomisierte Studie mit hohen EPA-Dosen zeigte eine relative Risikoreduktion von 25 % für das Auftreten des zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunktes [33]. Studien mit niedrigeren Dosen oder einer Kombination aus EPA und DHA konnten dies jedoch nicht bestätigen [34–36].

Neue und zukünftige Therapieoptionen

Bempedoinsäure

Bempedoinsäure inhibiert die hepatische ATP-Citrat-Lyase, ein Enzym der Cholesterinsynsthese. Vergleichbar mit den Statinen wird kompensatorisch die LDL-Rezeptorzahl erhöht und somit mehr Cholesterin aus der Zirkulation entfernt (Tab. 2). Bempedoinsäure ist eine Prodrug und wird durch Very long-chain acyl-CoA Synthetase-1 aktiviert, dieses Enzym kommt im Skelettmuskel nicht vor [37].

Bempedoinsäure wurde sowohl in statintoleranten als auch statinintoleranten Probanden getestet [38–42]. Bei statinintoleranten Probanden wurde LDL-C um über 21 % gesenkt, in Kombination mit Statinen ergab sich eine zusätzliche LDL-C-Senkung von 15–24 % und in Kombination mit Ezetimib eine 48%ige Senkung [38–42] (Tab. 3). Laut einer Meta-Analyse senkt Bempedoinsäure das LDL-C um 16 % [43]. Das Auftreten von Muskelbeschwerden unterschied sich nicht zwischen der Bempedoinsäure- und Placebogruppe [38–40, 42]. In den Studien zeigte sich, dass die Einnahme vom Bempedoinsäure zu einem geringen Anstieg der Harnsäure führen kann und das Auftreten von Gicht begünstigt. Stärker betroffen waren

Tabelle 2: Die wichtigsten lipidmodifizierenden Therapeutika und deren Auswirkung auf LDL-C, HDL-C, TG und Lp(a). Die angegebene Senkung in Prozent gilt für die Wirkstoffe als Monotherapie. © C. Engler et al.

		LDL-C	HDL-C	TG	Lp(a)	
Statine*	Hemmung der HMG-CoA- Reduktase und Erhöhung der LDLR-Zahl.	↓50 %	↑1–10 %	↓10–20 %	↑11–24 %	[4, 5, 11, 68]
Ezetimib	Hemmung der intestinalen Cholesterinresorption durch Inhibition von NPC1L1.	↓15–22 %	↑3 %	↓8%	↓7 %	[11, 13, 68]
PCSK9-i	Neutralisierung von PCSK9 führt zur Erhöhung der LDLR-Zahl.	↓60 %	↑9 %	↓26 %	↓20–27 %	[14–16, 68]
Lomitapid	MTP-Inhibition verhindert die Produktion von VLDL und Chylomikronen.	↓50 %	↓10 %	↓30–45 %	n. s.	[17, 18. 57]
Fibrate	PPAR-α-Agonisten: Hemmt die Cholesterinsynthese, erhöht die LPL-Aktivität und den Fettsäureabbau.	↓≤ 20 %	↑≤ 20 %	↓50 %	↓13–39 %	[11, 68]
PUFA**	Mechanismus unklar. Interaktionen zwischen PUFA und PPAR werden vermutet.	↑1–23 %	↑3–9 %	↓14–45 %	n. a.	[11, 35, 69]
Bempedoinsäure	Inhibition der ATP-Citrat-Lyase mit kompensatorischer Erhöhung der LDLR-Zahl.	↓15–24 %	↓4–7 %	n. s.	n. a.	[38–43]
Inclisiran	siRNA-Präparat, welches die mRNA von PCSK9 bindet und inaktiviert und somit die Produktion von PCSK9 unterbindet.	↓48–52 %	↑5–6 %	↓7–12 %	↓17–26 %	[63, 64, 68]
Volanesorsen	Bindet und inaktiviert die mRNA von ApoC3.	↑136 %	↑46–80 %	↓66–77 %	n. a.	[58, 59]
Evinacumab	Monoklonaler Antikörper, welcher ANGPTL3 bindet und inaktiviert.	↓47–56 %	↓30 %	↓55 %	↓15–16 %	[54, 55, 68]
Pelacarsen	ASO, welches die mRNA von Apo(a) inaktiviert und somit die Produktion von Lp(a) inhibiert.	n. a.	n. a.	n. a.	↓80 %	[69]

*Die potenzielle Lipidsenkung variiert stark zwischen den unterschiedlichen Statinen, die hier angegebenen Werte beziehen sich auf eine Therapie mit hochpotenten Statinen (Atorvastatin, Rosuvastatin). **Die Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren auf den Lipidstoffwechsel sind stark abhängig von der verwendeten Dosis und von den verwendeten Fettsäuren.
ApoB: Apolipoprotein B; ApoC3: Apolipoprotein C3; ASO: Antisense-Oligonukleotid; HDLC: High-density Lipoprotein Cholesterin; HMG-CoA-Reduktase: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase; LDLC: Lowdensity Lipoprotein Cholesterin; LDLR: Low-density Lipoprotein Rezeptor; LPL: Lipoproteinlipase; mRNA: Messenger Ribonukleinsäure; MTP: Mikrosomales Transferprotein; NPC1L1: Niemann-Pick-C1-like protein 1; PCSKi: Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitor; PPAR-α: Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor-α; PUFA: Omega-3-Fettsäuren; siRNA: Small interfering Ribonukleinsäure; TG: Trigylzeride; VLDL: Very-low-density Lipoprotein; n. s.: nicht signifikant; n. a.: nicht angegeben; ↑: Erhöhung der Plasmawerte; ↓: Senkung der Plasmawerte

Patienten, welche bereits Gichtschübe vor Therapiebeginn mit Bempedoinsäure hatten [44, 45].

Bempedoinsäure ist seit 2020 in der EU zugelassen. Die Resultate der kardiovaskulären Endpunktstudie (CLEAR OUTCOMES) werden 2022 erwartet. Bempedoinsäure ist eine effektive Mono- oder Zusatztherapie bei Statinintoleranz und Nichterreichen der Therapieziele.

Von der Mutation zur Therapie

Die Entdeckung von Patienten mit vererbten stark erniedrigten LDL-C-Spiegeln ermöglichte die Entwicklung neuer Therapeutika. Loss-of-Function (LOF-)-Mutationen im PCSK-9-, MTP-, ApoB- und Angiopoietin-like Protein 3- (ANGPTL3-) Gen verursachen niedrige LDL-C-Spiegel. Sie sind charakterisiert durch ApoB und LDL-C unter der fünften Perzentile für Alter und Geschlecht und daher einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [46–48]. Im Gegensatz zu Patienten mit LOF im PCSK9- oder ANGPTL3-Gen zeigen Patienten mit LOF im ApoB- oder MTP-Gen ein erhöhtes Steatoserisiko [48].

Evinacumab

Die Lipoproteinlipase (LPL) und die endotheliale Lipase (EL) sind gefäßständige Proteine. Sie binden und hydrolysieren Lipoproteine. ANGPTL3 inaktiviert LPL und EL und verhindert somit die Hydrolyse von Lipoproteinen [49–51]. LOF-Mutationen im ANGPTL-3-Gen sind assoziiert mit erniedrigtem LDL-C, HDL-C und Triglyzeriden [52, 53] (Abb. 1).

Evinacumab, ein humaner monoklonaler Antikörper gegen ANGPTL3, führt zu einer signifikanten Senkung von LDL-C und Triglyzeriden [49]. In klinischen Studien führt Evinacumab bei Patienten mit homozygoter FH mit Standard of Care-Therapie zu einer zusätzlichen Senkung des LDL-C um 47,1 % (Tab. 2). Diese ausgezeichnete Senkung wird auch bei Patienten mit Mutationen im LDL-Rezeptor erzielt. FH wird zu 80 % durch LDL-Rezeptormutationen verursacht. Bei Patienten mit refraktärer Hypercholesterinämie führt Evinacumab zu einer weiteren Senkung von mehr als 50 % bei maximaler Dosierung [54, 55]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Evinacumab in der Zukunft eine hochpotente Therapieoption in der Behandlung von Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie werden kann. 2020 erhielt Evinacumab in der EU und den USA die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit homozygoter FH.

RNA-Interferenz-Therapeutika in der Lipidologie

Antisense Oligonukleotide- (ASO-) Therapeutika bestehen aus modifizierten einzelsträngigen Nukleoditen. In der Zelle

Tabelle 3: Zusammenfassung der Phase-III-Ergebnisse der Bempedoinsäure © C. Engler et al.

Studie	Design	Einschlusskriterien	Dauer (Wochen)	Intervention, gesamte tägliche Dosis	Primäres Hauptziel	Sekundäres Hauptziel
CLEAR HARMONY	MC, OL	ASCVD, HeFH, max. LLT	52 Wochen	BA 180, P	AE	LDL-C (BA –16,5 % vs. P 1,6 %)
CLEAR WISDOM	MC, DB, PC	ASCVD, HeFH, max. LLT, LDL-C > 70 mg/dl	52 Wochen	BA 180, P	LDL-C 12 Wochen (BA –15,1 % vs. P 2,4 %)	LDL-C 24 Wochen (BA -12,1 % vs P 2,47%)
CLEAR SERENITY	MC, DB, PC	Primärprävention bei LDL-C > 130 mg/dl, HeFH mit LDL-C < 100 mg/dl	24 Wochen	BA 180, P	LDL-C 12 Wochen (BA –23,6 % vs. P –1,3 %)	
CLEAR TRANQUILITY	MC, DB, PC	LDL-C > 100 mg/dl und Statinintoleranz	12 Wochen	BA 180 + E 10, P + E 10	LDL-C 12 Wochen (BA+E –22,5 % vs. P+E 5,0 %)	
Ballantyne et al.	MC, DB, PC	ASCVD, HeFH oder multiple RF mit max. LLT	12 Wochen	BA 180 + E 10, BA 180, E 10, P	LDL-C 12 Wochen (P 1,6 % vs. BA+E –36,2 %, E –23,2 % vs. BA+E –36,2 %, BA –17,2 % vs. BA+E –36,2 %)	
CLEAR OUTCOMES	RC, MC, DB, PC	ASCVD oder hohes CV-Risiko mit LDL-C > 100 mg/dl und Statinintoleranz	3,75 Jahre	BA 180, P (14014 Probanden)	CV-Tod, nichtfataler MI, nichtfataler Apoplex, Hospitalisierung wegen instabiler AP oder koronare Revaskularisierung	Lipidparameter (LDL-C, TC, ApoB)

AE: adverse events; ApoB: Apolipoprotein B; ASCVD: Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; BA: Bempedoinsäure; CLEAR: Cholesterol Lowering via Bempedoic acid, an ACL-inhibiting Regimen; CV: kardiovaskulär; DB: doppelblind; E: Ezetimib; HeFH: heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C: Low-density lipoprotein-Cholesterin; LLT: lipid-lowering therapies; MC: multizentrisch; MTS: maximal toleriertes Statin; OL: open label, PC: placebokontrolliert; R: randomisiert; RF: Risikofaktoren; TC: Gesamtcholesterin

binden und inaktivieren ASOs spezifisch die mRNA des Zielproteins. Small interfering RNA- (siRNA-) Präparate sind doppelsträngige modifizierte RNA-Moleküle. Intrazellulär binden sie an das Argonautenprotein des RNA-induced silencing complex (RISC). Im RISC werden die Doppelstränge gespalten und der Leitstrang verbleibt. Über diesen kann hochspezifisch die Ziel-mRNA gebunden und durch das Argonautenprotein abgebaut werden (Tab. 4). Durch beide Methoden wird das Zielprotein, durch den Abbau der mRNA, nicht produziert.

Mipomersen

Mipomersen war das erste ASO in der Behandlung von Hyperlipidämien. In klinischen Studien musste Mipomersen bei etwa 20 % der Patienten wegen hepatischen und anderen Nebenwirkungen abgesetzt werden [19, 56, 57] (Abb. 1). Die Zulassung in den USA erfolgte ausschließlich für die homozygote FH und nur unter strenger Kontrolle der Leberenzyme. In der EU ist Mipomersen nicht zugelassen [11].

Tabelle 4: Hauptcharakteristika von Antisense Oligonukleotiden- (ASO-) und Small-inhibiting-RNA- (siRNA-) Therapie © C. Engler et al.

	ASO	siRNA
Chemische Struktur	einsträngige modifizierte DNA	doppelsträngige modifizierte RNA
Länge der Sequenz	etwa 13–20 Nukleotide	etwa 40–44 Nukleotide
Plasma/Gewebsverteilung	bindet Proteine im Serum, der Zellmembran und intrazellulär	schnelle Exkretion, falls nicht in liposomaler Lösung und mit leberspezifischer funktioneller Gruppe
Zielspezifität	hoch	hoch
m-RNA-Bindungsmechanismus	Watson-Crick-Interaktion	Watson-Crick-Interaktion
Lokalisation der Aktivität	Nukleus und Zytoplasma	Zytoplasma
Zubereitung	Salzlösung	Liposomen, Salzlösung
Leberspezifische funktionelle Gruppe	*N*-acetylgalactosamine (GalNac)	*N*-acetylgalactosamine (GalNac)
Aufnahme/Halbwertszeit/Elimination	schnelle Aufnahme, Halbwertszeit im Hepatozyten 2–4 Wochen, Elimination durch Nukleasen	schnelle Aufnahme, Halbwertszeit im Hepatozyten 2–4 Wochen, Elimination durch Nukleasen
Administration	subkutan	subkutan
Dosierungsfrequenz	monatlich	halbjährlich

Volanesorsen

LOF-Mutationen im Apolipoprotein C3- (ApoC3-) Gen führen zu niedrigeren Triglyzerid- (TG-) Spiegeln und reduzieren das Risiko für koronare und kardiovaskuläre Erkrankungen. Volanesorsen, ein ASO der zweiten Generation, hat die mRNA von ApoC3 als Ziel [58]. Bei Patienten mit dem familiären Chylomikronämie-Syndrom (FCS) konnte eine Senkung der TG um 77 % erreicht werden (Tab. 2). Dabei traten gehäuft Thrombozytopenie und Reaktionen an der Injektionsstelle auf [59]. Volanesorsen ist zugelassen für die Behandlung des FCS, jedoch nur unter strenger ärztlicher Kontrolle. Ein ASO der dritten Generation, ebenfalls gegen ApoC3, befindet sich in der klinischen Erprobung und zeigte weniger Nebenwirkungen [58].

Inclisiran

Inclisiran ist ein siRNA-Präparat der dritten Generation. Es inhibiert die hepatische Produktion von PCSK9 (Abb. 1). Im Vergleich zu den siRNA-Präparaten der Vorgenerationen wurde bei Inclisiran die molekulare Stabilität der RNA durch Basenmodifikation gestärkt und die Leberspezifität durch die Konjugation mit N-Acetylgalactosamin (GalNac) stark verbessert [60–62]. Inclisiran wurde im Dezember 2020 in der EU für die Behandlung der primären Hypercholesterinämie und gemischten Dyslipidämien zugelassen. Es muss lediglich 2× jährlich subkutan verabreicht werden. Der Wirkstoff führt, ähnlich wie die PCSK9-Antikörper, zu einer etwa 50%igen LDL-C-Reduktion bei Patienten unter höchstdosierter Statintherapie mit bestehender koronarer und kardiovaskulärer Erkrankung und bei Patienten mit heterozygoter FH (Tab. 2). Inclisiran verursachte in der ORION-9-Studie (heterozygote familiäre Hypercholesterinämie) bei 17 % vs 1,7 % Reaktionen an der Injektionsstelle, welche aber zu über 90 % mild verlaufen, ansonsten gab es aber keine schwerwiegenden Nebenwirkungen [63]. In den Studien ORION-10 und -11, welche Inclisiran bei ASCVD-Patienten und jenen mit Risikoäquivalenten untersuchten, zeigten sich bei 2,6 % vs. 0,9 % (ORION-10) und 4,7 % vs. 0,5 % (ORION-11) lokale Nebenwirkungen, im Generellen mild und in keinem Fall schwer oder persistierend [64]. Der vordefinierte kardiovaskuläre Endpunkt trat bei 7,4 % der Patienten mit Inclisiran und bei 10,2 % der Placebogruppe auf [63, 64]. Eine randomisierte kardiovaskuläre Endpunktstudie (ORION-4) begann 2018 mit der Rekrutierung. Der Einschluss von 15.000 Patienten ist geplant. Die ersten Ergebnisse werden 2024 erwartet.

Pelacarsen

Lipoprotein (Lp[a]) ist ein unabhängiger Risikofaktor für koronare und kardiovaskuläre Erkrankungen. 20 % der Bevölkerung haben erhöhtes Lp(a) [65]. Pelacarsen, ein ASO zur Senkung von Lp(a), zeigte Anfang 2020 erste vielversprechende Ergebnisse in einer Phase-II-Studie [66]. Es zeigte eine 80%ige Lp(a)-Senkung, keine Nieren- oder Lebertoxizität und es gab kein gehäuftes Auftreten von Thrombozytopenie und grippeähnlichen Symptomen [66] (Tab. 2). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Harnwegsinfekte, Muskel- und Kopfschmerzen [66]. Die Phase-III-Studie (HORIZON) mit 7680 geplanten Patienten und einem voraussichtlichen Ende 2024 lief 2019 an. Eine Zulassung würde die erste spezifische Therapie von erhöhtem Lp(a) darstellen [21]. Ein weiterer Wirkstoff gegen Lp(a) (Olpasiran – AMG890) befindet sich momentan in Phase II. Dabei handelt es sich um ein siRNA-Präparat. Mit ersten Ergebnissen ist 2023 zu rechnen [67].

Lipidologische Erkrankungen sind kausal an der Entstehung der weltweit häufigsten Todesursache beteiligt und durch die stetige Zunahme von lebensstilbedingten Zivilisationskrankheiten immer häufiger werdend. Die stetige Forschung und der Fortschritt der Wissenschaft führte in den vergangenen Jahren zu immer besseren Therapien. Zusätzlich wird es Ärzten in naher Zukunft möglich sein, bisher schwer therapierbare lipidologische Erkrankungen, wie die HyperLp(a)ämie und Hypertriglyzeridämie, zu behandeln.

Fragen zum Text

1) Welcher Wirkstoff stellt die Therapie der Wahl der Hypercholesterinämie dar?
2) Welcher Wirkstoff stellt die Therapie der Wahl bei Patienten mit Statinunverträglichkeit dar?
3) Welche Lipoproteinsubfraktion birgt das größte Risiko für die Entstehung von Atherosklerose?

Zu den Antworten

Interessenkonflikt

ChE: Forschungsstipendien und persönliche Honorare von Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Novartis, NovoNordisk, Sanofi
AT, CE: keiner.

Literatur:

1. WHO. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000–2019 2019. Available from: https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019 (zuletzt gesehen: 05.08.2021).
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017; 38: 2459–72.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–9.
4. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. FEBS letters 1976; 72: 323–6.
5. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. Cell 2015; 161: 161–72.
6. Zetterstrom R. The 1964 Nobel Prize for the discovery of the biosynthesis of cholesterol. Acta Paediatrica 2009; 98: 1223–7.
7. Bloch K. The biological synthesis of cholesterol. Science 1965; 150: 19–28.
8. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, Sanchez RJ, Baccara-Dinet MT, Chibedi-De-Roche D, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for clinical use, content validation, and inter-rater reliability. Cardiovasc Drugs Ther 2017; 31: 179–86.
9. Group SC, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. N Engl J Med 2008; 359: 789–99.
10. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, Murin J, Tonstad S, Rose H, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. Eur Heart J 2005; 26: 2664–72.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–88.
12. Garcia-Calvo M, Lisnock J, Bull HG, Hawes BE, Burnett DA, Braun MP, et al. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Proc Acad Natl Sci U S A 2005; 102: 8132–7.
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387–97.
14. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: From basic science discoveries to clinical trials. Circ Res 2018; 122: 1420–38.
15. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713–22.

16. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097–107.

17. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2007; 356: 148–56.

18. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet 2013; 381: 40–6.

19. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375: 998–1006.

20. Santos RD, Duell PB, East C, Guyton JR, Moriarty PM, Chin W, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. Eur Heart J 2015; 36: 566–75.

21. Tsimikas S. RNA-targeted therapeutics for lipid disorders. Curr Opin Lipidol 2018; 29: 459–66.

22. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1563–74.

23. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1849–61.

24. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987; 317: 1237–45.

25. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 410–8.

26. Group TBIPBS. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. Circulation 1992; 86: 839–48.

27. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. BMJ 2002; 325: 1139.

28. Chi-kin Ip, Jin DM, Gao JJ, Meng Z, Meng J, Tan Z, et al. Effects of add-on lipid-modifying therapy on top of background statin treatment on major cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol 2015; 191: 138–48.

29. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. BMJ 2014; 349: g4379.

30. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol 2011; 57: 267–72.

31. Jun M, Zhu B, Tonelli M, Jardine MJ, Patel A, Neal B, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JACC 2012; 60: 2061–71.

32. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. Atherosclerosis 2011; 217: 492–8.

33. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2019; 380: 11–22.

34. Group ASC, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. N Engl J Med 2018; 379: 1540–50.

35. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; 324: 2268–80.

36. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. N Engl J Med 2019; 380: 23–32.

37. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. Nat Commun 2016; 7: 13457.

38. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, Margulies JR, Hanselman JC, Orloff DG, 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: 556–67.

39. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, 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.

40. Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, Margulies JR, Robinson PL, Hanselman JC, et al. Effect of ETC-1002 on serum low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy. Am J Cardiol 2016; 117: 1928–33.

41. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, 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: 1780–8.

42. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. J Am Heart Assoc 2019; 8: e011662.

43. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Jr., Laufs U, Leiter LA, Mancini GBJ, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. JAMA Cardiol 2020; 5: 1124–35.

44. Ray KK, Bakris GL, Banach M, Catapano A, Duell PB, Mancini G, et al. Effect of bempedoic acid on uric acid and gout in 3621 patients with hypercholesterolemia: pooled analyses from phase 3 trials. Eur Heart J 2020; 41.

45. Cicero AFG, Pontremoli R, Fogacci F, Viazzi F, Borghi C. Effect of bempedoic acid on serum uric acid and related outcomes: A systematic review and meta-analysis of the available Phase 2 and Phase 3 clinical studies. Drug Saf 2020; 43: 727–36.

46. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnez C, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. N Engl J Med 2010; 363: 2220–7.

47. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med 2006; 354: 1264–72.

48. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. Curr Opin Lipidol 2014; 25: 161–8.

49. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 377: 211–21.

50. Olivecrona G. Role of lipoprotein lipase in lipid metabolism. Curr Opin Lipidol 2016; 27: 233–41.

51. Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, Shihanian LM, Lee JS, Banerjee P, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. J Lipid Res 2020; 61: 1271–86.

52. Koishi R, Ando Y, Ono M, Shimamura M, Yasumo H, Fujiwara T, et al. Angptl3 regulates lipid metabolism in mice. Nature Genetics 2002; 30: 151–7.

53. Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. Nature Genetics 2008; 40: 161–9.

54. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 383: 711–20.

55. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, Baum SJ, Stroes ESG, Ali S, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 383: 2307–19.

56. Fogacci F, Ferri N, Toth PP, Ruscica M, Corsini A, Cicero AFG. Efficacy and safety of mipomersen: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Drugs 2019; 79: 751–66.

57. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2014; 129: 1022–32.

58. Alexander VJ, Xia S, Hurh E, Hughes SG, O'Dea L, Geary RS, et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. Eur Heart J 2019; 40: 2785–96.

59. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. N Engl J Med 2019; 381: 531–42.

60. Nair JK, Willoughby JL, Chan A, Charisse K, Alam MR, Wang Q, et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. J Am Chem Soc 2014; 136: 16958–61.

61. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. N Engl J Med 2017; 376: 41–51.

62. Catapano AL, Pirillo A, Norata GD. Insights from ORION studies: focus on inclisiran safety. Cardiovasc Res 2021; 117: 24–6.

63. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 382: 1520–30.

64. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 2020; 382: 1507–19.

65. Gencer B, Kronenberg F, Stroes ES, Mach F. Lipoprotein(a): the revenant. Eur Heart J 2017; 38: 1553–60.

66. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. N Engl J Med 2020; 382: 244–55.

67. ClinicalTrials.gov. Randomized study to evaluate efficacy, safety, and tolerability of AMG 890 in subjects with elevated Lipoprotein(a) 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04270760 (zuletzt gesehen: 05.08.2021).

68. Greco MF, Sirtori CR, Corsini A, Ezhov M, Sampietro T, Ruscica M. Lipoprotein(a) lowering-from lipoprotein apheresis to antisense oligonucleotide approach. J Clin Med 2020; 9: 2103.

69. Stroes ESG, Susekov AV, de Bruin TWA, Kvarnstrom M, Yang H, Davidson MH. Omega-3 carboxylic acids in patients with severe hypertriglyceridemia: EVOLVE II, a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Lipidol 2018; 12: 321–30.

Antworten von Seite 165

1) Ein hochpotentes Statin

2) Ein PCSK-9-Inhibitor

3) Low-Density-Lipoprotein (LDL)

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ **Medizintechnik-Produkte**

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**