

Neue Kraft durch gute Kombination

Ezetimibe – die Zukunft im Lipidmanagement

ZÜRICH – Ein Gebot in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen lautet: Runter mit dem Cholesterin. Statine haben die Therapie zwar vereinfacht, das Therapieziel wird trotzdem nicht immer erreicht. Noch fehlt ein potenter Kombinationspartner. Ezetimibe, ein selektiver Cholesterinresorptionshemmer, kann diese Lücke in Kürze schliessen.

„Viele Patienten versterben an einem Myokardinfarkt ohne jemals klinische Symptome gehabt zu haben“, erläutert Professor Gerd Assmann, Universität Münster, an einem von MSD und Essex unterstützten Workshop. Daher sollten gerade diese beschwerdefreien Hochrisikopatienten frühzeitig identifiziert werden. Profitieren sie doch besonders von einer LDL-Cholesterinsenkung. Leider haben die heute verfügbaren Therapiestrategien ihre Grenzen. EUROASPIRE II zeigte¹, dass die angestrebten LDL-Werte bei mehr als der Hälfte aller Patienten nicht erreicht wurden.

Regel der sechs Prozent

Der Goldstandard in der lipid-senkenden Therapie sind die Statine. Doch die Statindosen können nicht beliebig erhöht werden, denn in den höchsten Dosierungen können vermehrt unerwünschte Wirkungen auftreten¹. Auch senkt eine Verdopplung der Dosis das LDL-

Cholesterin nur um weitere sechs Prozent^{2,3}. Und das gilt für alle Statine. Geeignete Kombinationspartner gibt es derzeit nicht: Ionenaustauschharze werden von den Patienten schlecht akzeptiert und bei den Fibraten limitiert in Kombination mit einem Statin das erhöhte Rhabdomyolyserisiko den Einsatz³.

Duale Hemmung

Während die Statine die Cholesterinbiosynthese in der Leber hemmen, blockiert Ezetimibe den Cholesterinmetabolismus an einer anderen Stelle (Abb. 1). Ezetimibe (Ezetrol®), hemmt spezifisch die nahrungsbedingte und biliäre Cholesterinresorption. Dabei wird die Absorption von Triglyzeriden, Gallensäuren und fettlöslichen Vitaminen nicht beeinflusst. Die neue Substanz wird den Statinen bald als potenter Partner zur Seite stehen. Die Kombination einer Einmaldosis von 10 mg Ezetimibe mit einer niedrigen Statindosis (z.B. 10 mg

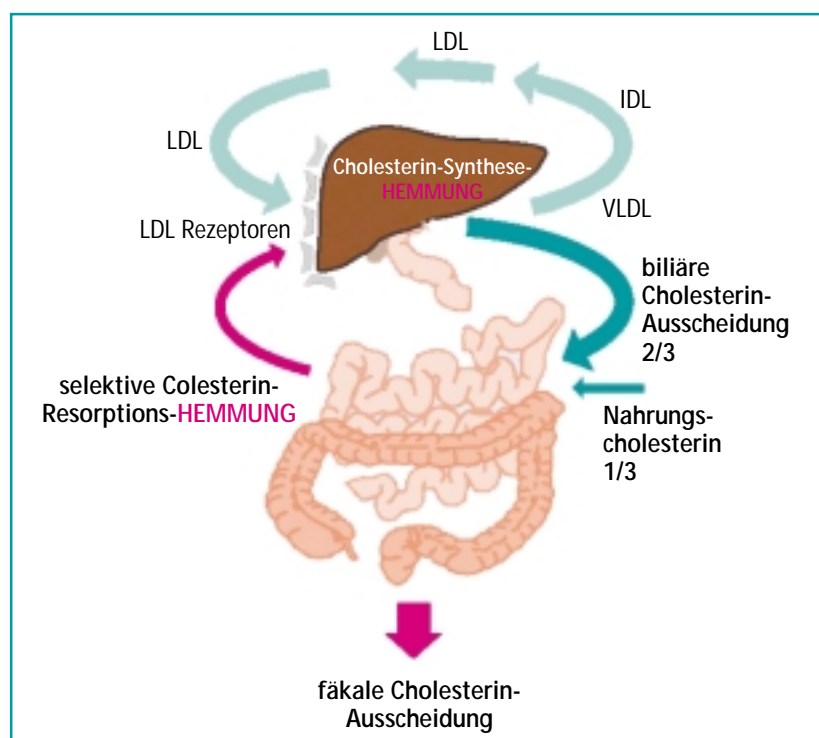


Abb. 1: Das Prinzip der dualen Hemmung: Statine hemmen die Cholesterinsynthese in der Leber. Ezetimibe blockiert die Cholesterin-Resorption im Darm.

Atorvastatin) senkte das LDL-Cholesterin genauso wirksam, wie ein hochdosiertes Statin alleine (z.B. 80 mg Atorvastatin)⁴. Folglich ist die umständliche mehrfache Dosisverdopplung der Statine nicht mehr notwendig, eine einfache Coadministration von Ezetimibe kann den selben Zweck erfüllen. In der Kombination war die Rate der Nebenwirkungen beider Wirkstoffe mit der der Statine allein vergleichbar. „Zudem konnte in einer anderen Studie durch die duale Hemmung der hepatischen und intestinalen Stoffwechselwege signifikant mehr Patienten die angestrebten LDL-Werte erreichen⁵. Doch Ezetimibe wirkt nicht nur positiv auf das LDL-Cholesterin, sondern auch auf andere Lipidparameter (Abb. 2).

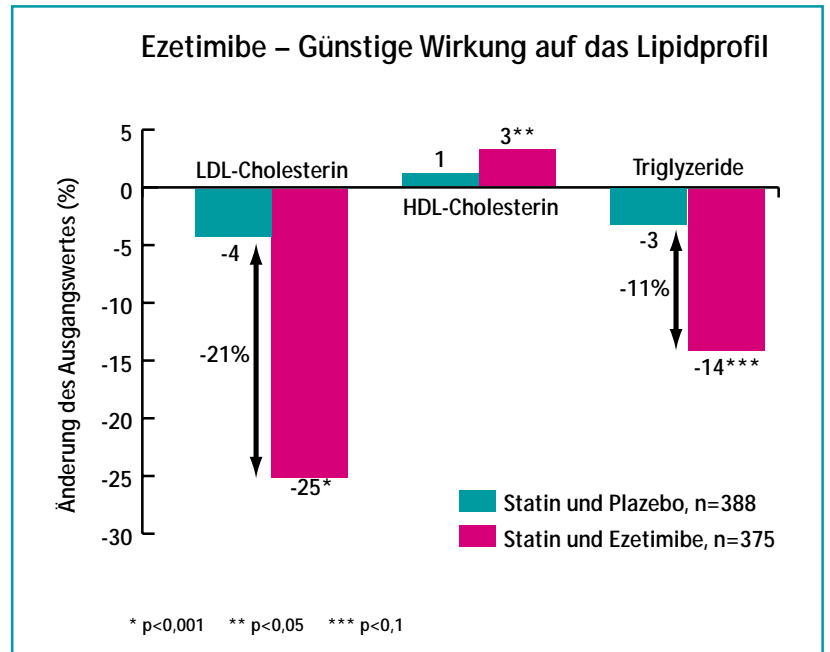


Abb. 2: Wird Ezetimibe zu einer bereits laufenden Statintherapie verabreicht, kommt es zu einer zusätzlichen positiven Beeinflussung der Lipidparameter, wie eine 8-wöchige, randomisierte und plazebokontrollierte Doppelblindstudie (n=769) über die Wirksamkeit und Sicherheit von Ezetimibe zeigen konnte⁶.

- Leitersdorf E., Cholesterol absorption inhibition: filling an unmet need in lipid-lowering management. European Heart Journal Supplements 2001;3 (Suppl. E): E17-E23
- Illingworth R., Management of hypercholesterolemia. Med Clin North Am 2000; 84: 23-42
- Bays H. et al., Drug interactions of lipid-altering drugs. DrugSaf 1998; 19: 355-371
- Ballantyne C., Ezetimibe coadministered with

- atorvastatin. ACC 2002, Poster Presentation
- Gagné C., Efficacy and Safety of Ezetimibe added to ongoing Statin Therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. The American Journal of Cardiology 2002; 90: 1084-1091
- Bays H. et al., Ezetimibe added to ongoing Statin Therapy for treatment of primary hypercholesterolemia. ESC 2002; Poster Presentation

Globales Risiko zählt

Individuelles Infarkttrisiko ermitteln

ZÜRICH – Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in den industrialisierten Ländern die häufigste Todesursache. Viele Ereignisse lassen sich durch präventive Massnahmen vermeiden. Wie aber erkennt man die Risikopatienten? Ein Interview mit dem Studienleiter der PROCAM+-Studie, Prof. Dr. Gerd Assmann, Universität Münster.

„Sie haben einen Algorithmus entwickelt, um das individuelle Infarkttrisiko abzuschätzen. Wie funktioniert das?“
Prof. Assmann: Über 20 Jahre haben wir 40 000 Probanden beobachtet. Alle haben an einer Vorsorgeuntersuchung teilgenommen und werden seitdem nachbeobachtet. Von initial 56 Variablen konnten wir nach 10 Jahren acht unabhängige Risikofaktoren für den Infarkt herausfiltern. Mittels einer Multivarianzanalyse lässt sich dar-

aus das Infarkttrisiko in der Bevölkerung vorhersagen.

„Welche sind das?“

Prof. Assmann: Das Lebensalter, das LDL-Cholesterin, das HDL-Cholesterin und die Triglyzeride, der Blutdruck, Rauchen, Diabetes mellitus und die familiäre Disposition.



Professor Dr. Gerd Assmann, Institut für klinische Chemie und Labormedizin, Universität Münster

„Sind alle Risikofaktoren gleichwertig?“

Prof. Assmann: Nein, die Gewichtung ist unterschiedlich. Das Alter ist der wichtigste Risikofaktor, gefolgt vom LDL-Cholesterin, dem Rauchen und dem HDL-Cholesterin.

„Bei wem sollte das Risiko berechnet werden?“

Prof. Assmann: Eigentlich bei allen Personen, denn unsere Methode ist im Prinzip ein Screeningverfahren.

„Und wer sollte behandelt werden?“

Prof. Assmann: Nach einem internationalen Konsens benötigen Personen, deren 10-Jahres-Risiko für einen Erstinfarkt >20% beträgt, ärztliche Hilfe.

„Welche Therapieempfehlen Sie?“

Prof. Assmann: Alter und familiäre Disposition lassen sich ja nicht beeinflussen, dafür aber das LDL- und HDL-Cholesterin. Zuerst sollten die Lebensgewohnheiten geändert werden. Erreicht man so das angestrebte Therapieziel nicht, sollten Medikamente eingesetzt werden.

+ Prospective Cardiovascular Münster-Study