

Bempedoinsäure und Fenofibrat: Risiko für HDL-Abfall



Im ersten Quartal 2025 haben laut KVB-Analysen über 100 Personen in Bayern die Wirkstoffkombination „Bempedoinsäure und Fenofibrat“ erhalten, die unter Umständen einen extremen HDL-Abfall verursachen kann. Der folgende Artikel erläutert, wann eine Therapieumstellung erwogen werden sollte.

Die Senkung erhöhter Lipidwerte wird als eine der wichtigsten Maßnahmen zur Verringerung des kardiovaskulären Risikos und zur Verbesserung der Lebenserwartung angesehen [1]. Erst Ende vergangenen Jahres wurden die Verordnungsmöglichkeiten von Lipidsenkern durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erweitert. Eine entsprechende Änderung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) trat am 12. Februar 2025 in Kraft. Demnach können Lipidsenker inzwischen unter anderem bereits für Personen verordnet werden, bei denen ein mindestens zehnprozentiges Risiko besteht, in den nächsten zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis, wie beispielsweise einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden [2]. Damit wird ein früherer und breiterer Einsatz von Lipidsenkern ermöglicht, um kardiovaskuläre Ereignisse besser verhindern und die Lebenserwartung steigern zu können. Zu den hierfür zur Verfügung stehenden Arzneimitteln zählen beispielsweise Statine, Cholesterinresorptionshemmer, Anionenaustauscher,

PCSK9-Inhibitoren/-Synthesehemmer, aber auch Fibrate wie Fenofibrat oder der Adenosintri-phosphat-Citrat-Lyase-Inhibitor (ACL-Inhibitor) Bempedoinsäure. Bei einer Kombination Letzterer ist jedoch Vorsicht geboten, denn in seltenen Fällen kann es unter diesen beiden Wirkstoffen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen, wie ein durch Sbrana et al. beschriebener Fallbericht zeigt, über welchen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) berichtet hat [3].

Zur medikamentösen Senkung erhöhter Lipidwerte werden üblicherweise Statine als Mittel der ersten Wahl eingesetzt [4]. Im Falle einer Statinintoleranz oder wenn trotz hochdosierter Statintherapie keine ausreichende Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterinsenkung erzielt wird, ist bei primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie auch (zusätzlich) die im Vergleich neue Bempedoinsäure indiziert [5]. Auf dem deutschen Arzneimittelmarkt gibt es diesen Wirkstoff sowohl einzeln als auch als Kombinationspräparat mit Ezetimib. Fenofibrat ist bei schwerer Hypertriglyceridämie, bei einer gemischten Hyperlipidämie im Falle einer Statinintoleranz oder bei gemischter Hyperlipidämie mit hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu einem Statin zugelassen [6]. Fibrate spielen aufgrund einer weniger guten Evidenzlage in der medikamentösen Lipidsenkung eigentlich

eine eher untergeordnete Rolle und finden in der Nationalen Versorgungsleitlinie kaum noch Erwähnung [4]. Erstaunlich war daher die Erkenntnis, dass im ersten Quartal 2025 über 100 Personen in Bayern diese Wirkstoffkombination erhalten haben. In vielen dieser Fälle stammten die Verschreibungen der beiden Wirkstoffe jedoch von unterschiedlichen Verordnenden. Mit der seit dem 1. Oktober 2025 verpflichtend zu nutzenden elektronischen Patientenakte (ePA) und der Umsetzung des elektronischen Medikationsplans hierin ist jedoch erstmals die Gesamtheit aller Verordnungen einsehbar, sofern die Verordnungen auf einem eRezept ausgestellt wurden und der Einsichtnahme nicht widersprochen wurde. Daher kann die Kenntnis der potenziellen Wechselwirkung dieser beiden Substanzen von Bedeutung sein.

Laut AkdÄ geht es in dem Fallbericht um einen 55-jährigen Patienten, bei dem mutmaßlich durch eine Kombinationswirkung von Bempedoinsäure und Fenofibrat ein erheblicher Abfall des High Density Lipoprotein (HDL) Cholesterins aufgetreten sei. Als Vorgeschichte wurde aufgeführt, dass er unter einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie und Adipositas gelitten habe. Es seien bereits mehrere perkutane Koronarinterventionen erfolgt und es habe eine Statinintoleranz bestanden. Er habe täglich Ezetimib und Feno-

fibrat erhalten und später sei vierwöchentlich Evolocumab hinzugekommen. Einige Jahre hätten die HDL-Cholesterinwerte immer zwischen 40 und 50 mg/dL und die LDL-Cholesterinwerte zwischen 70 und 100 mg/dL gelegen. Als zusätzlich täglich Bempedoinsäure verabreicht worden sei, sei der HDL-Cholesterinwert in den darauffolgenden sechs Monaten um 50 Prozent gesunken. Ein Jahr nach Hinzunahme von Bempedoinsäure habe der HDL-Cholesterinwert nur noch bei 5 mg/dL und der Wert von Apolipoprotein-A1 bei 15,7 mg/dL gelegen, zudem habe ein Blutaustausch eine Vielzahl von Stomatozyten aufgewiesen. Sowohl obstruktive Lebererkrankungen als auch Paraproteinämie, Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom, Alkoholmissbrauch oder HIV-Infektion hätten als mögliche alternative Erklärungsansätze für diese Beobachtungen ausgeschlossen werden können. Nach Absetzen des Fenofibrats seien die unerwünschten Ereignisse schnell und vollständig reversibel gewesen. Retrospektiv habe das Autorenteam drei weitere Fälle ermitteln können, bei denen es unter dieser Arzneistoffkombination ebenfalls zu einer reversiblen Senkung des HDL-Cholesterins gekommen sei [3].

Bei Bempedoinsäure handelt es sich um einen ACL-Inhibitor, der durch eine Hemmung der Cholesterinsynthese in der Leber und einer vermehrten Expression von LDL-Rezeptoren zur Senkung des LDL-Cholesterinwerts führt [5]. Da eine Aktivierung des Wirkstoffs vorrangig in der Leber erfolgt, werden muskuläre Nebenwirkungen, wie sie unter Statinen auftreten können, weitgehend vermieden [7]. Der G-BA hat in der Frühen Nutzenbewertung weder für Bempedoinsäure allein [8] noch in Kombination mit Ezetimib [9] einen Zusatz-

nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Seit Bempedoinsäure im Jahr 2020 auf dem europäischen Markt verfügbar ist, sind in der europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimitteln bisher neun Fälle einer HDL-Cholesterinsenkung unter diesem Wirkstoff dokumentiert worden. Von diesen neun Fällen wurde in sechs Fällen zusätzlich ebenfalls Fenofibrat verabreicht. In drei neueren Fällen mit dieser Wirkstoffkombination wurde in den Meldungen sogar explizit auf den von Sbrana et al. geschilderten Fallbericht Bezug genommen [10]. In der Zulassungsstudie der Bempedoinsäure wurde für die Personengruppe, die Bempedoinsäure und Fibrate erhalten hatte (54 Personen, 3,6 Prozent), hingegen keine HDL-Cholesterinsenkung beschrieben [11]. Fenofibrat aktiviert PPAR α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Type Alpha), wodurch einerseits unter anderem durch gesteigerte Aktivität der Lipoproteinlipase die Bildung von LDL-Cholesterin verringert wird und andererseits durch eine gesteigerte Synthese der Apolipoproteine A1 und A2 das HDL-Cholesterin erhöht wird [6]. Wie bereits erwähnt, ist die Evidenz für die Wirkstoffgruppe der Fibrate als eher schwach einzustufen. Sie sind in neuen Leitlinien daher kaum präsent. Für Fenofibrat sind in der europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimitteln bereits 67 Fälle einer HDL-Cholesterinsenkung verzeichnet [10]. Auch wenn solche Meldungen allein noch keinen kausalen Zusammenhang belegen, wurde dennoch ein reversibler, paradoxer HDL-Cholesterinabfall für Fenofibrat unter gleichzeitiger Gabe mit Glitazonen bereits beschrieben und stellt einen Grund zur Überwachung des HDL-Cholesterinwertes oder, im Falle zu niedriger Werte, zur Beendigung einer

der beiden medikamentösen Therapien dar [6]. Auf welchem Wirkmechanismus die Arzneimittelinteraktion zwischen Bempedoinsäure und Fenofibrat basiert, ist bislang nicht bekannt.

Niedrige HDL-Cholesterinwerte werden insbesondere bei Personen mit bestehender koronarer Herzkrankheit (KHK) mit schwerwiegenden Risiken in Verbindung gebracht. Hierzu zählen zum Beispiel erhöhte kardiovaskuläre Ereignisraten und Mortalität. Dies gilt selbst dann, wenn durch die Therapie eine ausreichende Senkung der LDL-Cholesterinwerte erreicht wurde [12]. Wichtig ist daher, dass die HDL-Cholesterinwerte unter gleichzeitiger Gabe von Bempedoinsäure und Fenofibrat regelmäßig überprüft werden. Als Richtgröße für einen niedrigen Referenzbereich gelten HDL-Cholesterinkonzentrationen < 40 mg/dL [13]. Werden während einer Behandlung mit Bempedoinsäure und Fenofibrat (sehr) niedrige HDL-Cholesterinwerte festgestellt oder kommt es zu einem plötzlichen Abfall, sollte eine Therapieumstellung erwogen werden.

*Isabel Brückner,
Dr. sc. med. Stefan Mitterer
(beide KVB)*



Das Literaturverzeichnis zu diesem Artikel finden Sie unter www.kvb.de/mitglieder/praxisfuehrung/service/kvb-forum.