

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Aktuelles

März W

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2008; 15

(3-4), 100-102

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Ezetimib: Fraglicher Effekt auf die Atherosklerose[#]

W. März *

Dass die Absenkung des LDL-Cholesterin mit Statinen die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse vermindert, ist gesichert [1, 2]. Das gilt besonders, wenn das Risiko hoch ist, also zum Beispiel bei Patienten mit Diabetes mellitus oder koronarer Herzkrankheit [3]. Bei sehr hohem Risiko (progrediente koronare Herzkrankheit, Diabetiker mit Infarktanamnese) ist sogar ein LDL-Cholesterin von 70 mg/dl als Therapieziel inzwischen allgemein akzeptiert [4]. Die Praxis zeigt aber, dass es schwierig ist, ein so ehrgeiziges Ziel mit Statinen alleine zu erreichen [5]. Daher werden Statine seit langem mit anderen Lipidsenkern wie Austauschharzen oder Nikotinsäure kombiniert. Ein neuer Kombinationspartner ist Ezetimib, der erste am Markt verfügbare Hemmstoff der Cholesterinresorption. Es hemmt das Niemann-Pick C1 like 1- (NPC1L1-) Protein, einen Transporter für Cholesterin. Die Resorption von Triglyzeriden und fettlöslichen Vitaminen im Darm wird nicht beeinträchtigt. Zwar kann Ezetimib in einer Dosierung von 10 mg täglich die Cholesterinresorption halbieren, ein kompensatorischer Anstieg der Cholesterinsynthese in der Leber führt aber dazu, dass das LDL-C nur um etwa 20 % gesenkt wird [6]. Das ist der Grund dafür, dass Ezetimib weniger als Monotherapeutikum, sondern in Kombination mit Statinen (Inegy[®]) eingesetzt wird.

Erste Aufschlüsse über mögliche anti-atherosklerotische Wirkungen der Kombination von Ezetimib und Simvastatin erhoffte man von der Studie ENHANCE (Effect of the Combination of Ezetimibe and High-Dose Simvastatin versus Simvastatin Alone on the Atherosclerotic Process in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, ClinicalTrials.gov identifier: NCT00552097) [7], deren Ergebnisse nunmehr bekannt gegeben wurden. Für Aufregung hat dabei das Vorgehen der Sponsoren gesorgt, denn die Studie wurde im Juni 2002 begonnen, im April 2006 abgeschlossen und die Ergebnisse am 14. Januar 2008, also nach 21 Monaten und zudem auf Druck der wissenschaftlichen Öffentlichkeit und eines amerikanischen Kongressausschusses, veröffentlicht. Begründet wurde dies unter anderem mit der Komplexität der Auswertung der angefallenen über 40.000 Ultraschallbilder.

An der doppelblinden und randomisierten Studie nahmen 720 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie teil; sie erhielten 2 Jahre lang pro Tag entweder 80 mg Simvastatin alleine (S) oder 80 mg Simvastatin plus 10 mg Ezetimib (S+E). Der primäre Endpunkt der Studie, die mittlere Veränderung der Dicke der Intima-Media-Schicht der Karotiden (gemessen an je 3 Stellen beidseits vor Beginn der Behandlung, nach 6, 12, 18 und 24 Monaten), unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Ausgehend von mittleren

Ausgangswerten von 0,69 und 0,68 mm nahmen die Dicken der Intima-Media-Schicht in der Gruppe mit Simvastatin alleine im Durchschnitt um 0,0058 mm, in der Gruppe mit Ezetimib um 0,0111 mm zu. Damit schnitt die Kombinationsbehandlung in der Tendenz sogar schlechter ab als Simvastatin alleine; der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant (p = 0,29).

Das LDL-Cholesterin vor Behandlung war 319 mg/dl in der Gruppe mit Simvastatin und Ezetimib und 318 mg/dl in der Gruppe mit Simvastatin. Die Kombinationstherapie senkte das LDL-Cholesterin in 2 Jahren um 58 %, Simvastatin alleine um 41 % (p < 0,01). Weitere Endpunkte: Kardiovaskuläre Todesfälle 2 von 357 vs. 1 von 363 (ES vs. S), nicht-tödliche Herzinfarkte 3 von 357 vs. 2 von 363 (ES vs. S), nicht-tödliche Schlaganfälle 1 von 357 vs. 1 von 363 (ES vs. S), Revaskularisierungen 6 von 357 vs. 5 von 363.

Die Inzidenzraten unerwünschter Wirkungen wie Erhöhungen der Transaminasen oder Kreatinkinase waren in beiden Gruppen ähnlich. Die aufgrund von Kasuistiken [8] geäußerte Befürchtung, dass sich Ezetimib als besonders lebertoxisch herausstellen würde, hat sich damit nicht bestätigt.

Dass ein zusätzlicher Nutzen für Ezetimib nicht nachgewiesen wurde, ist nun nicht gerade „schockierend“, wie es Prof. Steven Nissen (Cleveland Clinic, USA), einer der führenden amerikanischen Kardiologen, ausdrückte. Die Ergebnisse sind pathophysiologisch auch nicht unplausibel. Achtzig Prozent der in die Studie aufgenommenen Patienten hatten schon früher eine Statintherapie, die mittleren Intima-Media-Dicken waren vergleichsweise gering. Wie auch das seltene Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen belegt, war damit das Risiko der eingeschlossenen Patienten trotz Vorliegen einer familiären Hypercholesterinämie nicht gerade hoch. Zudem wurde mit der Intima-Media-Dicke der Karotiden ein weicher, mitunter schwer messbarer Surrogatparameter untersucht.

Dennoch sind die bislang vorliegenden Daten aus ENHANCE vor allem im Licht anderer Studien kritisch zu bewerten. So

Tabelle 1: Gegenüberstellung von ENHANCE und ASAP

	ENHANCE	ASAP
Vergleichsgruppe	Simvastatin 80 mg	Simvastatin 40 mg
Therapiegruppe	Simvastatin 80 mg + Ezetimib 10 mg	Atorvastatin 80 mg
LDLC zu Studienbeginn		
Vergleichsgruppe	318 mg/dl	322 mg/dl
Therapiegruppe	319 mg/dl	309 mg/dl
LDLC unter Therapie		
Vergleichsgruppe	188 mg/dl	190 mg/dl
Therapiegruppe	134 mg/dl	151 mg/dl
Unterschied Intima-Media-Dicke	+ 0,005	- 0,07 mm

Nachdruck mit Genehmigung aus: Deutsche Apotheker Zeitung 2008; 148: 303–4.

* **Autorenklärung:** Der Autor erklärt, dass dieser Artikel unabhängig von Interessen und ohne Einflussnahme von Herstellern von Pharmazeutika oder Diagnostika entstanden ist.

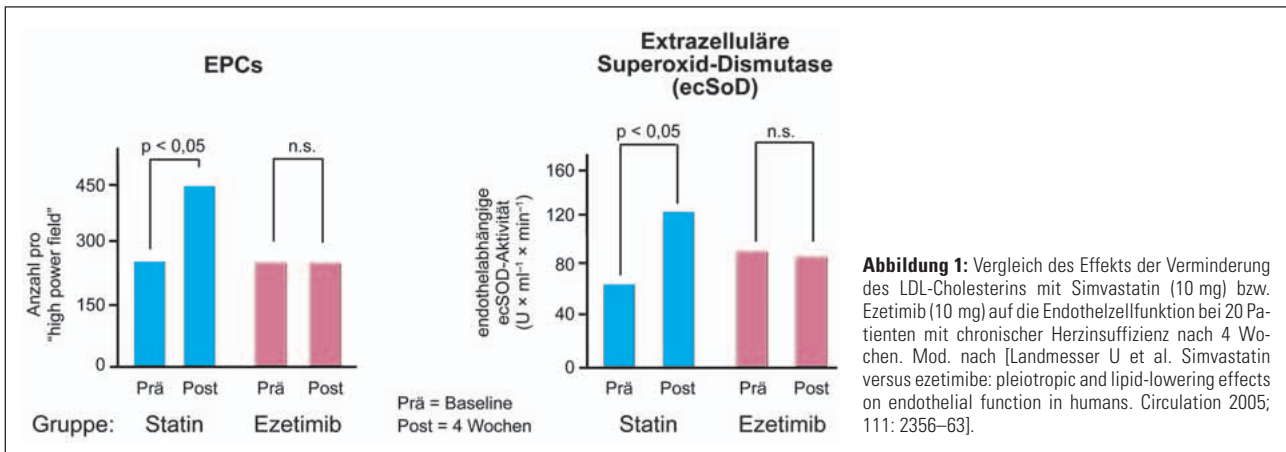


Abbildung 1: Vergleich des Effekts der Verminderung des LDL-Cholesterins mit Simvastatin (10 mg) bzw. Ezetimib (10 mg) auf die Endothelzellfunktion bei 20 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nach 4 Wochen. Mod. nach [Landmesser U et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111: 2356–63].

vermochte zum Beispiel Rosuvastatin (Monotherapie 40 mg täglich; n = 702) in der METEOR- (Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin-) Studie selbst in einem Kollektiv asymptomatischer Personen mit niedrigem globalem kardiovaskulärem Risiko die Zunahme der Intima-Media-Dicke der Karotiden gegenüber einer Vergleichsgruppe (Placebo; n = 282) signifikant zu vermindern [9]. In der ARBITER- (The Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol-) Studie [10] bewirkte Atorvastatin 80 mg (n = 68) bereits nach 12 Monaten eine Verminderung der Intima-Media-Dicke um 0,034 mm gegenüber einer leichten Zunahme (+0,025 mm) in einer Patientengruppe mit 40 mg Pravastatin (n = 70; p = 0,03). In dieser Studie senkten Atorvastatin und Pravastatin das LDL-Cholesterin im Mittel auf 76 und 110 mg/dl.

Der ENHANCE-Studie sehr ähnlich ist die ASAP- (Effects of Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression-) Studie [11]. In ihr wurden die Wirkungen von Atorvastatin 80 mg oder Simvastatin 40 mg auf die Progression der Atherosklerose, ebenfalls bei familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Nach einer 2-jährigen Behandlungsphase zeigten die mit Atorvastatin behandelten Patienten eine signifikante Regression der mittleren Intima-Media-Dicke, während unter der Behandlung mit Simvastatin die Atherosklerose progredient verlief. Bemerkenswert dabei ist, dass die Kombinationsbehandlung aus Simvastatin und Ezetimib in ENHANCE das LDL-Cholesterin auf niedrigere Werte absenkte als 80 mg Atorvastatin in der ASAP-Studie (Tab. 1). Es stellt sich daher die Frage, ob Statine tatsächlich vasoprotektive Effekte haben, die unabhängig von ihrer Wirkung auf das LDL-Cholesterin sind. Von Landmesser und Kollegen wurde ein solches Konzept untermauert [12]. In ihrer Untersuchung (Abb. 1) wurde der Effekt einer etwa gleichen Verminderung des LDL-Cholesterins mit Simvastatin (10 mg) oder Ezetimib (10 mg) auf Endothelzellfunktion, Superoxid-Dismutase und endotheliale Progenitorzellen (EPC) bei 20 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht. Trotz etwa gleicher Senkung des LDL-Cholesterins (etwa 15 %) beeinflusste nur Simvastatin, nicht aber Ezetimib die untersuchten Parameter.

Nachdem in Studien mit harten Endpunkten der Effekt der Statintherapie auf kardiovaskuläre Endpunkte sehr gut und beinahe vollständig durch die Senkung des LDL-Cholesterins

erklärt werden kann und damit „pleiotrope“ Statineffekte eher unwahrscheinlich sind [1, 2, 13], verbleibt als rein spekulative Möglichkeit, dass ein Teil der Effekte des Ezetimibs auf das LDL-Cholesterin durch andere Eigenschaften der Substanz konterkariert wird. Vorstellbar wäre dies, denn Ezetimib verbleibt nicht an seinem Hauptwirkort im Dünndarm, sondern wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Schlüssige Hinweise auf solche Wirkungen gibt es bislang allerdings nicht.

Fazit: Der Beleg eines Effektes von Ezetimib auf Atherosklerose oder kardiovaskuläre Endpunkte steht noch aus. Letztere Fragestellung wird in 3 noch laufenden Endpunktstudien mit mehr als 20.000 Patienten untersucht. Sie werden – hoffentlich zeitgerecht und ungeschminkt veröffentlicht – Licht ins Dunkel bringen. Inzwischen sollte, wenn aufgrund der klinischen Situation eine intensive Senkung des LDL-Cholesterins angestrebt wird, der Monotherapie mit ausreichend hohen Dosen von Statinen der Vorzug gegeben werden [9–11, 14–16].

Literatur:

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
- Genser B, März W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: A meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 393–404.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–25.
- Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.
- Böhler S, Scharnagl H, Freisinger F, Stojakovic T, Glaesmer H, Klotsche J, Pieper L, Pittrow D, Kirch W, Schneider H, Stalla GK,

- Lehnert H, Zeiher AM, Silber S, Koch U, Ruf G, März W, Wittchen HU; DETECT-Study Group. Unmet needs in the diagnosis and treatment of dyslipidemia in the primary care setting in Germany. *Atherosclerosis* 2007; 190: 397–407.
- Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, Perevozskaya I, von Bergmann K. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943–8.
- Kastelein JJ, Sager PT, de Groot E, Veltri E. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia. Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) trial. *Am Heart J* 2005; 149: 234–9.
- Stolk MF, Becx MC, Kuypers KC, Seldenrijk CA. Severe hepatic side effects of ezetimibe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 908–11.
- Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344–53.
- Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the

Treatment Effects of Reducing Cholesterol a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055–60.

11. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–81.

12. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, Spiekermann S, Hilfiker-Kleiner D, Templin C, Kotlarz D, Mueller M, Fuchs M, Hornig B, Haller H, Drexler H. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experi-

mental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2004; 110: 1933–9.

13. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003; 326: 1423.

14. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.

15. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger

NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–35.

16. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML,

Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–45.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März

*Synlab Medizinisches Versorgungszentrum für Labor-
diagnostik Heidelberg*

D-69214 Eppelheim, Wasserturmstraße 71

E-Mail: winfried.maerz@synlab.de

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](#)