

# BEMPEDOINSÄURE BEMPEDOINSÄURE + EZETIMIB

PRIMÄRE HYPERCHOLESTERINÄMIE – GEMISCHTE DYSLIPIDÄMIE

ERST LESEN  
DANN PUNKTEN:  
CME 3 PUNKTE



AUSGABE 01/2022 › FORTBILDEN IM SICHEREN NETZ: <https://fortbildungsportal.kv-safenet.de>

---

## INDIKATION

---

**Bempedoinsäure** und die Fixkombination **Bempedoinsäure + Ezetimib** sind zugelassen begleitend zu einer Diät zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-Cholesterin-Zielwerte nicht erreichen.
- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und bei denen die LDL-Cholesterin-Zielwerte mit Ezetimib allein nicht erreicht werden können.

### Bempedoinsäure + Ezetimib

- ist zusätzlich bei Patienten zugelassen, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

Literatur: 1;2

---

## EMPFEHLUNGEN ZUR WIRTSCHAFTLICHEN VERORDNUNGSWEISE

---

➤ Basis der kardiovaskulären Prävention und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen sind geeignete Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und – sofern erforderlich – Einstellung des Rauchens und Blutdrucknormalisierung sowie Therapie eines Diabetes mellitus.

➤ Kriterien für die Auswahl eines lipidsenkenden Arzneimittels sind:

1. Beleg der Wirksamkeit im Sinne einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie Gesamtmortalität,
2. Eignung des Wirkungsprofils für die entsprechende Fettstoffwechselstörung,
3. Belege zur Reduktion weiterer kausal auf der Lipidstoffwechselstörung beruhender Morbidität (z. B. Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie),
4. individuelle lipidsenkende Wirkung und Verträglichkeit,
5. Patientenpräferenzen.

➤ Für die medikamentöse Sekundär- und Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse sind Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) Mittel der ersten Wahl unter den verfügbaren Lipidsenkern. Eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität von entsprechenden Risikopatienten ist bisher nur für Statine eindeutig belegt. Valide Daten aus placebokontrollierten klinischen Studien für eine Reduktion der kardiovaskulären und Gesamtmortalität liegen für andere Lipidsenker wie z. B. Cholesterin-Resorptionshemmer, Fibrate oder Anionenaustauscher bisher nicht vor. Auch bei einer

Kombination dieser Lipidsenker mit Statinen finden sich trotz günstiger Beeinflussung der Lipidparameter keine sicheren Beweise für eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität, die über das mit einer Statinmonotherapie Erreichbare hinausgeht. Wenn eine Hochdosis-Statintherapie als erforderlich angesehen, aber nicht toleriert wird (z. B. bei KHK) bzw. wenn der LDL-Cholesterinspiegel unter der maximal verträglichen Statindosis in dieser Situation bei > 70 mg/dl bzw. 1,8 mmol/l liegt, kann Ezetimib ein Mittel der zweiten Wahl sein. Auch für Ezetimib wurde keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität nachgewiesen (3).

➤ Die Gabe von Bempedoinsäure führt nur zu einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels, sie liegt im Bereich der Cholesterinsenkung durch Ezetimib. Nach Daten in einer Metaanalyse senkt Bempedoinsäure das LDL-Cholesterin bei gleichzeitiger Therapie mit Statinen zusätzlich im Durchschnitt um 18,37 % (95 % Konfidenzintervall [CI] 16,57–20,16 %). In der Monotherapie wurde LDL-Cholesterin durch Bempedoinsäure im Vergleich zu Placebo um 25,01 % (95 % CI 19,35–30,66 %) gesenkt, in Kombination mit Ezetimib gegenüber Placebo um 37,82 % (95 % CI 33,79–41,85 %) (4).

➤ Ergebnisse zu patientenrelevanten klinischen Endpunkten (z. B. Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, Mortalität und Gesamtmortalität) liegen für Bempedoinsäure und die Kombination Bempedoinsäure + Ezetimib bisher nicht vor. Diese werden in der noch laufenden CLEAR-Outcomes-Studie untersucht (5). Die Ergebnisse sollen im Jahr 2023 zur Verfügung stehen.

➤ Direkte Vergleiche hinsichtlich patientenrelevanter klinischer Endpunkte von Bempedoinsäure mit Ezetimib, Alirocumab und Evolocumab fehlen.

➤ Die Verträglichkeit von Bempedoinsäure ist zwar mit Placebo vergleichbar, Therapieabbrüche kommen aber unter einer Gabe von Bempedoinsäure häufiger vor. In Kombination mit Statinen können deren Plasmaspiegel und damit das Risiko für eine Myopathie ansteigen.

➤ *Ein therapeutischer Vorteil hinsichtlich klinischer Endpunkte ist für Bempedoinsäure oder Bempedoinsäure + Ezetimib bisher nicht belegt. Eine Einordnung in die derzeit verfügbaren Optionen einer lipidsenkenden Therapie zur Verringerung des kardiovaskulären Risikos ist abschließend noch nicht möglich. Eine Gabe von Bempedoinsäure bzw. Bempedoinsäure + Ezetimib kann nur in Ausnahmefällen (exzessiv erhöhte Lipidwerte, Kontraindikationen für Statine, sehr hohes kardiovaskuläres Risiko und nicht erreichbare LDL-Cholesterin-Zielwerte mit einem Statin allein) eine Option sein. Wir raten daher zu einer zurückhaltenden Verordnung.*

➤ Für Verordnungen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung ist zu beachten, dass Lipidsenker Verordnungseinschränkungen gemäß Anlage III Nr. 35 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) unterliegen, ausgenommen

- bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) und
- bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren).

Weitere Literatur: 6–12

---

## WIRKUNGSWEISE

---

### BEMPEDOINSÄURE

Bempedoinsäure ist ein Prodrug, das in der Leber durch das Enzym ACSVL1 (very long-chain acyl-CoA synthetase 1) aktiviert wird. Der aktive Metabolit der Bempedoinsäure (ETC-1002-CoA) hemmt das Enzym ATP(Adenosintriphosphat)-Citrat-Lyase (ACL), ein der HMG-CoA(3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase vorgelagertes Enzym im Cholesterol-Biosyntheseweg. Die Hemmung der Cholesterol-Biosynthese führt zu einer Hochregulation der hepatischen LDL-Cholesterin-Rezeptoren und konsekutiv zu einer Senkung des LDL-Cholesterin-Wertes im Plasma.

Bempedoinsäure wird nahezu vollständig resorbiert, wobei die maximale Konzentration nach einer medianen Zeit von 3,5 Stunden erreicht wird. Bempedoinsäure sowie ihr aktiver Metabolit und ihre Glucuronid-Formen werden nicht von Cytochrom-P450-Isoenzymen metabolisiert und inhibieren oder induzieren diese nicht. Sie erhöht jedoch die Spiegel von OATP(organic anion transporting polypeptide)1B1- oder OATP1B3-Substraten wie Statinen und Ezetimib. Der primäre Eliminationsweg für Bempedoinsäure ist die Verstoffwechslung zum Acylglucuronid. Bempedoinsäure wird außerdem durch die Aldo-Keto-Reduktase-Aktivität in der menschlichen Leber reversibel zu einem aktiven Metaboliten (ESP15228) umgewandelt. Nach einzelner oraler Anwendung von 240 mg Bempedoinsäure (das 1,3-Fache der zugelassenen Dosis) wurden 62,1 % der Gesamtdosis (Bempedoinsäure und ihre Metaboliten) im Urin wiedergefunden, primär als Acylglucuronid-Konjugat von Bempedoinsäure und 25,4 % wurden in den Fäzes gefunden. Weniger als 5 % der angewendeten Dosis wurden als unveränderte Bempedoinsäure in den Fäzes und im Urin ausgeschieden.

### EZETIMIB

Ezetimib wirkt lipidsenkend durch selektive Hemmung der intestinalen Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen. Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt den Steroltransporter, das Niemann-Pick-C1-Like1(NPC1L1)-Protein, das für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist. Ezetimib führt somit zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber.

Nach oraler Gabe wird Ezetimib rasch resorbiert und weitgehend zu einem pharmakologisch aktiven Phenol-Glucuronid (Ezetimib-Glucuronid) konjugiert. Die mittlere  $C_{max}$  wird innerhalb von 1 bis 2 Stunden für Ezetimib-Glucuronid und innerhalb von 4 bis 12 Stunden für Ezetimib erreicht. Nach oraler Anwendung von <sup>14</sup>C-markiertem Ezetimib (20 mg) bei menschlichen Probanden machte das Gesamt-Ezetimib (Ezetimib und Ezetimib-Glucuronid) ca. 93 % der gesamten Radioaktivität im Plasma aus. Über einen Beobachtungszeitraum von 10 Tagen wurden ca. 78 % der eingenommenen radioaktiven Dosis in den Fäzes und 11 % im Urin wiedergefunden.

Literatur: 1;2;13

---

## WIRKSAMKEIT

---

Die Zulassung von Bempedoinsäure bzw. Bempedoinsäure + Ezetimib basiert vorwiegend auf vier randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien, in denen Bempedoinsäure bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie mit Placebo verglichen wurde. Zwei Studien wurden an Patienten durchgeführt, die auch die maximal verträgliche Dosis eines Statins erhielten (CLEAR Harmony und CLEAR Wisdom) (14;15) und zwei an Patienten, die keine Statine vertragen (CLEAR Serenity und CLEAR Tranquility) (16;17). In der Studie CLEAR Tranquility erhielten alle Patienten auch Ezetimib.

In allen vier Studien wurden die in Frage kommenden Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder einmal täglich 180 mg Bempedoinsäure oder ein Placebo. In der CLEAR-Tranquility-Studie erhielten alle Patienten während der vierwöchigen Einführungsphase täglich 10 mg Ezetimib, das auch während der Studie beibehalten wurde. Die Behandlung wurde bei den Studien CLEAR Harmony und CLEAR Wisdom über 52 Wochen, bei der Studie CLEAR Serenity über 24 Wochen und bei der Studie CLEAR Tranquility über 12 Wochen fortgesetzt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie (CLEAR Harmony, CLEAR Wisdom und CLEAR Serenity), nach Intensität der Statintherapie zu Studienbeginn: niedrig, moderat oder hoch (CLEAR Harmony und CLEAR Wisdom) und nach Primär- oder Sekundärprävention (CLEAR Serenity).

Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war in allen Studien die prozentuale Veränderung des LDL-Cholesterins vom Ausgangswert bis zur Woche 12. In der CLEAR-Harmony-Studie wurde als primärer Endpunkt die Sicherheit und als sekundärer Endpunkt die Wirksamkeit bewertet. Die prozentuale Senkung des LDL-Cholesterin-Wertes vom Ausgangswert bis zur Woche 12 war bei allen vier Studien unter Bempedoinsäure signifikant größer als unter Placebo. Einzelheiten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Ergebnisse primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte CLEAR-Studien

	Patienten mit maximal verträglicher Dosis von Statinen				Patienten mit Vorgeschichte einer Statinintoleranz			
	CLEAR Harmony		CLEAR Wisdom		CLEAR Serenity		CLEAR Tranquility	
	BS (n = 1488)	Placebo (n = 742)	BS (n = 522)	Placebo (n = 257)	BS (n = 234)	Placebo (n = 111)	BS (n = 181)	Placebo (n = 88)
<b>primärer Endpunkt</b>								
Baseline LDL-C (mg/dL)	103,6	102,3	119,4	122,4	158,5	155,6	129,8	123,0
Veränderung LDL-C	-16 %	1,6 %	-15 %	2,4 %	-23 %	-1,2 %	-24 %	5,0 %
Differenz zu Placebo (95 % CI)	-18 % (-20 bis -16 %)		-17 % (-21 bis -14 %)		-21 % (-25 bis -18 %)		-28 % (-34 bis -22 %)	
p-Wert	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	
<b>sekundäre Endpunkte</b>								
Veränderung LDL-C (24 Wochen)	-15 %	1,2 %	-12 %	2,7 %	-21 %	-2,3 %	N/A	N/A
Differenz zu Placebo (95 % CI)	-16 % (-18 bis -14 %)		-15 % (-20 bis -10 %)		-19 % (-23 bis -15 %)		-	
p-Wert	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001			
Non-HDL-C (12 Wochen)	-12 %	1,5 %	-11 %	2,3 %	-18 %	-0,1 %	-18 %	5,2 %
Differenz zu Placebo (95 % CI)	-13 % (-15 bis -12 %)		-13 % (-16 bis -9,8 %)		-18 % (-21 bis -15 %)		-24 % (-29 bis -18 %)	
p-Wert	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	
TC (12 Wochen)	-10 %	0,8 %	-9,9 %	1,3 %	-15 %	-0,6 %	-15 %	2,9 %
Differenz zu Placebo (95 % CI)	-11 % (-12 bis -9,8 %)		-11 % (-14 bis -8,8 %)		-15 % (-17 bis -12 %)		-18 % (-22 bis -14 %)	
p-Wert	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001	

BS: Bempedoinsäure; CI: Konfidenzintervall; LDL-C: LDL-Cholesterin; TC: Gesamtcholesterin; N/A: nicht verfügbar

Laut Hersteller wurden die Auswirkungen von Bempedoinsäure und Bempedoinsäure + Ezetimib auf die kardiovaskulär bedingte Morbidität und Mortalität bisher nicht ermittelt. Eine Metaanalyse der vier Zulassungsstudien und zweier weiterer placebokontrollierter randomisierter Studien kommt zu dem Schluss, dass Bempedoinsäure bei Nachbeobachtungen über bis zu 52 Wochen keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit relevanter kardiovaskulärer Ereignisse hat, dagegen Risikosignale bezüglich muskulärer Störwirkungen, Nierenfunktion und Gichtanfällen erkennbar sind (18). Für die vier Phase-III-Studien wurde eine gepoolte Sicherheitsanalyse vorgelegt. In dieser wurde bei jeweils 73 % der mit Bempedoinsäure und Placebo behandelten Patienten ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (UE) gemeldet, das bei 14 % bzw. 13 % der Patienten schwerwiegend war. Behandlungsbedingte UE wurden bei 24 % der mit Bempedoinsäure behandelten Patienten und bei 20 % der mit Placebo behandelten Patienten gemeldet. UE führten bei 11 % bzw. 7,8 % der Patienten zum Abbruch der Studienbehandlung. Diese Abbrüche waren hauptsächlich auf gastrointestinale Störungen (1,5 % gegenüber 0,7 %) oder auf Störungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes bei zusätzlicher Anwendung von Statinen (2,8 % gegenüber 1,9 %) zurückzuführen (19).

In der gepoolten Sicherheitsanalyse waren die am häufigsten gemeldeten behandlungsbedingten UE jeglichen Grades und UE von besonderem Interesse in der Bempedoinsäure- und Placebogruppe Muskelkrämpfe (3,7 % und 2,6 %), Rückenschmerzen (3,1 % und 2,3 %), Schmerzen in den Extremitäten (3,1 % und 1,8 %), erhöhte Harnsäurewerte im Blut (2,1 % und 0,5 %), Hyperurikämie (1,7 % und 0,6 %), Gicht (1,4 % und 0,4 %), vermindertes Hämoglobin (2,8 % und 1,8 %), Anämie (2,5 % und 1,6 %), erhöhte Leberenzyme (2,8 % und 1,3 %), Infektionen der oberen Atemwege (3,9 % und 3,7 %), Nasopharyngitis (7,4 % und 8,9 %), Schwindel (3,4 % und 3,4 %), Durchfall (3,4 % und 3,3 %), Harnwegsinfektionen (4,5 % und 5,5 %), Myalgie (4,9 % und 5,3 %), Arthralgie (4,1 % und 4,8 %), neu auftretender oder sich verschlechternder Diabetes (4,0 % und 5,6 %), Kopfschmerzen (2,8 % und 3,1 %) und Müdigkeit (2,2 % und 3,5 %) (19).

Literatur: 11–13;20

---

# FRÜHE NUTZENBEWERTUNG NACH § 35A SGB V

---

Der Zusatznutzen von Bempedoinsäure und der Kombination Bempedoinsäure + Ezetimib gemäß der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde im Jahr 2021 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet.

## BEMPEDOINSÄURE

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

und

b) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Zu Patientengruppe a):

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern bestimmt. Für die Nutzenbewertung wurden die Studien CLEAR Harmony und CLEAR Wisdom vorgelegt. Untersucht wurde die Gabe von Bempedoinsäure gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer maximal tolerierten lipidsenkenden Therapie, die die Patienten über mindestens vier Wochen vor Randomisierung bereits als stabile Therapie erhalten hatten. In den ersten 24 Wochen der Behandlungsphase musste diese Hintergrundtherapie weiterhin stabil bleiben. Lediglich ab Woche 24 konnten Anpassungen bei einer Verschlechterung des bereits zu Studienbeginn unzureichend eingestellten LDL-Cholesterin-Werts vorgenommen werden.

Daten der lipidsenkenden Therapie und zum mittleren LDL-Cholesterin-Wert im Studienverlauf legen nahe, dass besonders die Patienten im Vergleichsarm eine Therapieeskalation benötigten und diese nicht erhielten. Stattdessen führte die überwiegende Mehrheit ihre bereits zu Studienbeginn unzureichende lipidsenkende Therapie fort. Damit entspricht die Behandlung im Vergleichsarm nicht der zVT.

Auch in der ergänzend dargestellten Studie CLEAR Serenity bei Statin-intoleranten Patienten wurde die zVT aufgrund der notwendigen aber nicht stattgefundenen Therapieeskalation nicht umgesetzt.

Damit ist für den G-BA ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zu Patientengruppe b):

Als zVT wurde Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt. Es wurden keine Daten gegenüber der zVT vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist damit für den G-BA nicht belegt.

Literatur: 21;22

## BEMPEDOINSÄURE + EZETIMIB

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

und

b) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

Zu Patientengruppe a):

Als zVT wurde eine maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern bestimmt.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass keine relevante Studie für die Nutzenbewertung identifiziert wurde. Dennoch stellt er die 12-wöchige Zulassungsstudie 1002FDC-053 ergänzend dar (23). Die Studie 1002FDC-053 ist für die frühe Nutzenbewertung nicht geeignet. Zum einen bilden die eingeschlossenen Patienten das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation nicht ausreichend ab, da nur 1,4 % der Patienten eine Ezetimib-Vorbehandlung aufwies, die gemäß Fachinformation Voraussetzung für eine Behandlung mit Bempedoinsäure + Ezetimib ist. Zum anderen erhielten die Patienten in der Kontrolle keine adäquate Behandlung ihres unzureichend eingestellten LDL-Cholesterin-Werts, sodass die bestimmte zVT in der Studie nicht umgesetzt wurde. Darüber hinaus ist die Studiendauer mit zwölf Wochen zu kurz für eine Beurteilung der Behandlung bei einer chronischen Erkrankung.

Ein Zusatznutzen ist damit für den G-BA nicht belegt.

Zu Patientengruppe b):

Als zVT wurde Evolocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie bestimmt. Es wurden keine Daten gegenüber der zVT vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist damit für den G-BA nicht belegt.

Literatur: 24;25

# NEBENWIRKUNGEN, RISIKEN, VORSICHTSMASSNAHMEN

## KONTRAINDIKATIONEN

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin > 40 mg täglich
- die gleichzeitige Anwendung der Kombination Bempedoinsäure + Ezetimib zusammen mit einem Statin ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärten anhaltenden Erhöhungen der Serumtransaminasen kontraindiziert
- wenn die Kombination Bempedoinsäure + Ezetimib gleichzeitig mit einem Statin angewendet wird, ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für die jeweilige Statintherapie heranzuziehen

## WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- Bempedoinsäure erhöht die Plasmakonzentrationen von Statinen. Patienten, die Bempedoinsäure als adjuvante Therapie zu einem Statin erhalten, sind auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung hoher Statindosen zu überwachen. Statine verursachen gelegentlich eine Myopathie. In seltenen Fällen kann die Myopathie die Form einer Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen als sekundärer Effekt einer Myoglobinurie annehmen und zum Tod führen.
- Bempedoinsäure kann den Harnsäurespiegel im Serum erhöhen und eine Hyperurikämie verursachen oder verschlechtern. Die Behandlung mit Bempedoinsäure ist abzusetzen, wenn Hyperurikämie zusammen mit Gichtsymptomen auftritt.
- Bei Einleitung der Therapie sind Leberfunktionstests durchzuführen. Die Behandlung mit Bempedoinsäure ist abzusetzen, wenn eine Erhöhung der Transaminasen auf > 3× ULN (upper limit of normal) persistiert.

➤ Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurden nicht untersucht. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung zu ziehen.

➤ Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Patientinnen sind, wenn sie beabsichtigen schwanger zu werden, darauf hinzuweisen die Einnahme von Bempedoinsäure vor dem Abbruch der Verhütungsmaßnahmen zu beenden.

## WECHSELWIRKUNGEN

➤ Bempedoinsäure und sein Glucuronid führen in klinisch relevanten Konzentrationen zu einer schwachen Inhibition von OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von Bempedoinsäure und Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1 oder OATP1B3 sind (Bosentan, Fimasartan, Asunaprevir, Glecaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir und Statine wie Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin), kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

➤ Bempedoinsäure inhibiert OAT2 in vitro, wobei es sich möglicherweise um den Mechanismus handelt, der für geringfügige Erhöhungen des Serumkreatinins und der Harnsäure verantwortlich ist. Die Inhibition von OAT2 durch Bempedoinsäure kann außerdem potenziell die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von OAT2 sind. Bempedoinsäure kann ferner in klinisch relevanten Konzentrationen zu einer schwachen Inhibition von OAT3 führen.

➤ Die gleichzeitige Anwendung der Kombination Bempedoinsäure + Ezetimib und Fenofibrat kann die Ausscheidung von Cholesterin in die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen.

➤ Bei Patientinnen und Patienten unter einer Therapie mit Warfarin oder Fluindion, die zusätzlich Ezetimib erhielten, wurde von Erhöhungen der INR (International Normalized Ratio) berichtet. Wenn die Kombination Bempedoinsäure + Ezetimib zusätzlich zu Warfarin, anderen Coumarin-Antikoagulanzen oder Fluindion gegeben wird, ist die INR entsprechend zu überwachen.

## NEBENWIRKUNGEN

häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Anämie, Gicht, Hyperurikämie, ASAT erhöht, Schmerzen in den Extremitäten
gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Hämoglobin erniedrigt, Alaninaminotransferase erhöht, erhöhte Werte im Leberfunktionstest, Kreatinin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, glomeruläre Filtrationsrate vermindert
Zusätzliche Nebenwirkungen unter Behandlung mit der Kombination Bempedoinsäure + Ezetimib	
häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Arthralgie, verminderter Appetit, Erkrankungen des Nervensystems, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Gefäßerkrankungen, Hypertonie, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Husten, Obstipation, Diarrhö, Abdominalschmerz, Übelkeit, Mundtrockenheit, Flatulenz, Gastritis, Ermüdung, Asthenie, erhöhte Werte im Leberfunktionstest, Kreatinin im Blut erhöht

## HINWEISE ZU BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN

Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte oder mittelschwere Nierenfunktionsstörung: keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) und dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz: zusätzliche Überwachung auf Nebenwirkungen empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B): keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C): regelmäßige Leberfunktionstests empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Kontraindiziert.

Literatur: 1;2;13;20

**Hinweis:** Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

## KOSTEN

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr (Euro) <sup>3,4</sup>
<b>ATP-CITRAT-LYASE-INHIBITOR</b>				
Bempedoinsäure	Nilemdo® 180 mg Filmtabletten	180 mg <sup>5</sup>	180 mg / Tag	999,32  + evtl. Statin + evtl. andere lipidsenkende Therapie
Bempedoinsäure/ Ezetimib	Nustendi® 180 mg/10 mg Filmtabletten	Standarddosis: 1 Dosisseinheit <sup>5</sup>	180 mg/10 mg / Tag	910,79  + evtl. Statin
<b>STATINE</b>				
Atorvastatin	Generikum 20 mg, 40 mg, 80 mg Filmtabletten	20 mg <sup>5</sup>	20 mg / Tag 40 mg / Tag 80 mg / Tag	46,36 54,20 74,20
Fluvastatin	Generikum 20 mg, 40 mg Hartkapseln  Generikum 80 mg Retardtabletten	60 mg <sup>5</sup>	20 mg / Tag 40 mg / Tag 80 mg / Tag	64,09 95,12 109,39
Lovastatin	Generikum 20 mg, 40 mg Tabletten	45 mg <sup>5</sup>	20 mg / Tag 40 mg / Tag 80 mg / Tag	55,26 74,93 149,87
Pitavastatin	Livazo® 1 mg, 2 mg, 4 mg Filmtabletten	2 mg <sup>5</sup>	1 mg / Tag 2 mg / Tag 4 mg / Tag	521,22 750,56 872,11
Pravastatinatrium	Generikum 20 mg, 40 mg Tabletten	30 mg <sup>5</sup>	20 mg / Tag 40 mg / Tag	55,01 72,34

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr (Euro) <sup>3,4</sup>
Rosuvastatin	Generikum 20 mg, 40 mg Filmtabletten	10 mg <sup>5</sup>	20 mg / Tag	73,91
			40 mg / Tag	105,05
Simvastatin	Generikum 20 mg, 40 mg, 80 mg Filmtabletten	30 mg <sup>5</sup>	20 mg / Tag	45,44
			40 mg / Tag	61,14
			80 mg / Tag	83,55

#### CHOLESTERINRESORPTIONSHEMMER

Ezetimib	Generikum 10 mg Tabletten	10 mg <sup>5</sup>	10 mg / Tag	101,07  + evtl. Statin
Ezetimib/ Atorvastatin	Generikum 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg Hartkapseln	Standarddosis: 1 Dosisseinheit <sup>5</sup>	10 mg/20 mg / Tag	221,04
			10 mg/40 mg / Tag	230,13
	Generikum 10 mg/80 mg Filmtabletten		10 mg/80 mg / Tag	262,33
Rosuvastatin/ Ezetimib	Generikum 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg Filmtabletten	Standarddosis: 1 Dosisseinheit <sup>5</sup>	20 mg/10 mg / Tag	265,54
			40 mg/10 mg / Tag	268,57
Ezetimib/ Simvastatin	Generikum 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg Tabletten	Standarddosis: 1 Dosisseinheit <sup>5</sup>	10 mg/20 mg / Tag	202,54
			10 mg/40 mg / Tag	207,21
			10 mg/80 mg / Tag	221,15

#### FIBRATE

Bezafibrat	Generikum 200 mg Filmtabletten	600 mg <sup>5</sup>	400 mg / Tag	93,04
			600 mg / Tag	182,76
Fenofibrat	Lipidil® 145 ONE Filmtabletten	200 mg mikronisiert <sup>5</sup>	145 mg / Tag	137,53 <sup>6</sup>
	Generikum 160 mg, 200 mg Hartkapseln	250 mg nicht mikronisiert <sup>5</sup>	160 mg / Tag 200 mg / Tag	129,50 117,82
				+ evtl. Statin
Gemfibrozil	Gevilon® 600 mg, 900 mg Filmtabletten	1200 mg <sup>5</sup>	900 mg / Tag	139,06
			1200 mg / Tag	213,52

#### GALLENÄUREKOMPLEXBILDNER

Colestyramin	Generikum 4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	14.000 mg <sup>5</sup>	4000 mg / Tag	176,37
			16.000 mg / Tag	705,47
			24.000 mg / Tag	1058,21
				+ evtl. Statin
Colesevelam- hydrochlorid	Cholestagel® 625 mg Filmtabletten	3750 mg <sup>5</sup>	2500 mg / Tag	1405,98 <sup>6</sup>
			3750 mg / Tag	2108,97 <sup>6</sup>
				+ evtl. Statin + evtl. Ezetimib



Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup>	Dosis <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr (Euro) <sup>3,4</sup>
<b>PCSK9-INHIBITOREN</b>				
<b>MONOKLONALE ANTIKÖRPER</b>				
Alirocumab	Praluent® 150 mg, 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen	5,4 mg <sup>7</sup>	150 mg / 2 Wochen <sup>8</sup> oder 300 mg / Monat <sup>8</sup>  s.c.	6222,60 <sup>6</sup> 6199,64  + evtl. Statin + evtl. andere lipidsenkende Therapie
Evolocumab	Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen  Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone + Minidosierer	10 mg <sup>7</sup>	140 mg / 2 Wochen oder 420 mg / Monat  s.c.	5863,51 <sup>6</sup> 5858,32  + evtl. Statin + evtl. andere lipidsenkende Therapie
<b>si-RNA</b>				
Inclisiran	Leqvio® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze	1,58 mg <sup>7</sup>	284 mg / 6 Monate <sup>9</sup>  s.c.	5455,18  + evtl. Statin + evtl. andere lipidsenkende Therapie

Stand Lauertaxe: 15.05.2022

<sup>1</sup>) nach GKV-Arzneimittelindex (26); <sup>2</sup>) Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>) Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>) Kosten für Langzeittherapie; <sup>5</sup>) oral; <sup>6</sup>) preisgünstiger Import; <sup>7</sup>) parenteral; <sup>8</sup>) Anfangsdosis: 75 mg/2 Wochen; <sup>9</sup>) Gabe zu Beginn, nach 3 Monaten, danach alle 6 Monate.

**Hinweis:** Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und entspricht dem Stand vom 15.05.2022.

## LITERATUR

1. Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation "Nilemdo 180 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2021.
2. Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation "Nustendi 180 mg/10 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2021.
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5auf1-vers1-lang.pdf> (letzter Zugriff: 18. Mai 2022). Version 1, nvl 004, 5. Auflage, 2019.
4. Zhao X, Ma X, Luo X et al.: Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid-lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Pharmacol Toxicol 2020; 21: 86.
5. Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients With, or at High Risk for, Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated With Bempedoic Acid (ETC-1002) or Placebo (CLEAR Outcomes): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406?term=bempedoic+acid&type=Intr&titles=clear+outcomes&draw=2&rank=1>. Letzter Zugriff: 18. Mai 2022.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence: Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181> (letzter Zugriff: 18. Mai 2022). NICE Clinical Guideline CG181; Juli 2014, Stand Aktualisierung: September 2016.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111-188.

8. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 3168-3209.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-714/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung\\_2022-01-18.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-714/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2022-01-18.pdf) (letzter Zugriff: 18. Mai 2022). Berlin, 18. Januar 2022.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al.: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-3337.
11. Scottish Medicines Consortium: bempedoic acid 180mg film-coated tablets (Nilemdo®): <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6104/bempedoic-acid-nilemdo-resubmission-final-june-2021-for-website.pdf>. Letzter Zugriff: 18. Mai 2022.
12. Scottish Medicines Consortium: bempedoic acid / ezetimibe 180 mg / 10 mg film-coated tablets (Nustendi®): <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6330/bempedoic-acid-ezetimibe-nustendi-abbreviated-final-sept-2021-for-website.pdf>. Letzter Zugriff: 18. Mai 2022.
13. European Medicines Agency (EMA): Nilemdo – bempedoic acid: European Public Assessment Report (EPAR): [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/nilemdo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/nilemdo-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 18. Mai 2022). EMA/CHMP/86202/2020; Amsterdam, 30. Januar 2020.
14. Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al.: Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022-1032.
15. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG 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: 1780-1788.
16. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ et al.: Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011662.
17. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ 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.
18. Lin Y, Parco C, Karathanos A et al.: Clinical efficacy and safety outcomes of bempedoic acid for LDL-C lowering therapy in patients at high cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022; 12: e048893.
19. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Jr. 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: 1124-1135.
20. European Medicines Agency (EMA): Nustendi – bempedoic acid / ezetimibe: European Public Assessment Report (EPAR): [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/nustendi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/nustendi-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 18. Mai 2022). EMA/CHMP/86205/2020; Amsterdam, 30. Januar 2020.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie): [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4785/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Bempedoins%C3%A4ure\\_D-601\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4785/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure_D-601_BAnz.pdf) (letzter Zugriff 18. Mai 2022). 15. April 2021.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie): [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7449/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Bempedoins%C3%A4ure\\_D-601\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7449/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure_D-601_TrG.pdf) (letzter Zugriff: 18. Mai 2022). Berlin, 15. April 2021.
23. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK et al.: Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27: 593-603.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure/ Ezetimib (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie): [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4786/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib\\_D-602\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4786/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib_D-602_BAnz.pdf) (letzter Zugriff 18. Mai 2022). 15. April 2021.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure/Ezetimib (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie): [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7450/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib\\_D-602\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7450/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib_D-602_TrG.pdf) (letzter Zugriff: 18. Mai 2022). Berlin, 15. April 2021.

26. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO); Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022. Berlin: BfArM, 2022.

ALLE AUSGABEN ONLINE  
SOWIE INFORMATIONEN  
ZUM FORTBILDUNGSPORTAL:  
[www.wirkstoff-aktuell.de](http://www.wirkstoff-aktuell.de)

## IMPRESSUM

Eine Information der KBV im Rahmen des § 73 (8) SGB V  
in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

Herausgeberin: Kassenärztliche Bundesvereinigung  
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin  
Telefon 030 4005-0, [info@kbv.de](mailto:info@kbv.de), [www.kbv.de](http://www.kbv.de)

**Stand:** 17.05.2022

**Fotos:** © iStock: kate\_sept2004

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde meist nur eine  
Form der Personenbezeichnung gewählt. Hiermit sind  
selbstverständlich auch alle anderen Formen gemeint.