

Durch Kombination zweier unterschiedlicher Wirkprinzipien

Mit dem LDL-Cholesterinwert endlich in den Zielbereich

BASEL – Eine der effektivsten Methoden, die in der Praxis zur Verfügung stehen, um Patienten vor dem Koronartod zu schützen, ist sicherlich die Cholesterinsenkung. Jedoch: Die von den Fachgesellschaften vorgegebenen strikten Zielwerte sind oft nicht ganz einfach zu erreichen. Der neuartige Lipidsenker Ezetimibe kann dies nun deutlich erleichtern.

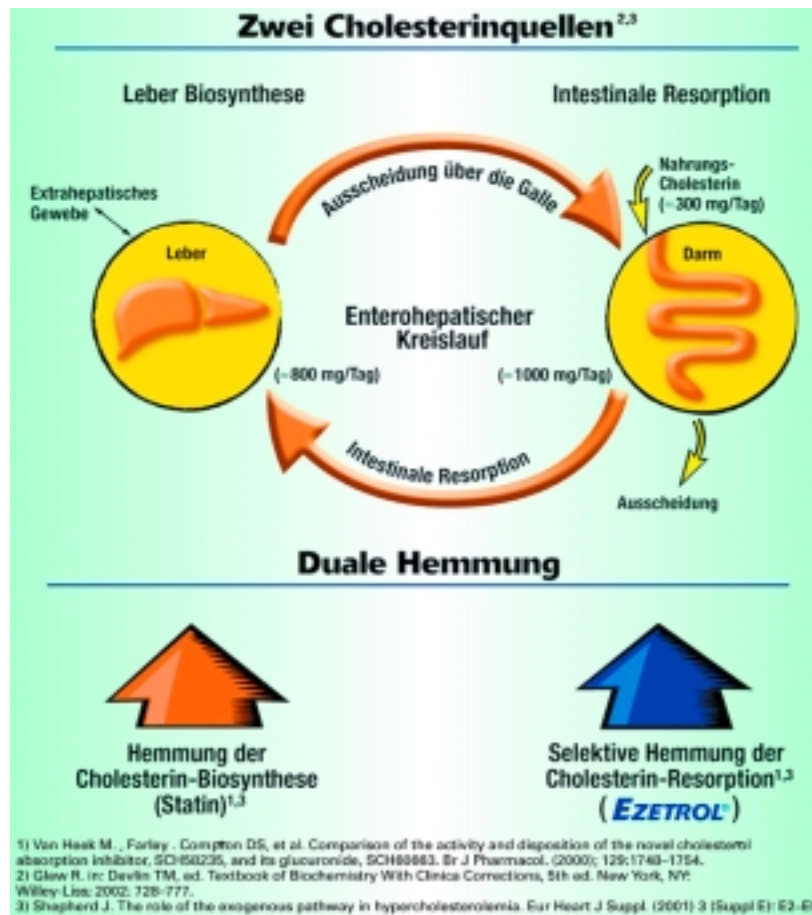
Ezetimibe (Ezetrol®) ist der erste Vertreter einer neuen Substanzklasse. Es reduziert das Cholesterin, indem es dessen Resorption im Darm hemmt. In der Monotherapie mit 10 mg des Wirkstoffes pro Tag sind dadurch LDL-Senkungen von etwa 19 % zu erzielen, wie zwei grosse plazebokontrollierte Studien mit mehr als 1700 Patienten belegen. Günstig beeinflusst wurden in den Studien zudem auch andere Lipidparameter: Die Triglyzeride nahmen ab, und die HDL-Cholesterinspiegel stiegen an. Die Verträglichkeit war mit Plazebo vergleichbar.

Experten halten aber nicht die Mono-, sondern die Kombinationsbehandlung mit Statinen für das aussichtsreichste Einsatzgebiet des neuen Wirkstoffs. Da beide Lipidsenker an unterschiedlichen Wirkorten angreifen – während Ezetimibe die intestinale Cholesterinaufnahme hemmt, hemmen die Statine die

Cholesterinsynthese – senken beide Substanzen gemeinsam den LDL-Cholesterinwert besonders effektiv. Durch eine Erhöhung der Statindosis allein wäre eine solch drastische Cholesterinsenkung oft gar nicht oder nur mit wahrscheinlich erhöhtem Nebenwirkungsrisiko möglich.

Was bringt die Zugabe von Ezetimibe zu einer bereits laufenden Statintherapie tatsächlich? Dies hat die „Ezetimibe Study Group“ in einer Studie mit 769 Teilnehmern untersucht. Alle Patienten hatten eine primäre Hypercholesterinämie und erreichten trotz Ernährungsumstellung und mindestens sechswöchiger Therapie mit einem Statin die vom US-amerikanischen NECP vorgegebenen LDL-Cholesterinwert nicht. Randomisiert erhielten sie daraufhin zusätzlich 10 mg Ezetimibe oder Plazebo.

Das Ergebnis: Nach acht Wochen hatte sich unter dem Cholesterin-



Resorptionshemmer der LDL-Cholesterinwert um im Schnitt weitere 25 % gesenkt, im Vergleich dazu sank unter Plazebo das LDL-Chole-

sterin um 3,7%. Der HDL-Cholesterinspiegel hatte sich um 2,7 % verbessert, und die Triglyzeride lagen mit dem Cholesterin-Resop-

tionshemmer 14 % niedriger. In der Plazebogruppe waren die Veränderungen beim LDL-Cholesterin und bei den Triglyzeriden dagegen bei 1 % bzw. 2,7 %.

Besonders deutlich wird der Unterschied, wenn man den Anteil der Patienten, der nach der achtwöchigen Studie die NCEP-Zielwerte erreichte, betrachtet: Unter der Kombination Statin plus Ezetimibe waren es 72 %, unter Statin plus Plazebo lediglich 19 %.

Die Kombination wurde nach Angaben der Studienautoren allgemein sehr gut vertragen. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die unterschiedliche Statine in unterschiedlichen Dosierungen nahmen: Etwa ein Drittel bekam Atorvastatin, ein weiteres Drittel Simvastatin und die restlichen andere Statine. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ezetimibe waren in allen Behandlungsgruppen gut.

Das Fazit der Wissenschaftler: Ezetrol und Statin ermöglichen die Kombination zweier unterschiedlicher Wirkprinzipien, die helfen, den LDL-Cholesterinwert in den Zielbereich zu senken.

Hochtitration des Statins oft unnötig

Im Duett auch bei niedriger Statindosis erfolgreich

BASEL – Statine senken das LDL-Cholesterin sehr effektiv: unter der Maximaldosis von z.B. 80 mg Simvastatin um etwa 44 %. Eine ebenso ausgeprägte LDL-Reduktion um 44 % erreicht man durch die einmal tägliche Kombination von 10 mg des neuen Cholesterinabsorptionshemmers Ezetimibe mit nur 10 mg Simvastatin .

Die Kombination der beiden sich aufgrund unterschiedlicher Wirkprinzipien ergänzenden Lipidsenker ist in einer grossen Studie an 61 Zentren in den USA getestet worden. Insgesamt 668 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie wurden in zehn verschiedene Therapiearme randomisiert. Die Studienteilnehmer erhielten entweder Simvastatin in den Dosierungen 10, 20, 40 oder 80 mg oder eine dieser Dosierungen plus 10 mg Ezetimibe oder 10 mg Ezetimibe allein oder Plazebo. Dabei zeigte sich, dass die Kombination von Ezetimibe mit Simvastatin in der Dosierung von 10 mg in ihrer lipidsenkenden Wirkung grössenordnungsmässig mit der höchstdosierten Statin-Monotherapie vergleichbar war. Mit beiden Strategien nahm das LDL-Cholesterin um im Mittel 44 % ab.

In Kombination mit Ezetimibe lässt sich die LDL-senkende Wirkung aber noch weiter steigern, indem man die Statindosis erhöht. Das bestätigt die Studie ebenfalls, denn die gemeinsame Gabe von 10 mg Ezetimibe und 80 mg Simvastatin reduzierte das berechnete LDL-Cholesterin sogar im Mittel um 58 %. Ezetimibe verstärkte auch die übrigen günstigen Wirkungen von Simvastatin auf andere Lipidparameter wie Gesamtcholesterin, Triglyzeride und die Apolipoprotein B Konzentrationen sowie auf die Höhe der HDL-Spiegel. Risikofaktoren für die koronare Herzkrankheit wie LDL/HDL- und Gesamtcholesterin/HDL-Quotient verbesserten sich durch die Koadministration von Ezetimibe im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie. Die Verträglichkeit der Kombination war in allen Dosierungen gleich gut, berichten die Autoren. Es kam nicht häufiger zu Nebenwirkungen als unter der Simvastatin-Monotherapie.

Interview mit Professor James Shepherd

? Wie viele Patienten können von dieser neuen dualen Therapie profitieren?

Prof. Shepherd: Heute erreichen wir bei der Mehrheit der Patienten die Cholesterin-Zielwerte nicht. Mit der Kombination von Ezetimibe und einem Statin könnten wir in 70 bis 80 % der Patienten mit mässiger Hypercholesterinämie die Zielwerte erreichen. Meiner Meinung nach ist diese duale Hemmung von Cholesterinresorption und Cholesterinsynthese gerade für Patienten mit hohem vaskulärem Risiko sinnvoll.



Professor James Shepherd

? Mit welchen Nebenwirkungen muss man bei Ezetimibe rechnen?

Prof. Shepherd: Wirksamkeit und Sicherheit sind zwei wichtige Aspekte. Ezetimibe hat ein ähnliches Sicherheitsprofil wie Plazebo. Die Kombination Statin und Eze-

timibe hatte das gleiche Nebenwirkungsprofil wie eine Statinmonotherapie.

? Viele Patienten mit Hypercholesterinämie müssen noch andere Medikamente einnehmen. Ist mit Interaktionen zu rechnen?

Prof. Shepherd: Am häufigsten treten Interaktionen auf, wenn die verschiedenen Medikamente über den gleichen Weg metabolisiert werden müssen, beispielsweise über das Cytochrom P 450. Das Ezetimibe wird jedoch nur glukuronidiert. Bei diesem Prozess ist nicht mit Interaktionen zu rechnen. Tatsächlich sind auch verschiedene Kombinationen geprüft und es konnten keine Interaktionen beobachtet werden.

? Müssen Statine und Ezetimibe immer gemeinsam eingesetzt werden. Wird es ein Kombinationspräparat geben?

Prof. Shepherd: Ezetimibe senkt die Resorption des Cholesterins und die Statine die Eigensynthese in der Leber. Damit werden auf ideale Weise zwei Cholesterinquellen reduziert. Es wird ein Kombinationspräparat geben.

? Kann man Ezetimibe mit allen Statinen kombinieren?

Prof. Shepherd: Ja, Ezetimibe wurde mit allen gängigen Statinen versuchsweise kombiniert. Bei jedem Statin kann die zusätzliche Gabe von Ezetimibe das Cholesterin weiter senken.

? Wird bei einem Statin, beispielsweise beim Simvastatin, zusätzlich Ezetimibe gegeben, muss man dann die Statindosis senken?

Prof. Shepherd: Wenn der Patient beispielsweise 20 mg Simvastatin nimmt und damit keine Probleme hat, kann man Ezetimibe dazugeben, ohne dass sich das Sicherheitsprofil verschlechtert. Man muss aber eine stärkere Senkung des Cholesterins nicht über eine Erhöhung der Statindosis erreichen, sondern das Statin mit Ezetimibe kombinieren.

Literatur/Referenzen:

1. American Journal of Cardiology, Vol. 90: 2002 November 15; 1084-1091
2. Journal of the American College of Cardiology, Vol. 40: 2002 Dezember 18; 2125-2134

Kurzfassung Fachinformation EZETROL® (Ezetimibe 10mg) Ausführliche Informationen siehe Arzneimittelkompendium der Schweiz (Supplementum 2/2003).

Indikationen: Primäre Hypercholesterinämie: Ezetimibe alleine oder in Kombination mit einem Statin zur Reduktion erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein B- und Triglyzeridspiegel und Erhöhung des HDL-Cholesterins. Homozygote Hypercholesterinämie: Ezetimibe in Kombination mit einem Statin zur Reduktion erhöhter Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinspiegel. Homozygote Sitosterinämie (Phyosterinämie). **Dosierung:** Empfohlene Dosierung 1x10 mg/Tag allein oder in Kombination mit einem Statin, Tageszeit- und Mahlzeitunabhängig. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe von Ezetrol®. **Vorsichtsmassnahmen:** Ezetimibe in Kombination mit einem Statin: siehe Fachinformation des betreffenden Statins. Vorsicht bei mässiger oder schwerer Leberinsuffizienz, Kombination mit Fibraten; Schwangerschaft, Stillzeit. **Unerwünschte Wirkungen:** Monotherapie: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Allergien. Kombination mit Statin: Kopfschmerzen, Müdigkeit, gastrointestinale Beschwerden, Myalgie, erhöhte ALT, AST. **Interaktionen:** Cholestyramin, Fibrate. **Packungen:** 10 mg: 28 und 98 Tbl., Verkaufskategorie B **Vertrieb:** Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, Schaffhauserstrasse 136, 8152 Glattbrugg (© Eingetragenes Warenzeichen von MSP Singapore Company, LLC) 03-2004-EZT-03-CH-33 0

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Redaktion: Sonja Böhm, Dr. Barbara Elke, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Stachniss
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit
schriftlicher Genehmigung des Verlages.