

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Ezetrol(R): Die Fakten

Drexel H

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2005; 12 (Supplementum B)
9-10*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Ezetrol®: Die Fakten

H. Drexel

■ Einleitung

Seit 1994 zeigt eine Fülle von Studien, daß LDL-Cholesterin durch Statine deutlich gesenkt werden kann und daß diese Senkung von einer beträchtlichen Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen und Todesfälle begleitet wird. Gerade in den letzten Jahren konnte zusätzlich gezeigt werden, daß zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Protektion eine Dosis-/Wirkungsbeziehung besteht. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, aber auch bei Patienten mit KHK, ist belegt, daß eine potente LDL-C-Reduktion (z. B. durch 80 mg Atorvastatin) die kardiovaskuläre Morbidität weiter reduziert als eine mittelstarke LDL-C-Senkung (z. B. durch 40 mg Pravastatin oder 10 mg Atorvastatin) [N Engl J Med 2004; 350: 1495-504; TNT-Studie, N Engl J Med 2005: 352: E-pub ahead of print].

Wie früher in diesem Heft besprochen, ist jedoch bei vielen Patienten mit koronarer Herzkrankheit durch eine gängige Statintherapie das LDL-Cholesterin-Ziel von unter 100 mg/dl schwer zu erreichen. Der neuere, noch härtere Zielpunkt von LDL-Cholesterin < 70 mg/dl ist mit den bisherigen Statindosen nur sehr selten erreichbar. Es wird daher nach Möglichkeiten gesucht, LDL-C noch intensiver zu senken. Unabhängig davon ist es auch klar, daß durch eine Steigerung des HDL-Cholesterins weiteres Potential zur Verbesserung der Atherosklerosetherapie vorliegt. Diese Möglichkeit soll in diesem Artikel nicht besprochen werden.

■ Physiologie von Plasma- und LDL-Cholesterin

Wenn man Plasmacholesterin und LDL-Cholesterin weiter senken will, ist es sinnvoll, zuerst die Physiologie genauer zu betrachten.

Aus Abbildung 1 wird deutlich, daß durchschnittlich $\frac{2}{3}$ des Blutcholesterins vom Körper selbst erzeugt werden, während $\frac{1}{3}$ aus der Nahrung bzw. als biliäres Cholesterin resorbiert

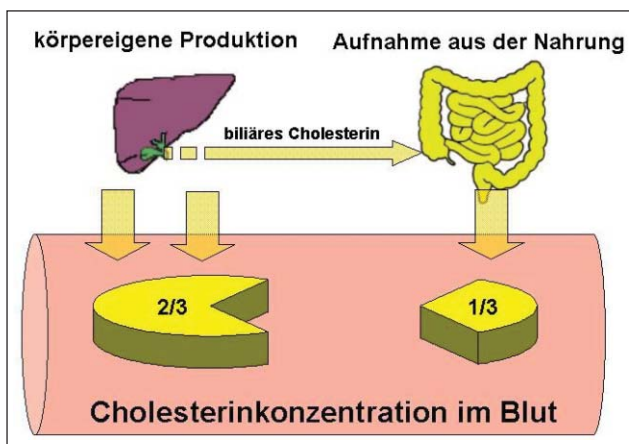


Abbildung 1: Ezetrol – die Fakten (Quelle: MSD)

wird. Es ist also logisch, bei einer Cholesterinsenkung beide Wege, auf denen das Cholesterin in das Blut gelangt, zu berücksichtigen. Während Statine gezielt die körpereigene *De novo*-Produktion von Cholesterin reduzieren – auf einer frühen Ebene der HMG-Coenzym-Reduktase wird die Umwandlung von Hydroxymethylglutaryl in Mevalonsäure gebremst, wobei keine toxischen Zwischenprodukte angehäuft werden –, wird die intestinale Absorption z. B. durch gallensäurebindende Harze vermindert. Die neue Substanz Ezetimib, die an einem unlängst definierten Rezeptor angreift, bindet aber nicht das Cholesterin im Darm, sondern hemmt selektiv die Cholesterinresorption im Dünndarmepithel und reduziert dadurch die Resorption von Nahrungscholesterin und auch von biliärem Cholesterin.

■ Wirkung von Ezetimib

Ezetimib senkt bereits als Monotherapie deutlich das LDL-Cholesterin (Abb. 2). Die ideale Dosis ist 10 mg, Ezetimib ist daher nur in dieser Dosierung verfügbar.

Wie Abbildung 3 zeigt, ist Ezetimib besonders in Kombination mit Statinen effizient. Ein Zusatz von 10 mg Ezetimib zu

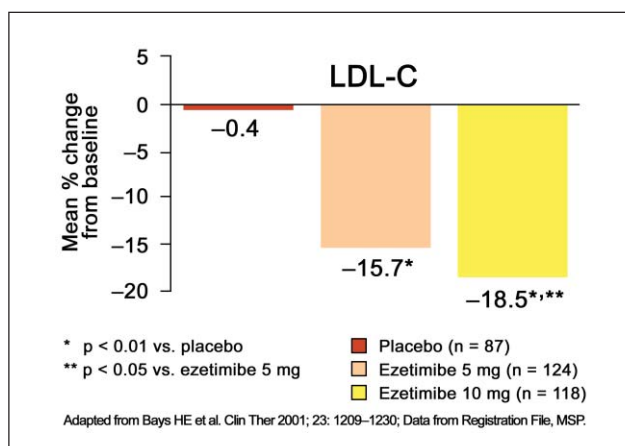


Abbildung 2: Effekte einer Ezetimib-Monotherapie auf LDL-Cholesterin (Quelle: MSD)

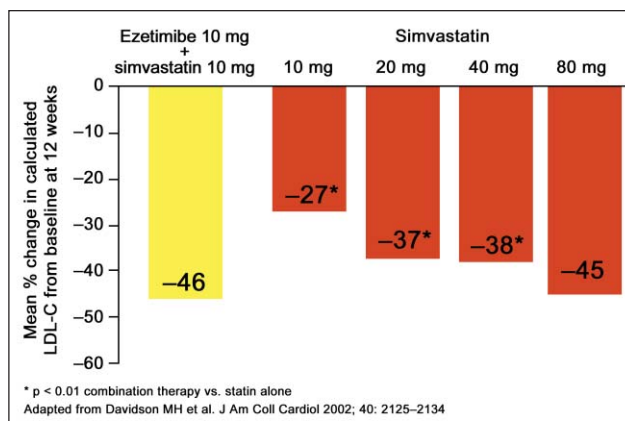


Abbildung 3: Effekte von Ezetimib-Statin-Kombinationstherapie auf LDL-Cholesterin (Quelle: MSD)

Tabelle 1: Toxizität bei Kombinationstherapie

	Placebo (%) (n = 259)	Ezetimib 10 mg (%) (n = 262)	Alle Statine zusammen (%)# (n = 1676)	Ezetimib + alle Statine zusammen (%)# (n = 1675)
Müdigkeit	1,5	0,8	1,1	1,5
Kopfschmerzen	0,8	1,1	1,7	1,7
Abdominale Schmerzen	0,8	0,8	1,4	1,4
Verstopfung	1,9	1,1	0,7	1,1
Diarrhoe	1,2	1,5	1,3	1,3
Dyspepsie	0,4	0,4	1,3	0,7
Flatulenz	–	–	0,5	1,5
Übelkeit	1,2	0,4	1,8	1,4
Myalgie	1,5	1,1	2,4	3,2
Schlaflosigkeit	0	0,8	1,2	0,6

* Daten aus 7 Kombinationstherapie-Studien, davon 4 mit einem Monotherapie-Arm; # alle Dosen aller getesteten Statine (Atorvastatin, Simvastatin: 10, 20, 40 und 80 mg; Pravastatin, Lovastatin: 10, 20 und 40 mg); adaptiert nach Daten aus: Registration File, MSD

10 mg Simvastatin senkt LDL-Cholesterin ebenso potent wie 80 mg Simvastatin. Darüber hinaus erwies sich die Kombinationstherapie auch aus einem anderen Grund idealer als die Monotherapie mit Ezetimib: Wenn lediglich die Cholesterinresorption gehemmt ist, beginnt die Leber, wie andere Gewebe, kompensatorisch mehr Cholesterin *de novo* zu synthetisieren, sodaß ein Teil der LDL-Cholesterinsenkung wieder rückgängig gemacht wird. Wenn nun mittels Statinen die körpereigene Produktion ebenfalls gedrosselt wird, ergibt sich eine ideale Synergie.

■ Sicherheitsprofil von Ezetimib

Man wird fragen, ob eine solche hochpotente Kombination auch sicher ist. Aus Tabelle 1 ist abzulesen, daß Ezetimib sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit Statinen ein sehr geringes Risiko einer Rhabdomyopathie aufweist. Das Auftreten einer Myalgie konnte unter Statinmonotherapie bei 2,4 %, unter Ezetimibtherapie bei 1,2 % und unter kombinierter Therapie bei 3,4 % beobachtet werden. Einschränkend ist festzuhalten, daß die Kombination in Studien zwar gut untersucht ist, eine Postmarketinganalyse jedoch natürlich noch folgen muß. Für die Praxis ist wichtig, bei Beginn der Kombinationstherapie den Patienten darauf hinzuweisen, daß Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Muskelkater am gesamten Körper Warnsymptome für Rhabdomyopathie darstellen, und daß bei Auftreten der Symptome sofort medizinische Hilfe in Anspruch genommen werden soll; sollte der Arzt nicht erreichbar sein, ist ein sofortiges Absetzen für den gut geschulten Patienten kein Problem.

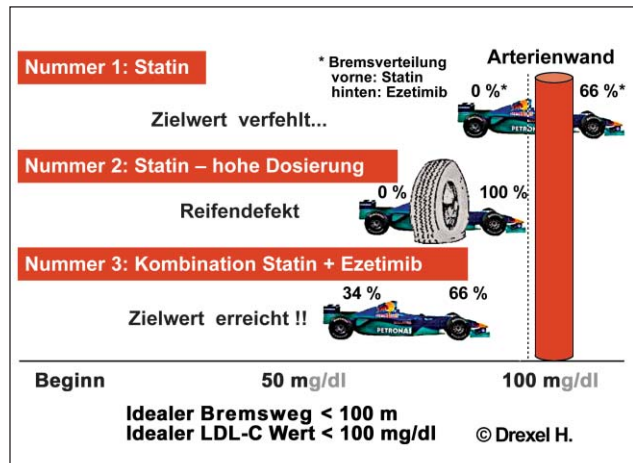


Abbildung 4: Grand-Prix der Cholesterinsenkung

■ Zusammenfassung

Die Kombination von Statinen und Ezetimib kann als wesentlicher Fortschritt in der Therapie der Hypercholesterinämie gelten. Es ist ein sehr guter Ansatz, beide Wege, auf denen Cholesterin in das Blut kommt, zu hemmen. Es kann der Vergleich mit einem Rennwagen herangezogen werden (Abb. 4), der etwa $\frac{2}{3}$ der kinetischen Energie über die Vorderräder und $\frac{1}{3}$ über die Hinterräder abbremst. Wenn nur die Vorderräder bremsen (Nummer 1) – wie niedrige Dosen von Statinen nur schwach die Atheroskleroseprogression bremsen –, wird das Ziel nicht erreicht und der Bolide (das LDL-C) prallt auf die (Arterien-) Wand. Wenn die Vorderräder extrem bremsen (Nummer 2) – wie bei Hochdosis-Statintherapie –, wird das System überbeansprucht und Nebenwirkungen entstehen – wie ein Reifenschaden an einem Vorderrad. Wenn aber eine harmonische Kombination durch Bremsung aller Räder vorliegt (Nummer 3) – wie bei Kombination von Statin mit Ezetimib –, ist die Atherosklerosebremsung hocheffizient und sicher.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Drexel
Landeskrankenhaus Feldkirch, Abt. für Innere Medizin
A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47
E-Mail: vivit@lkhf.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)