

Gleichzeitige Hemmung von Cholesterinsynthese und -absorption

Die Lücke zum LDL-Cholesterin-Ziel schliessen

BASEL – Seit über 20 Jahren haben die Cholesterin-Synthese-Hemmer ihren festen Platz in der Behandlung zu hoher LDL-Cholesterin-Werte. Doch auch das ist noch nicht der Stein der Weisen, zumal eine Verdopplung der Statin-Dosis das LDL-Cholesterin um gerade einmal zusätzlich 6% zu senken vermag. Das Paradigma „The lower – the better“, kann im Rahmen einer Kombinationstherapie erreicht werden, beispielsweise durch eine Kombination mit einem Medikament, das die Cholesterinabsorption im Darm aus der Nahrung und der Galle hemmt.

Eine Revolution in der Behandlung hoher LDL-Cholesterin-Werte erlebten die späten 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts, als die ersten Statine in die Therapie eingeführt wurden. Inzwischen stehen sechs Monopräparate dieser Substanzklasse zur Verfügung mit Rosuvastatin als bislang neuem Vertreter.

Sechs-Prozent-Regel

Doch das ist noch nicht der Weisheit letzter Schluss. Eine Statinmonotherapie hemmt zwar die Cholesterinsynthese. Der Körper erhöht jedoch gegenregulatorisch die Cholesterinabsorption aus dem Darm.¹ Bei Erhöhung der Statindosis verstärkt sich

dieser kompensatorische Effekt. Hier kommt die „6%-Regel“ zum Tragen, die für alle Statine gilt.² Sie besagt, dass eine Verdopplung der Statindosis das LDL-Cholesterin (LDL-C) um lediglich weitere 6% gegenüber dem Ausgangswert zu senken vermag.

Ein weiterer Grund für das manchmal unbefriedigende Abschneiden einer Statin-Therapie liegt bei den Patienten selbst. Normalerweise stammt das Cholesterin gleichwertig aus zwei Quellen:

- Cholesterinsynthese in der Leber
- Absorption von biliärem Cholesterin und Cholesterin aus der Nahrung.

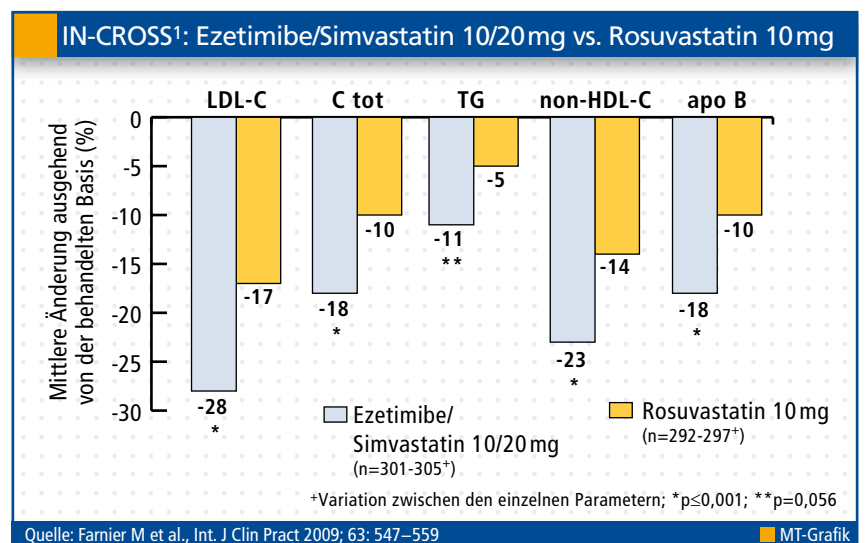
Eine Untersuchung von Bosner et al. gibt Anhaltspunkte dafür, dass bei

bis zu einem Drittel der Bevölkerung das Gleichgewicht zu einer höheren Cholesterinabsorption verschoben ist.³ Es handelt sich um so genannte „high absorber“, die auf eine reine Statintherapie schlechter ansprechen, als man es von der Potenz dieser Medikamente her erwarten würde.^{4,5}

Diese Patienten könnten besonders von einer Behandlung mit Ezetimibe plus Statin oder der fixen Kombination Inegy® profitieren. Während nämlich die Statine die Cholesterinsynthese in der Leber blockieren, hemmt Ezetimibe spezifisch die nahrungsbedingte und biliäre Cholesterinabsorption.¹ Durch die gleichzeitige Hemmung beider Cholesterinquellen wird die kompensatorische Gegenregulation ausgeschaltet.⁶⁻⁸

Vorteil der gleichzeitigen Hemmung

Jüngster Beweis für eine verbesserte LDL-Therapie sind die Ergebnisse der IN-CROSS-Studie⁷ der Arbeitsgruppe um Professor Dr. Michel Farnier, die in diesem Jahr publiziert wurde. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie mit 618 kardiovaskulären Hochrisikopatienten, bei denen das LDL-C trotz einer Statinmonotherapie weiterhin erhöht war, erhielten die Patienten entweder Ezetimibe/Simvastatin 10/20 mg oder Rosuvastatin 10 mg. Der Wechsel auf Ezetimibe/Simvastatin 10/20 mg zeigte eine signifikant stärkere LDL-C-Senkung als der Wechsel auf Rosuvastatin 10 mg. Mit der Kombinationstherapie erreichten 73% der Patienten den



Wechsel auf Ezetimibe/Simvastatin 10/20 mg (Inegy®) bringt signifikant stärkere LDL-C-Senkung als Wechsel auf Rosuvastatin 10 mg.

LDL-C-Zielwert von <2,59 mmol/l im Vergleich zu 56% in der Rosuvastatin-Gruppe (p<0,001). Die Inzidenz unerwünschter Wirkungen war in beiden Gruppen ähnlich (Ezetimibe/Simvastatin: 7,1%; Rosuvastatin: 11,2%).⁷

Die Ergebnisse der IN-CROSS-Studie stehen im Einklang mit denen der EASEGO-Studie⁸ von Henk W.O. Roeters van Lennep und Mitarbeitern. Hier waren es 367 Patienten mit Koronarer Herzkrankheit und Diabetes mellitus Typ 2, deren LDL-C-Zielwerte trotz adäquater Simvastatin- bzw. Atorvastatin-Monotherapie nicht erreicht wurden. Durch einen Switch auf die Kombination von Ezetimibe/Simvastatin 10/20 mg wurden die LDL-C-Zielwerte von <2,5 mmol/l mehr als

doppelt so häufig erreicht wie durch die Verdopplung der Statindosis (p<0,0001).⁸

Referenzen:

- 1 Assmann G et al., Curr Med Res Opin 2008; 24: 249-259
- 2 Knopp RH. N Engl J Med 1999; 341: 498-511
- 3 Bosner MS et al., J Lipid Res 1999; 40: 302-308
- 4 Hoening MR et al., Atherosclerosis 2006; 184: 247-254
- 5 Himbergen et al., J Lipid Res 2009; 50: 730-739
- 6 Conard SE et al., Am J Cardiol 2008; 102: 1489-1494
- 7 Farnier M et al., Int J Clin Pract 2009; 63: 547-559
- 8 Roeters van Lennep HWO et al., Curr Med Res Opin 2008; 24: 685-694
- 9 Kotseva K et al., Lancet 2009; 373: 929-940
- 10 Kotseva K, ESC Congress 2009; e-Slides Nr. 1795; www.escardio.org/congresses, zuletzt aufgerufen am 8. Oktober 2009
- 11 Jennings CS et al., ESC Congress 2009; e-Poster Nr. 3114, www.escardio.org/congresses, zuletzt aufgerufen am 8. Oktober 2009
- 12 Darioli R et al., Kardiovaskuläre Medizin 2009; 12: 151-159

INTERVIEW mit Professor Dr. Georg Noll

Quo vadis?

Professor Dr. Georg Noll, Leitender Arzt Kardiologie Universitätsspital Zürich, über den aktuellen Stand und die Zukunft der Lipidbehandlung.



Welche Schlüsse ziehen Sie aus der EUROASPIRE-III-Studie?

Prof. Noll: Die EUROASPIRE-III hat gezeigt, dass sich in den letzten Jahren viel getan hat und die Ärzte sich die Sache wirklich zu Herzen nehmen. Während vor 10 Jahren nur 10% der Patienten in der Sekundärprävention ein Statin erhielten, sind es heute bereits 90%. Man hat aber auch gesehen, dass die Therapie sich noch nicht immer optimal gestaltet.

Worin sieht das „Swiss Cholesterol Network“, dessen eine der treibenden Kräfte Sie sind, seine Hauptaufgabe?

Prof. Noll: Das Netzwerk soll dazu beitragen, das Cholesterinmanagement weiter zu optimieren. Neben dem Rauchen und der Hypertonie ist ein erhöhter LDL-Wert der wichtigste Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten. Durch den Zusammenschluss von Ärzten, Patientenorganisationen und Krankenkassen wird das Bewusstsein auf verschiedenen Ebenen gefördert. Letztendlich haben ja alle dasselbe Ziel.

Nur ungefähr die Hälfte der Behandelten erreicht auch die Zielwerte. Woran mag das liegen?

Prof. Noll: Das liegt zum einen daran, dass die Bevölkerung immer älter und die Zielwerte immer tiefer werden. Ein weiteres Problem ist die Compliance. Wie bei der Hypertonie verspürt der Patient nichts von seiner Erkrankung. Er muss aber verstehen, welches Risiko er hat, und dass es sich um eine lebenslange Therapie handelt. Ein weiteres Problem ist, dass die Statine häufig tiefer dosiert werden als es möglich wäre, und dass die Möglichkeit für kombinierte Therapien nicht ausgeschöpft wird.

Wie sieht die Zukunft der Lipidtherapie aus?

Prof. Noll: Viele Ärzte sind mit Kombinationen noch sehr zurückhaltend. Das, was wir in der Hypertoniebehandlung tagtäglich machen, hat sich bei der Lipidtherapie noch nicht durchgesetzt. Ich bin aber sicher, dass Kombinationstherapien auch die Zukunft der Lipidbehandlung sein werden.

Herzschutz in Europa und in der Schweiz

Es gibt nichts Gutes, ausser man tut es

BASEL – „Es ist sinnlos, einen hochgradig unterversorgten Herzmuskel zu retten, wenn man sich nicht um die Gründe der Erkrankung kümmert.“ So stand es im Lancet, als dieser einen Vergleich der drei EUROASPIRE-Studien⁹ veröffentlichte. Sogar die Schlussfolgerung daraus steht auf der Titelseite: „Wir müssen in die Prävention investieren.“

In der Übersicht, die Dr. Kornelia Kotseva, London, während des Kongresses der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in Barcelona vorstellte¹⁰, fällt die Bilanz in Sachen Herzschutz in Europa mager aus. Die Daten von fast 6000 Hochrisikopatienten der EUROASPIRE-III-Studie aus zwölf Ländern zeigten vor allen Dingen eines: Die Patienten haben häufig völlig falsche Vorstellungen von ihrem Risi-

ko.¹⁰ Einige Zahlen, welche die Dimension des Problems verdeutlichen: 44% leiden an Adipositas¹¹, 71% haben einen hohen Blutdruck¹⁰ und 79% zu hohe Werte des Totalcholesterins.¹⁰ Dem steht gegenüber, dass in der Primärprävention nur eine Minderheit kardioprotektive Medikamente erhält, Statine zum Beispiel, die als eine zentrale Säule im Risikomanagement gelten. Diese nahmen gerade einmal 40% der Patienten ein.¹⁰ „Die Kontrolle von Blutdruck, Blutfetten und Blutzucker ist bei vielen Patienten vollkommen unzureichend“, so Dr. Kotseva.

Und wie steht es in der Schweiz?

Hierzulande stellen kardiovaskuläre Ereignisse bei beiden Geschlechtern mit 37,4% die häufigste Todesursache dar. Herzgefässerkrankungen belegen mit 12% den ersten Rang der in der Arztpraxis erhobenen Diagnosen und

mit 14% den zweiten Rang der medikamentösen Verordnungen.¹² Wie in anderen Ländern auch, bietet das aktuelle Cholesterinmanagement auch in der Schweiz ein breites Feld von Optimierungsmöglichkeiten. Ihnen hat sich das „Swiss Cholesterol Network“ verschrieben.¹²

Unabhängig von den Einzelempfehlungen für ein verbessertes Management kardiovaskulärer Risiken gibt es einen globalen Konsens: Jetzt muss endlich Abhilfe geschaffen werden. Die Zeichen der Zeit sind erkannt. Doch, um mit Erich Kästner zu sprechen: Es gibt nichts Gutes, ausser man tut es.

IMPRESSUM

Idee und Konzeption: INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel
Information: Essex Chemie AG, Weystrasse 20, 6006 Luzern 6 und Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, Schaffhauserstrasse 136, 8152 Opfikon-Glattbrugg
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. med. Alexander Schulz, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

Der Artikel wurde von Merck Sharp & Dohme-Chibret AG/Essex Chemie AG durch einen unrestricted Grant unterstützt. **Gekürzte Fachinformation.** Konsultieren Sie bitte vor der Verschreibung die Fachinformation, wie im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz publiziert. www.kompendium.ch
INEGY® (Ezetimibe und Simvastatin) **Indikationen:** Primäre Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre Hypercholesterinämie) oder gemischte Hyperlipidämie: Zur Senkung erhöhter Werte von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, Triglyzeriden sowie Non-HDL-Cholesterin und zur Erhöhung des HDL-Cholesterins begleitend zu einer Diät. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie: Zur Senkung erhöhter Werte von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin. **Dosierung:** Die Dosierung sollte aufgrund der Basis-LDL-Cholesterinwerte, der empfohlenen Therapieziele und des Ansprechens des Patienten auf die Therapie individuell zwischen 10/10 mg und 10/80 mg abends einmal täglich bestimmt werden. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe oder einem der Hilfsstoffe. Aktive Lebererkrankung oder ungeklärte und persistierende Erhöhung der Serum-Transaminasen, Schwangerschaft und Stillzeit. **Vorsichtsmassnahmen:** Patienten mit erheblichem Alkoholkonsum, Lebererkrankungen. Vor der Behandlung: Bestimmung eines Kreatinkinase-Wertes bei Patienten mit vorbestehenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse. Aufklärung des Patienten über Myopathierisiko und Myopathiesymptome. **Unerwünschte Wirkungen:** Bauchschmerzen, Diarrhö, Müdigkeit, Flatulenz, Myalgie, Kopfschmerzen, erhöhte ALT, AST, CK. **Interaktionen:** Potente Hemmer des CYP3A4-Isoenzym (Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren, Nefazodon), Cyclosporin, Danazol, lipidsenkende Medikamente (Niacin, Gemfibrozil oder andere Fibrate, Colestiramin), Amiodaron, Verapamil, Diltiazem oder Cumarinderivate. **Packungen:** Ezetimibe/Simvastatin (mg) 28 und 98 Tbl. 10/10*; 10/20*; 10/40*; 10/80. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** MSD Essex GmbH, Schaffhauserstrasse 136, 8152 Opfikon-Glattbrugg, Schweiz. **Stand der Information:** März 2007. *Kassenzulassung.
 © Eingetragenes Warenzeichen von MSP Singapore Company, LLC.