

LDL-C-Senkung mit Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) IMPROVE-IT has proven it: noch niedriger ist noch besser

FREIES THEMA Mehr LDL-C-Senkung hilft mehr. Das ist das mit Spannung erwartete Ergebnis der IMPROVE-IT-Studie, die den Nutzen einer tieferen LDL-C Senkung durch Ezetimib plus Simvastatin im Vergleich zu einer Simvastatin-Monotherapie belegt. Führende österreichische Mediziner beleuchteten die Konsequenzen der auf dem jüngsten AHA-Kongress vorgestellten kardiovaskulären Outcome-Studie für die Praxis.

Redaktion: Dr. Claudia Uhlir

Internationale Fachgesellschaften bestätigen hohe LDL-C-Spiegel als zentralen und kausalen Risikofaktor in der Pathogenese atherosklerotischer Gefäßerkrankungen.¹ Für den Nutzen einer frühzeitigen und langfristigen LDL-C-Kontrolle spricht das Ergebnis einer rezenten Mendelian-Randomization-Studie, derzufolge Patienten mit genetisch und damit lebenslang niedrigem LDL-C ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer KHK aufweisen (minus 54,5 % pro um 38,7 mg/dl niedrigerem LDL-C).² Statinstudien belegen konsistent den Nutzen der LDL-C-Senkung. Eine aktuelle Metaanalyse dieser Studien ergab: Pro Senkung des LDL-C-Spiegels um 38,7 mg/dl (1 mmol/l) sank das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um 22 % ($p < 0,0001$), für die Gesamtmortalität um 10 % ($p < 0,0001$)

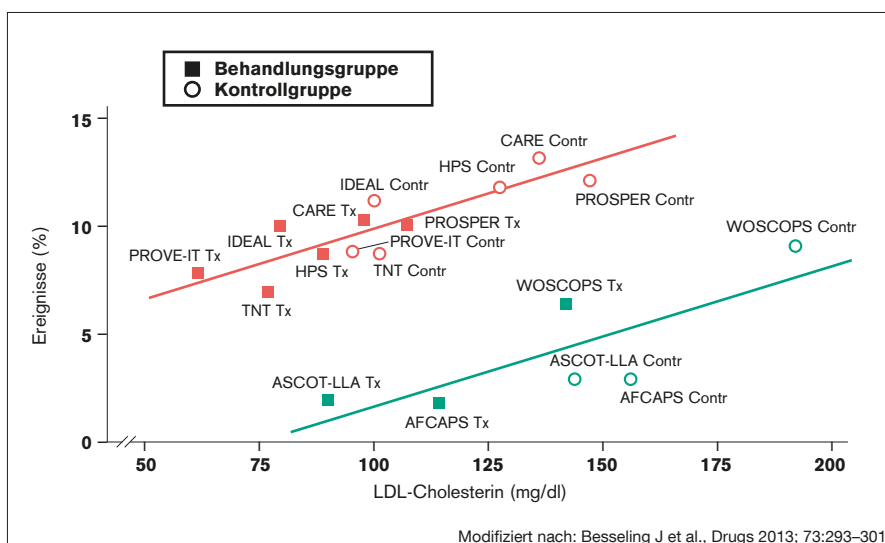
und für die KHK-Mortalität um 20 % ($p < 0,0001$).³ Der lineare Zusammenhang zwischen LDL-C-Spiegel und Ereignisrate zeigt sich sowohl in Primär- als auch in Sekundärpräventionsstudien zur Statintherapie (Abb. 1).⁴

Patienten unter Statintherapie weisen jedoch weiterhin ein klinisch relevantes kardiovaskuläres Residualrisiko auf.⁵ Vor diesem Hintergrund wird „the lower the better“ als Maxime für das Management des LDL-C-Spiegels diskutiert. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen derzeit bei Hochrisikopatienten einen LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl.^{6,7} Schon bisher gingen Lipidstoffwechselexperten davon aus, dass eine noch tiefere LDL-C-Senkung einen zusätzlichen Benefit bringen könnte. Wissenschaftliche Evidenz für dieses Postulat fehl-

te allerdings bisher. Diese Lücke schließt nun die IMPROVE-IT-Studie zur Kombination von Ezetimib und Simvastatin. Die mit Spannung erwarteten Ergebnisse wurden beim AHA 2014 präsentiert.⁸ Führende österreichische Mediziner diskutierten im Rahmen eines Expertenmeetings* die Konsequenzen für die tägliche Praxis.

IMPROVE-IT beweist: niedriger ist besser: Design und Ziel der IMPROVE-IT-Studie waren sehr ambitioniert. Gezeigt werden sollte, ob eine Kombinationstherapie mit Ezetimib/Simvastatin (als Fixkombination in Inegy®) gegenüber einer Simvastatin-Monotherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und gut eingestelltem Lipidstoffwechsel einen kardiovaskulären Vorteil bringt. Voraussetzung für die Studienteilnahme war ein LDL-C-Spiegel von 50–125 mg/dl für Patienten ohne lipidsenkende Vortherapie bzw. von 50–100 mg/dl für Patienten mit lipidsenkender Vortherapie.^{9, 10} Bisher war für keine lipidsenkende Therapie mit anderen Wirkstoffen als Statinen eine Risikoreduktion bei Hochrisikopatienten gezeigt worden.

In die IMPROVE-IT-Studie waren 18.144 Patienten mit stabilem ACS (Einschluss innerhalb von ≤ 10 Tagen nach dem Ereignis) eingeschlossen. Die Studie wurde hauptsächlich in Nordamerika und Westeuropa durchgeführt. Wie Prof. Dr. Ulrich Laufs, Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und interistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland, hervorhob, sei diese Studie mit Daten zu rund 100.000 Patientenjahren eine der größten und längsten Untersuchungen der modernen Medizin und liefere unter anderem eine umfassende Information zur Sicherheit von Ezetimib.



Modifiziert nach: Besseling J et al., Drugs 2013; 73:293–301

Abb. 1: Sowohl Primär- als auch Sekundärpräventionsstudien zeigen den linearen Zusammenhang zwischen LDL-C-Spiegel und kardiovaskulärer Ereignisrate

Verglichen wurden Ezetimib 10 mg/Simvastatin 40 mg mit Placebo/Simvastatin 40 mg. Konnte der LDL-C-Zielwert von ≤ 80 mg/dl nicht erreicht werden, war eine Dosiserhöhung auf Simvastatin 80 mg vorgesehen. Visiten erfolgten zu Tag 30 und danach alle vier Monate. Der Follow-up wurde mit mindestens 2,5 Jahren festgelegt (≥ 5.250 Ereignisse). Primärer Endpunkt war der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation (≥ 30 Tage nach Randomisierung) oder Schlaganfall.^{9, 10}

Ezetimib-Kombination: tieferes LDL-C, weniger kardiovaskuläre Ereignisse: Der durchschnittliche LDL-C-Wert lag in beiden Gruppen zu Zeitpunkt des ACS bei 95 mg/dl. Bis dato gab es keine Endpunktstudie zu einer lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit so niedrigen LDL-C-Werten.

In diesem sehr gut eingestellten Patientenkollektiv wurde in der Ezetimib/Simvastatin-Gruppe eine Senkung des mittleren LDL-C-Spiegels auf 53,2 mg/dl in Jahr 1 erreicht, verglichen mit 69,9 mg/dl unter Simvastatin-Monotherapie. Gleichzeitig wurde durch Ezetimib-Kombi-

nationstherapie das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber der Kontrollgruppe gesenkt. **Abbildung 2** zeigt den überlegenen Effekt von Simvastatin/Ezetimib

auf den kombinierten primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisierung ▶

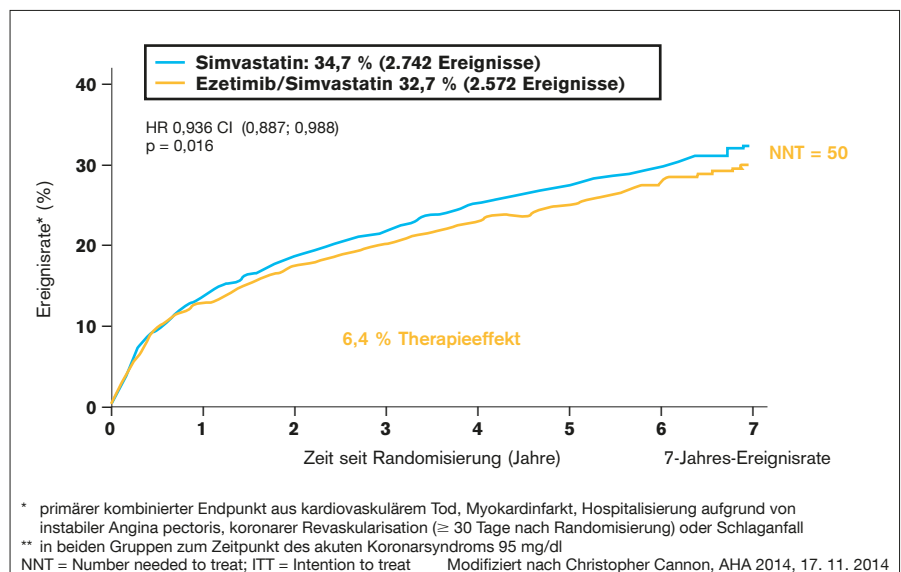


Abb. 2: Ezetimib/Simvastatin verringert das kardiovaskuläre Risiko* von Patienten mit akutem Koronarsyndrom und niedrigem LDL-C-Ausgangswert** signifikant gegenüber Simvastatin-Monotherapie (ITT-Analyse; IMPROVE-IT-Studie)

KOMMENTARE



„Die IMPROVE-IT-Studie zeigt nicht nur, dass Patienten mit akutem Koronarsyndrom von einer tieferen Senkung des LDL-C-Spiegels durch Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie profitieren. Sie belegt auch das günstige Sicherheitsprofil einer Ezetimib-Langzeittherapie.“

PROF. DR. ULRICH LAUFS

Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland



„Spätestens seit der IMPROVE-IT-Studie kann man nicht mehr von einer ‚LDL-Hypothese‘ sprechen. Der Zusammenhang zwischen LDL-C-Spiegel und kardiovaskulärem Risiko ist eine Tatsache.“

PRIM. O. UNIV.-PROF. DR. DR. H.C. HEINZ DREXEL

Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Landeskrankenhaus Feldkirch



„Wir sollten die Daten der IMPROVE-IT-Studie dazu nutzen, auch die letzten Zweifler am Risikofaktor LDL-Cholesterin vom klaren Nutzen der LDL-C-Senkung zu überzeugen.“

PRIM. UNIV.-PROF. DR. PETER FASCHING

5. Medizinische Abteilung für Rheumatologie, Stoffwechselerkrankungen und Rehabilitation, Wilhelminenspital, Wien



„Für Ezetimib liegt nun eine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, die uns zeigt, dass wir mit einer Kombinationstherapie von Ezetimib mit Simvastatin das kardiovaskuläre Risiko weiter senken können.“

O. UNIV.-PROF. DR. WOLFGANG-MICHAEL FRANZ

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, Innsbruck

KOMMENTARE



„Der für Ezetimib/Simvastatin gezeigte Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko spricht für den Nutzen einer wirkungsvollen LDL-C-Senkung und gegen pleiotrope Effekte von Statinen.“

PRIM. UNIV.-PROF. DR. HERBERT FRANK

Abteilung für Innere Medizin, Landesklinikum Donauregion Tulln



„Die Daten zur Ezetimib/Statin-Kombinationstherapie zeigen, dass Hochrisikopatienten von einem noch niedrigeren LDL-C-Spiegel profitieren als derzeit in Leitlinien empfohlen.“

PRIM. UNIV.-DOZ. DR. OTTO TRAINDL

Innere Medizin I – Abteilung für Kardiologie und Nephrologie, Landesklinikum Mistelbach-Gänserndorf



„Wir müssen die Vollpublikation der IMPROVE-IT-Studie noch abwarten. Die aktuellen Subgruppenanalysen zeigen aber, dass wir nur 20 Patienten mit Typ-2-Diabetes über sieben Jahre mit Ezetimib/Simvastatin anstelle von Simvastatin alleine behandeln müssen, um ein kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern.“

PRIM. UNIV.-PROF. DR. BERNHARD LUDVIK

Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Department mit Nephrologie, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien



„Patienten mit Typ-2-Diabetes profitieren in besonderem Maß von einer Kombinationstherapie mit Ezetimib/Simvastatin. Eine effektive lipidsenkende Therapie ist für diese Patienten besonders wichtig.“

UNIV.-PROF. DR. THOMAS C. WASCHER

I. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien



„Viele Patienten glauben nicht, dass ihnen ein erhöhter LDL-C-Spiegel schadet und eine LDL-C-Senkung nützt. Wir müssen das klare Ergebnis der IMPROVE-IT-Studie dazu nutzen, auch die letzten Zweifler zu überzeugen.“

O. UNIV.-PROF. DR. GERALD MAURER

Vorstand Universitätsklinik für Innere Medizin II, Leiter der Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien



„Die IMPROVE-IT-Daten zeigen, dass Ezetimib einen wirkungsvollen Kombinationspartner zur Statintherapie darstellt. Mit Ezetimib umgehen wir zudem das Problem der Myopathie, das unter Statinen – wenn auch selten – doch immer wieder auftritt.“

PRIM. UNIV.-PROF. DR. FRANZ WEIDINGER

2. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien



„Die weitere Reduktion des mittleren LDL-C von 70 mg/dl auf 54 mg/dl durch zusätzliche Gabe von Ezetimib zu Simvastatin senkte in IMPROVE-IT kardiovaskuläre Ereignisse signifikant und war sehr gut verträglich. Die Studie zeigt damit, dass auch für eine nicht mit Statin erreichte Senkung des LDL-C-Spiegels ‚the lower the better‘ gilt, und dass auch sehr niedrige LDL-C-Spiegel sicher sind.“

UNIV.-PROF. DR. CHRISTOPH SÄLY

Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Landeskrankenhaus Feldkirch



„Die IMPROVE-IT-Studie zeigt klar, dass Ezetimib plus Simvastatin einen klinischen Benefit gegenüber der Simvastatin-Monotherapie bringt. Die von Europäern sehr kritisierten US-Guidelines zur Lipidtherapie gehören daher dringend überarbeitet.“

PRIM. UNIV.-PROF. DR. BERND EBER

II. Interne Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivstation, Klinikum Kreuzschwestern, Wels



„Patienten, die mit einer Statintherapie in maximal verträglicher Dosierung den Zielwert nicht erreichen, sollten nun evidenzbasiert zusätzlich mit Ezetimib behandelt werden.“

UNIV.-PROF. DR. HERMANN TOPLAK

Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz



„Die IMPROVE-IT-Studie belegt zweifelsfrei den kardiovaskulären Nutzen von Ezetimib und zeigt zudem, dass der neue LDL-C-Zielwert nach ACS nunmehr < 50 mg/dl statt bisher < 70 mg/dl betragen sollte. Beides wird in zukünftigen Leitlinien seinen Niederschlag finden.“

PRIM. UNIV.-DOZ. DR. BERNHARD FÖGER

Abteilung für Innere Medizin, LKH Bregenz



„Offensichtlich ist das bisher nicht ganz gesicherte Therapieziel ‚the lower, the better...‘ aufgrund der nun vorliegenden IMPROVE-IT-Daten wirklich ein evidenz-gesichertes – Ezetimib hat zusätzlich zu Statinen damit seinen Platz etabliert.“

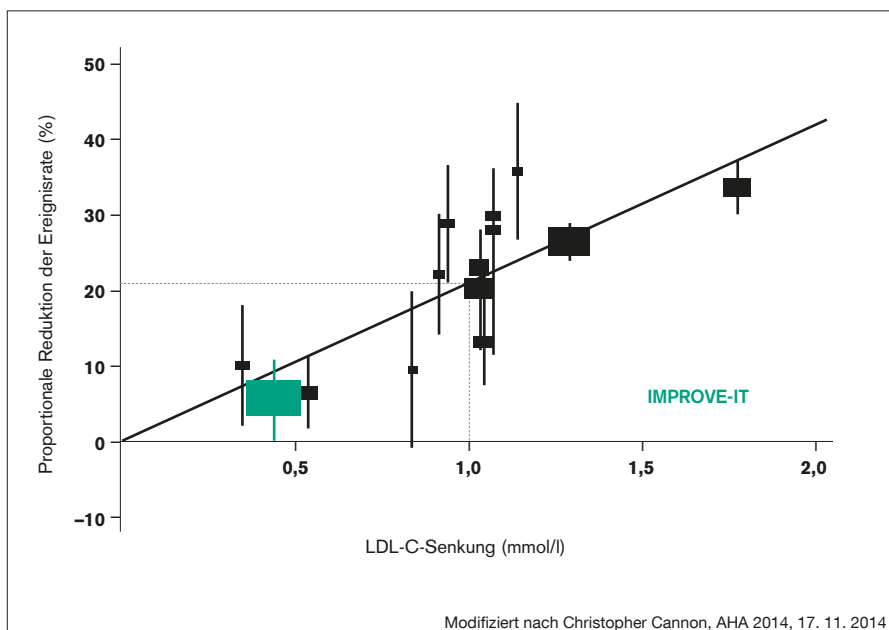
PRIM. UNIV.-DOZ. DR. ANDREA PODCZECK-SCHWEIGHOFER
5. Med. Abteilung,
Kaiser-Franz-Josef-Spital Wien



„2 Schlussfolgerungen sind zu betonen: Für Ezetimib liegt jetzt eine Endpunktstudie mit positiven Ergebnissen mit einem Nicht-Statin-Lipidsenker vor. Zweitens ist es nach ACS vorteilhaft, LDL-Werte deutlich unter dem derzeitigen Zielwert von < 70 mg/dl zu haben.“

Die Publikation des full papers wird eine weitere Einordnung der Studienergebnisse möglich machen.“

AO. UNIV.-PROF. DR. ROBERT ZWEIKER
Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz



Modifiziert nach Christopher Cannon, AHA 2014, 17. 11. 2014

Abb. 3: IMPROVE-IT⁸ versus CTT³: Bestätigung des Prinzips „the lower the better“ für eine LDL-C-Senkung mit Ezetimib/Simvastatin bei gut eingestellten Patienten mit akutem Koronarsyndrom

(≥ 30 Tage) und Schlaganfall ($p = 0,016$). Gemäß Intention-to-treat-Analyse konnte durch Therapie von 50 Patienten über sieben Jahre mit Ezetimib/Simvastatin an Stelle von Simvastatin in Monotherapie ein Ereignis verhindert werden (Therapieeffekt 6,4 %). Die Analyse der Patienten unter Therapie ergab sogar eine Number needed to treat (NNT) von nur 38 (Therapieeffekt 7,6 %).

Die Analyse der Sicherheitsdaten ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Dies gilt auch für die Inzidenz von Krebs- oder Gallenblasenerkrankungen.

Die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie bestätigen den konsistent in Statinstudien gezeigten linearen Nutzen der LDL-C-Senkung in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko und sie zeigten darüber hinaus: „even lower is even better“ (**Abb. 3**).

Dr. Christopher Cannon, Brigham and Women's Hospital, Boston, sprach sich bei der Präsentation der IMPROVE-IT-Daten im Rahmen des AHA 2014 dafür aus, die Ergebnisse bei der Erstellung zukünftiger Leitlinien zu berücksichtigen. ■

* EXPERT INPUT FORUM IMPROVE IT – Was bedeuten neue Ergebnisse für die klinische Praxis?, 27. 11. 2014, Wien

1 Stone NJ et al., J Am Coll Cardiol 2014; 63:2889–934
2 Ference BA et al., J Am Coll Cardiol 2012; 60:2631–9
3 CTT Collaboration Group, Lancet 2010; 376:1670–81
4 Besseling J et al., Drugs 2013; 73:293–301
5 Sampson UK et al., Curr Atheroscler Rep 2012; 14:1–10
6 Clodi M et al., Wien Klin Wochenschr 2012; 124 Suppl 2:10–6
7 Reiner Z et al., Eur Heart J 2011; 32:1769–818
8 Cannon C et al., AHA 2014; präsentiert am 17. 11. 2014
9 Cannon CP et al., Am Heart J 2008; 156:826–32
10 Blazing MA et al., Am Heart J 2014; 168:205–12 e1
11 Ezetrol®-Fachinformation
12 Inegy®-Fachinformation

FAZIT

- IMPROVE-IT war die erste Studie, die für die Kombination einer lipidsenkenden Therapie eines Statins mit einem Nichtstatin einen klinischen Benefit zeigte.
- Ezetimib als Kombinationspartner zu Simvastatin verringerte die Rate kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber einer Simvastatin-Monotherapie.
- Für die Senkung des LDL-C-Spiegels konnte gezeigt werden: Noch tiefer ist noch besser.
- Ezetimib erwies sich über einen Zeitraum von bis zu sieben Jahren als sicher. Das Sicherheitsprofil von Ezetimib/Simvastatin unterschied sich nicht von dem der Simvastatin-Monotherapie

Derzeit ist Ezetimib nur zur Behandlung von Hypercholesterinämie und Sitosterinämie zugelassen.^{11, 12}

Entgeltliche Einschaltung