

Neue Studie belegt Wirksamkeit

# Ezetimibe und Statine in Kombination: ein Update

Erhöhtes LDL-Cholesterin ist ein zentraler Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Mit der Entdeckung der Statine wurden wirksame Medikamente zur Senkung von LDL-Cholesterin zur Verfügung gestellt. In verschiedenen Studien hat sich gezeigt, dass je tiefer der LDL-Cholesterinwert, desto geringer die kardiale Ereignisrate.

**Un taux élevé de cholestérol LDL est un facteur de risque cardiovasculaire majeur. Avec la découverte des statines des médicaments efficaces pour abaisser le cholestérol LDL ont été rendus disponibles. Dans plusieurs études il a été montré qu'un taux bas de cholestérol LDL est associé à un taux bas d'évènement cardiaques.**

Statine hemmen die endogene Cholesterinbiosynthese in der Leber. Dadurch wird weniger Cholesterin produziert. Ezetimibe auf der anderen Seite hemmt die Cholesterin-Absorption aus der Darmwand durch Hemmung des Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) Cholesterin-Transporters (1). Beide Mechanismen, die unabhängig voneinander sind, führen zu einer Hochregulation der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und zu einer Abnahme der LDL-Cholesterinwerte. Ezetimibe allein bewirkt eine Senkung von LDL-Cholesterin von ca 20%, dies entspricht 3 Dosisverdoppelungen einer Statintherapie, da eine Verdoppelung nur zu einer zusätzlichen Senkung von LDL-Cholesterin um 6% führt (Abb. 1).

Die optimale Dosis für Ezetimibe beträgt 10 mg/d. Die Kombination Ezetimibe 10 mg/Statin 10 mg hat sich als einer Statindosis von 80 mg ebenbürtig erwiesen (2).

## Wirksame LDL-Senkung! Falsche Studienpopulation?

In der prospektiven Studie ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression) wurde die Kombination Ezetimibe/Simvastatin (10/80 mg) gegenüber einer Kontrollgruppe mit Simvastatin Monotherapie (80 mg/d) bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Trotz einer zusätzlichen Senkung von LDL-Cholesterin um mehr als 1 mmol/l in der Gruppe unter der Kombinationstherapie wurde kein Unterschied in der Intima-Media-Dicke der Karotis (CIMT) festgestellt (3).

Ebenso zeigte die ARBITER6-HALTS Studie (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis) in welcher Niacin mit Ezetimibe als Zusatz zu einer Statin-Therapie eine deutliche Überlegenheit der Niacinzugabe mit einer signifikanten Regression der mittleren CIMT bei Patienten unter Niacin/Statin-Therapie im Vergleich zu keiner wesentlichen Änderung



Prof. Dr. Dr. h.c.  
Walter F. Riesen

der mittleren CIMT in der Ezetimibe/Statin-Therapie-Gruppe (4). Dies führte zu Zweifeln an der Wirksamkeit von Ezetimibe in der Prävention von atherosklerotischen Erkrankungen. Allerdings gibt es methodische Vorbehalte in Bezug auf diese beiden Studien ENHANCE basierte auf der ASAP Studie, eine kleinere Studie, die zeigte, dass hochdosiertes Atorvastatin die Progression der CIMT signifikant reduzieren konnte im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen von Simvastatin. Die Rationale zur Selektion einer gleichen Patientengruppe mit familiärer Hypercholesterinämie für ENHANCE war, dass diese Patienten eine überdurchschnittlich hohe Baseline CIMT und eine stärkere Progressionsrate – sogar auch unter erhöhter Statintherapie – haben würden. Diese Hypothese hat sich als falsch erwiesen: die Baseline CIMT war nicht nur nicht verdickt, sondern so dünn wie man sie in epidemiologischen Studien bei Frauen mit niedrigem Risiko findet. Statt einer Baseline CIMT von über 0.9 mm, betrug diese nur 0.69 mm, was bedeutend tiefer ist als bei anderen Studien. Gewöhnlich wird eine CIMT von >0.7 als Einschlusskriterium gefordert.

ARBITER wurde nach 14 Monaten verfrüht gestoppt, weil eine signifikante Verbesserung der CIMT in der Niacin-Gruppe gegenüber der Ezetimibe-Gruppe festgestellt wurde. Baseline LDL-C war 2.2 mmol/l, Baseline HDL-C 1.15 mmol/l. LDL wurde in der Ezetimibe-Gruppe um 0.46 (17.6 mg), in der Niacin-Gruppe um 0.26 mmol/l (10.0 mg) gesenkt ( $p=0.01$ ), während HDL-C in der Ezetimibe-Gruppe um 0.007 mmol/l (2.8 mg), in der Niacin-Gruppe wurde es um 0.19 mmol/l (7.5 mg) erhöht ( $p<0.001$ ) wurde. Die mittlere Änderung der CIMT war in der Niacin-Gruppe günstiger als in der Ezetimibe-Gruppe (-0.0142 vs -0.0007 mm,  $p=0.01$ ). Die Studie wurde kritisiert wegen der kurzen Dauer, der geringen Studienpopulation und wegen des Ausschlusses 155 Teilnehmer, die die Studie nicht vollendeten, auszuschließen.

In einer weiteren Studie, Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS), wurde die Wirkung einer Kombination von Ezetimibe und Statin auf Aortenklappenstenosen untersucht. 1873 Patienten mit milden bis moderaten asymptomatischen Aortenklappenstenosen wurden entweder mit 40 mg Simvastatin plus 10 mg Ezetimibe oder mit Placebo behandelt (5).

Der primäre Endpunkt der SEAS-Studie waren schwere kardiovaskuläre Ereignisse, also alle mit Aortenklappenerkrankung und/oder Atherosklerose assoziierten Ereignissen. Die sekundären Endpunkte waren die beiden separaten Komponenten des primären Endpunktes: „bei Aortenklappenerkrankung auftretende Ereignis-

se“ (Aortenklappenersatz, chronische Herzinsuffizienz nach Verschlechterung einer Aortenstenose und kardiovaskulärer Tod) sowie „ischämisch kardiovaskuläre Ereignisse“ (nicht tödlich verlaufender Myokardinfarkt, Koronararterienbypass-Operation oder perkutane Koronarintervention, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris).

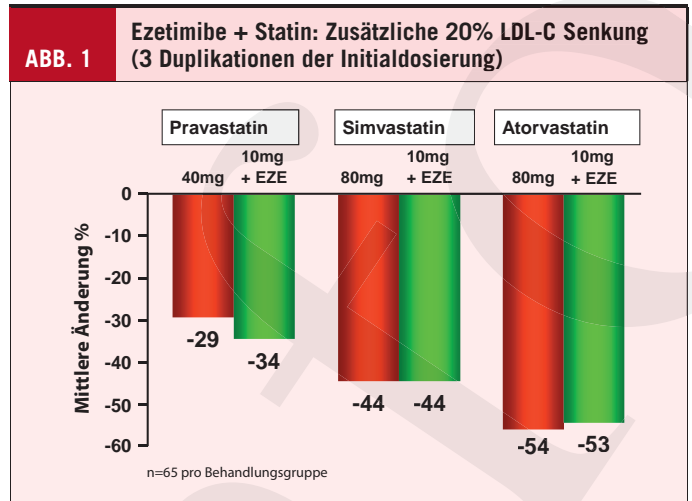
Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes beobachtet (333 Patienten mit einem Ereignis unter der LDL-senkenden Behandlung verglichen mit 355 unter Placebo; HR 0,96; 95% CI 0,83–1,12). Auch beim sekundären Endpunkt, der die Ereignisse, die in Verbindung mit einer Aortenklappenkrankung auftraten, untersuchte, ergab sich kein signifikanter Unterschied (308 verglichen mit 326; HR 0,97; 95% CI 0,83–1,14). Der Studienleiter Terje Pedersen, Oslo, bemerkt dazu, dass die Lipidsenkung möglicherweise zu spät im Krankheitsverlauf einsetzt, um noch eine positive Wirkung zu erzielen. Bei der Kombinationsbehandlung mit Simvastatin und Ezetimibe kam es jedoch zu einer statistisch signifikanten Reduktion um 22% beim sekundären Endpunkt der ischämisch kardiovaskulären Ereignisse: 148 (15,7%) in der Simvastatin-plus-Ezetimibe-Gruppe verglichen mit 187 (20,1%) in der Placebogruppe.

In der SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study)-Studie wurden 499 Typ-2-Diabetiker drei Jahre lang, randomisiert entweder auf den konventionellen ( $\leq 2,6$  mmol/l) oder einen „aggressiven“ LDL-Cholesterinzielwert ( $\leq 1,8$  mmol/l) hin behandelt (6). Wurde das Ziel mit einem hoch dosierten Statin in Monotherapie nicht erreicht oder konnte das Statin wegen Unverträglichkeit nicht maximal dosiert werden, erhielten die Patienten zusätzlich Ezetimibe. Die duale Hemmung mit Ezetimibe und Statin zeigte einen mit der Statin-Monotherapie vergleichbaren Effekt auf die CIMT.

Die Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied bei der Veränderung der CIMT zwischen der Gruppe mit Statin-Monotherapie und der mit dualer Hemmung – im Trend ergab sich sogar ein Vorteil zugunsten der Kombination Ezetimibe/Statin (im Mittel minus 0,025 mm versus minus 0,012 mm).

### SHARP – ein Meilenstein mit Ezetimibe in der Lipid-Behandlung bei Nierenpatienten

Ein Meilenstein in der Untersuchung der klinischen Wirkung von Ezetimibe stellen die Resultate der kürzlich veröffentlichten SHARP Studie dar (7). In dieser Studie wurden Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die über 40 Jahre alt waren und keine Vorgeschichte für Myokardinfarkt oder koronare Revaskularisierung hatten, randomisiert mit einer Kombination von Simvastatin/Ezetimibe (20/10) (n=4650) oder mit Placebo (n=4620) während einer mittleren Beobachtungszeit von 4,9 Jahren behandelt (7). Von den ca. 9000 Patienten befanden sich 6000 Patienten im Prä dialysestadium und 3000 im Dialysestadium. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Zusammensetzung schwerer atherosklerotischer Ereignisse, wie Koronartod, Myokardinfarkt, nicht hämorrhagischer Schlaganfall und Progression der Nierenerkrankung. Nach einem Jahr zeigte die Simvastatin/Ezetimibe Behandlungsgruppe eine mittlere LDL-Cholesterinsenkung um 1.1 mmol/l, zusammen mit einer Reduktion schwerer atherosklerotischer Ereignisse um 17% gegenüber der Placebogruppe (RR 0.83, 95% Konfidenzintervall 0.74–0.94, log-rank 2P = 0.0022). Dies entspricht einer Senkung von 30–40 schwerer atherosklerotischer Ereignisse auf 1000 Patienten, die während 5 Jahren behandelt werden. Zwischen Patienten ohne und solchen mit Hämodialyse wur-



**Ezetimibe + Statin: Wann und für wen?**

Bei Hochrisiko-Patienten mit Hypercholesterolie, die den LDL-C-Zielwert mit Statin allein nicht erreichen, wegen

- ▶ ungenügender Wirksamkeit: Gegenregulations-Mechanismus
- ▶ ungenügender Wirksamkeit: Ungenügende LDL-C-Senkung mit Statin aufgrund genetischer Variabilität
- ▶ Nebenwirkungen: Myalgien, Transaminasen-Erhöhungen

de keine signifikante Heterogenität beobachtet, obschon die nicht hämodialysierten Patienten mehr profitierten. Es ergab sich kein Unterschied bezüglich Krebsinzidenz, Myopathie, Leber oder Gallenprobleme oder Progression der Nierenerkrankung zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Die Resultate der SHARP Studie sind kongruent mit der Metaanalyse aus 26 Statin-Studien (n=169138) der Cholesterin Treatment Trialists (CTT), aus der hervorgeht, dass die Senkung von LDL-Cholesterin um 1 mmol/l eine hochsignifikante proportionale Risikoreduktion schwerer atherosklerotischer Ereignisse um 22% nach einjähriger Behandlungszeit bewirkt (95% KI 20–24%, p<0.0001) (8).

### Regression der Karotis-Atherosklerose durch Ezetimibe

Vor kurzem wurde ein weiterer Beitrag veröffentlicht, der die klinische Wirkung von Ezetimibe anhand der Karotis-Plaque-Burden aufzeigt (9). Bei 231 Patienten wurde die Plaque-Burden der Karotis (totaler Plaque-Bereich) während 2 Jahren vor und zwei Jahren nach Beginn der Behandlung mit Ezetimibe untersucht.

LDL-Cholesterin nahm 2 Jahre vor Beginn der Ezetimibe-Zugabe und erneut 2 Jahre nach Beginn signifikant ab. Trotz der Abnahme von LDL-Cholesterin vor der Ezetimibe-Zugabe nahm der individuelle Plaque-Bereich in den 2 Jahren vor der Ezetimibe-Zugabe zu (+ 6.89 +/-39.57mm<sup>2</sup> (SD)). Nach Zugabe von Ezetimibe nahm der Plaquebereich signifikant (p<0.01) ab (-3.03 +/-38.18 mm<sup>2</sup> (SD)). Dies trotz einer signifikanten Abnahme von HDL-Cholesterin (p=0.03).

Die Autoren plädieren dafür, dass die Messung der Plaque-Burden ein besserer Indikator für Atherosklerose ist als die IMT.

## Aggressive LDL-Cholesterinsenkung: tiefer ist besser

Die aggressivere Senkung von LDL-Cholesterin geht mit einer stärkeren Reduktion der klinischen Endpunkte einher. Dies zeigte die TNT (Treating to New Targets) Studie in der Patienten mit koronarer Herzkrankheit und LDL-Cholesterinwerten um 3.4 mmol/l entweder mit 10 mg/d oder mit 80 mg/d Atorvastatin behandelt wurden (10). Patienten in der aggressiven Behandlungsgruppe zeigten eine 22% relative Risikoreduktion (HR 0.78; 95% Konfidenzintervall 0.69–0.89;  $P < 0.001$ ). In einer Metaanalyse von 5 Studien ( $n = 39612$ ) in welchen eine intensive gegen eine Standardtherapie mit Statinen verglichen wurde, ergab sich eine hoch signifikante 15% Risikoreduktion (Konfidenzintervall 7–19%,  $p < 0.0001$ ) schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (11). Und damit eine weitere Bestätigung, dass tiefere LDL-Cholesterinwerte mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko einhergehen.

## Welche Strategie?

Es stellt sich indessen die Frage nach der besten Strategie zur möglichst effizienten Senkung von LDL-Cholesterin. Dabei stehen drei Optionen zur Verfügung

- 1) Auftitrierung der Statindosis
- 2) Wechsel zu einem potenteren Statin
- 3) Kombination mit Ezetimibe oder einem anderen Lipidsenker

Die Auftitrierung einer Monotherapie führt zu einem grösseren Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen und bringt wenig zusätzliche LDL-C Senkung. Obschon die meisten Statine über einen 8-fachen Bereich dosiert werden können, nimmt das Risiko, insbesondere für Muskel- und hepatische Probleme bei höheren Dosierungen zu. Der Wechsel zu einem potenteren Statin ist meistens erfolgreich. Allerdings sind auch dieser Alternative Grenzen gesetzt indem potentere Statine in der Grössenordnung von 2–4-fach wirksamer sind und somit auch hier Grenzen bezüglich Sicherheit durch hohe Dosierungen auftreten können.

Die Zugabe von Ezetimibe zu einem Statin erlaubt wesentlich stärkere LDL-Cholesterinsenkungen. Ezetrol zusammen mit jeder Dosierung einer bereits bestehenden Statintherapie (Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin) ermöglicht eine signifikante zusätzliche LDL-C Reduktion um 25–30%, was zu einer signifikant höheren Erreichung des angestrebten Zielwerts führt. Die Studien ENHANCE und SEAS haben das gewünschte klinische Korrelat zur grösseren LDL-Senkung nicht gezeigt. Diese Studien haben

Zweifel an der klinischen Wirksamkeit der Kombination von Ezetimibe mit einem Statin erhoben. SHARP ist die erste klinische Studie, die diese Zweifel ausräumt und eine Verringerung schwerer atherosklerotischer Ereignisse durch die Kombinationstherapie von Statin mit Ezetimibe demonstriert. Ob nun diese Kombination die bevorzugte Strategie für eine optimale LDL-Cholesterinsenkung und Reduktion klinischer Endpunkte darstellt, werden vermutlich erst die Resultate der IMPROVE-IT Studie (Improved Reduction of outcomes Vytorin Efficacy-Intervention Trial) ergeben. IMPROVE-IT ist eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde Vergleichsstudie, mit über 10.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, einschliesslich instabiler Angina (UA), Non-STEMI und STEMI. Die Patienten erhalten randomisiert entweder Ezetrol/Simvastatin (10/40 mg) oder 40 mg Simvastatin pro Tag. Die Studie dauert über zwei Jahre. Die Ergebnisse werden auf 2013 erwartet.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

## Literatur:

1. Garcia-Calvo M et al The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:8132–37
2. Ballantyne CM et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation 2003;107:2409–15.
3. Kastelein J et al Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2008
4. Villines TC et al .The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. J Am Coll Cardiol. 2010; 55:2721–6.
5. Rossebo AB et al Intensive lipidlowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008;359:1343–56
6. Fleg JL et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetics: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. J Am Coll Cardiol 2008;52:2198–205
7. Baigent C et al.The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377:2181–92
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670–81
9. Bogiatzi C et al. Ezetimibe and Regression of carotid atherosclerosis. Importance of measuring plaque burden. Stroke 2012;43:00-00 published online, January 5,2012
10. La Rosa JC et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2005; 352:1425–35
11. Cannon CP et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol. 2006;48:438-45
12. Davidson MH. Ezetimibe a novel option for lowering cholesterol Expert Rev Cardiovasc Ther. 2003; 1:11–21.

### Take-Home Message

- ◆ LDL-Cholesterin: je tiefer desto besser
- ◆ Ezetimibe gleich wirksam wie 3 Verdoppelungen der Statindosis
- ◆ Nutzen der Kombinationstherapie Ezetimibe/Statin in klinischen Studien nicht einheitlich, mindestens teilweise durch Studienanlage bedingt
- ◆ SHARP-Studie mit Ezetrol/Simvastatin bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung kongruent mit Metaanalysen aus Statinstudien
- ◆ SHARP – erste Studie, die Nutzen der Lipidsenkung bei Nierenpatienten zeigt

### Message à retenir

- ◆ Cholestérol LDL: plus bas le meilleur
- ◆ L'ézétimibe est aussi efficace que trois doubléments de la dose de statine
- ◆ Pas de bénéfice uniforme de la thérapie de combinaison d'ézétimibe avec une statine dans les essais cliniques. Ceci est au moins partiellement causé par le design des études
- ◆ L'étude SHARP avec combinaison d'ézétimibe et simvastatine chez les patients ayant une maladie rénale chronique est en harmonie avec la méta-analyse d'études de statines
- ◆ SHARP – la première étude montrant des avantages de la réduction des lipides chez les patients avec maladie rénale chronique