

Stellungnahme zur Anwendung von Ezetimib in der Schweiz

Kein Vorteil der kombinierten Gabe des Cholesterinresorptionshemmers Ezetimib mit hochdosierten Statinen bei der Atheroskleroseprogression

Walter F. Riesen^a, Rubino C. Mordasini^b

Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), ^a St. Gallen, ^b Bern

Der Nutzen einer Lipidtherapie mit Ezetimib ist aufgrund der Resultate der ENHANCE-Studie im April 2008 allgemein in Frage gestellt worden (Effect of Combination Ezetimib and high-dose Simvastatin vs. Simvastatin alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [1]). Die Studie ergab für eine Kombinationstherapie aus dem Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib (10 mg/d) und hochdosiertem Simvastatin (80 mg/d) keinen Vorteil bezüglich Progression der Karotisatherosklerose im Vergleich zu einer Monotherapie mit hochdosiertem Simvastatin (80 mg/d); und dies trotz einer um 16,5% stärkeren LDL-C-Senkung im Fall der Kombinationstherapie. Untersucht wurden 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Primärer Endpunkt der über zwei Jahre laufenden Imaging-Studie waren Änderungen der Intima-Media-Dicke (Intima Media Thickness, IMT) der Karotiden, erfasst mit Hilfe quantitativer Sonographie. Anstelle einer Atherosklerose-Regression wurde in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe im Durchschnitt eine IMT-Progression um 0,011 und in der Simvastatin-Gruppe eine Progression der IMT um 0,006 mm beobachtet.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur ASAP-Studie, einer hinsichtlich Patientenzusammensetzung, Alter, Baseline-LDL-C und HDL-C, Methodik und Analyselabor der ENHANCE-Studie ähnlichen Untersuchung. In dieser Arbeit wurde die LDL-C-Konzentration mit zwei verschiedenen Statinen (40 mg Simvastatin vs. 80 mg Atorvastatin) in unterschiedlichem Ausmass gesenkt [2]. In der Atorvastatin-Gruppe (= intensiver Behandlungsarm, entspricht dem Arm «Simvastatin plus Ezetimib» in ENHANCE) wurde bei vergleichbar starker LDL-C-Reduktion eine substantielle Abnahme der IMT um 0,031 mm erzielt. In der Gruppe der mit 40 mg Simvastatin Behandelten resultierte die Statingabe in einer Zunahme der IMT um 0,036 mm.

Experten der National Lipid Association (NLA) sind der Ansicht, dass die negativen Resultate der ENHANCE-Studie vor allem durch die zu Beginn der Behandlung zu geringen Intima-Media-Dicken (Baseline 0,695 mm) erklärt werden können, zusätzlich zur teils langjährigen Statin-

Vorbehandlung vieler in die Studie eingeschlossener Patienten. Die Patienten waren über mehrere Jahre intensiv therapiert worden, so dass eine weitere Regression gar nicht mehr möglich war. Allerdings hat die ENHANCE-Studie laut NLA nichts an der Richtigkeit der bisherigen Empfehlungen zur Lipidtherapie mit Statinen geändert.


Seit Vorliegen der ASAP-Studie konnte als gesichert angenommen werden, dass eine aggressive LDL-C-senkende Therapie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie eine signifikante Reduktion der Intima-Media-Dicke bewirkt. Der Nutzen der LDL-C-Senkung wurde in zahlreichen weiteren Studien mit verschiedener starker LDL-C-Reduktion anhand von klinischen Endpunkten bestätigt. Somit steht trotz der Ergebnisse der ENHANCE-Studie aufgrund der umfangreichen Evidenz der Nutzen einer LDL-Senkung bei Patienten mit entsprechendem kardiovaskulärem Risiko ausser Frage.

Die NLA empfiehlt in ihrer Stellungnahme zu den (unklaren) Ergebnissen der ENHANCE-Studie weiterhin Statine als erste Wahl, um gemäss den NCEP-Guidelines eine wirksame Reduktion des LDL-C zu erreichen. Nur bei Patienten, bei denen eine maximale Statintherapie nicht die erforderliche Cholesterinsenkung erzielt oder bei denen eine Statinunverträglichkeit vorliegt bzw. die die Statine nur in geringer Dosis vertragen, soll gemäss NLA-Empfehlung neben bzw. nach Niacin, Fibraten oder Ionenaustauscherharzen der Einsatz von Ezetimib in Betracht gezogen werden. Allerdings sollten Wirksamkeit und Nutzen von Ezetimib in der Lipidtherapie weiter untersucht werden.

Die AGLA empfiehlt den Schweizer Kollegen folgendes praktische Vorgehen:

Neueinstellung von Patienten

Bei Neueinstellung von Patienten auf eine medikamentöse Lipidtherapie ist eine Statin-Monotherapie oder – bei ungenügendem Ansprechen – eine Kombinationstherapie aus einem Statin und Ezetimib oder Niacin, einem Fibrat oder einem Ionenaustauscherharz angezeigt (Gemfibrozil ist

in Kombination mit Statinen kontraindiziert). Die Wahl des zweiten Medikaments neben den Statinen in der Kombinationstherapie hängt insbesondere von der Art der Hyperlipidämie ab. Dies entspricht den derzeit bereits gültigen Empfehlungen der AGLA (Abb. 1 ).

Auf Ezetimib eingestellte Patienten

Bei Patienten, die im Zuge einer medikamentösen Lipidtherapie bereits erfolgreich auf Ezetimib eingestellt worden sind, empfiehlt die AGLA die Beibehaltung dieser Therapie. Die Patienten sollten vor allem darauf hingewiesen werden, dass die ENHANCE-Studie keinen Zweifel an der Sicherheit und der Verträglichkeit von Ezetimib zutage gefördert hat.

Dennoch empfiehlt die AGLA, auf eine Gabe von Ezetimib als primärem Kombinationsmedikament – ausser in Ausnahmefällen – solange zu verzichten, bis klärende Studienresultate (z.B. aus der IMPROVE-IT-Studie) vorliegen. Dies sollte in den kommenden drei bis fünf Jahren der Fall sein.

Ergänzung

Nach Einreichung dieser Stellungnahme wurden Daten der SEAS-Studie am 2. September 2008 im *New Engl J Med* publiziert [3]. In dieser Studie reduzierte die Kombination von Simvastatin (40 mg) und Ezetimibe (10 mg) das «composite outcome» von kombinierten Aortenklappen-Ereignissen und ischämischen Ereignissen bei Patienten mit Aortenstenosen nicht. Die genannte Therapie reduzierte aber die Inzidenz ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse, sofern sie nicht auf Aortenklappen-Stenosen zurückzuführen waren. In der Simvastatin-Ezetimibe-Gruppe wurden indessen signifikant häufiger Krebserkrankungen festgestellt (105 vs 70; p = 0.01). Eine am gleichen Datum in der gleichen Zeitschrift veröffentlichte Analyse von Krebsdaten aus verschiedenen, zum Teil noch nicht abgeschlossenen Studien mit Ezetimibe (SEAS, SHARP, IMPROVE-IT) ergibt allerdings keine glaubhafte Evidenz für einen Effekt von Ezetimibe auf die Krebshäufigkeit. Eine definitive Risiko- und Nutzenabwägung bedarf jedoch einer längeren Studiendauer.



Medikamentöse Therapie der Hyperlipidämien

	Hypercholesterinämie LDL-C	Gemischte Hyperlipidämie LDL-C TG 1.7-5.0 mmol/l	Schwere Hypertriglyzeridämie TG > 5.0 mmol/l
1. Wahl	- Statin	- Statin	- Fibrat
Bei Unverträglichkeit oder Interaktion	- Ezetimibe - Harz - Nikotinsäure/ Derivate - Evtl. lipidologisches Konsilium	- Fibrat - Nikotinsäure/ Derivate - Evtl. lipidologisches Konsilium	- Nikotinsäure/ Derivate - Fischöl - Evtl. lipidologisches Konsilium
Medikamenten-Kombinationen bei Nichterreichen der Zielwerte	- Statin + Ezetimibe - Statin + Harz	- Statin + Ezetimibe - Fibrat + Ezetimibe (Statin + Fibrat)* - Evtl. lipidologisches Konsilium	- Lipidologisches Konsilium

*Cave Myopathie-Risiko

Besondere Medikamente in der Sekundärprävention

Unabhängig vom Vorliegen bestimmter Risikofaktoren sind vor allem bei Patienten nach Myokardinfarkt in der Sekundärprävention folgende Medikamente indiziert: Statine, Thrombozytenaggregationshemmer, Betablocker, ACE-Hemmer oder AT-II-Hemmer.

Abbildung 1
Empfehlungen der AGLA.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Vorsteher der
Institute für Klinische Chemie &
Hämatologie und Klinische
Mikrobiologie & Immunologie
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
walter.riesen@ikch.ch

Literatur

1 Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al.; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without Ezetimib in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008;358:1431-43. Erratum in: *N Engl J Med.* 2008;358:1977.
2 Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional

lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001;357:577-81.
3 Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359(13): 1343-56.