

## Kontroversen um das negative Ergebnis der Cholesterinsenker-Studie ENHANCE

Das Kombinationspräparat Ezetimib/Simvastatin 10 mg/80 mg (Inegy<sup>®</sup>, USA: Vytorin<sup>®</sup>; Merck/Schering-Plough) gilt nach Verkaufszahlen (2007: wöchentlich 1 Mio. Verschreibungen weltweit, 5 Milliarden US\$ Jahresumsatz) bereits als „Blockbuster-Drug“. Durch den zu Statinen komplementären Wirkmechanismus von Ezetimib (Reduktion der enteralen Cholesterin-Resorption) kann eine zusätzliche LDL-Cholesterin-Reduktion von ca. 20% erreicht werden (1). Daten zu klinischen Endpunkten liegen trotz der weltweiten Anwendung bisher jedoch nicht vor. Nach monatelangen Kontroversen wurden im Januar 2008 die bereits seit über einem Jahr erwarteten Ergebnisse der ENHANCE-Studie präsentiert (2, 3). Großes Aufsehen erregte diese erste große klinische Studie aber nicht nur wegen ihrer Resultate, sondern auch wegen der Begleitumstände ihrer Veröffentlichung.

Dass die Ergebnisse der bereits im April 2006 abgeschlossenen Studie so lange unter Verschluss gehalten wurden, hatte bereits im vergangenen Jahr Anlass zu Spekulationen über eine bewusste Verzögerung durch den Hersteller gegeben. Auch über eine geplante, dann aber doch nicht umgesetzte nachträgliche Änderung des primären Studienendpunkts wurde berichtet. Seit am 11. Dezember 2007 vom US-Kongress (US Government House Committee on Energy and Commerce) in einem Brief an die Hersteller Informationen zur verspäteten Veröffentlichung der Studie eingefordert wurden, wird dieser Vorgang auch in der Laienpresse abgehandelt (4). Unter dem öffentlichen Druck entschloss sich der Hersteller nun zur Präsentation der Daten in Form einer Pressemitteilung (!), obwohl die offizielle Publikation erst für die Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC) im März 2008 vorgesehen ist.

Die Studie untersuchte 725 Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die doppelblind und randomisiert mit Ezetimib/Simvastatin 10 mg/80 mg/d bzw. Simvastatin 80 mg/d behandelt wurden (LDL-Ausgangswert 319 mg/dl bzw. 318 mg/dl). Primärer Endpunkt war – wie bereits in anderen Lipid-Studien – die an drei definierten Stellen der Karotiden sonographisch gemessene mittlere Veränderung der initial normalen Intima-Media-Dicke (cIMT) nach zwei Jahren. Es ergab sich weder für den primären noch für sekundäre Imaging-Endpunkte eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen. UAW (Transaminasen- und CK-Erhöhung, muskuläre Symptome) waren in beiden Gruppen selten und nicht signifikant verschieden. Statistisch signifikant war erwartungsgemäß der Unterschied in der LDL-Senkung (58% vs. 41%; p 0,01). Bei kardiovaskulären Ereignissen zeigten sich keine Unterschiede, wobei die Studie hierfür zu kurz war und auch keine ausreichende statistische „Power“ hatte.

Das Ergebnis überrascht, da bisherige Statin-Studien eine einigermaßen konsistente Korrelation von LDL, Arteriosklerose-Progression (gemessen mittels cIMT oder intrakoronarem Ultraschall = IVUS) und klinischen Endpunkten gezeigt haben, so dass die cIMT von manchen Autoren in ihrer Wertigkeit bereits klinischen Endpunkten gleichgestellt wurde. Der in der 2007 publizierte METEOR-Studie (5) nachgewiesene positive Einfluss auf die cIMT wurde von der FDA sogar als ausreichend angesehen, eine zusätzliche Indikation für Rosuvastatin („Verzögerung der Arteriosklerose-Progression bei Patienten mit erhöhtem Cholesterin“) zu vergeben (6). Die Praxis, Entscheidungen über Indikationsgebiete von Medikamenten ausschließlich auf der Basis bildgebender Verfahren zu treffen, ist jedoch umstritten. Für Nicht-Statine wie Ezetimib wurde die genannte Korrelation bisher nicht untersucht. Der Effekt der Kombination Ezetimib/Simvastatin in der ENHANCE-Studie – LDL-Senkung ohne Einfluss auf die cIMT-Progression – bringt somit keine Klarheit über den klinischen Nutzen gegenüber der Monotherapie mit Simvastatin. Die Ergebnisse großer klinischer Endpunktstudien an Patienten mit manifester Arteriosklerose wie der IMPROVE-IT-Studie bleiben abzuwarten. Diese noch über die kommenden zwei Jahre laufende Studie vergleicht Simvastatin/Ezetimib 40 mg/10 mg mit Simvastatin 40 mg (tägliche Dosis) bei über 10 000 Patienten nach Akutem Koronarsyndrom.

Die Häufigkeit von UAW unter Ezetimib wird kontrovers beurteilt, insbesondere was Lebertoxizität und Inzidenz von Myopathien betrifft. Eine asymptomatische und reversible Transaminasenerhöhung (ALT und/oder AST  $\geq$  dreifacher oberer Normwert) wurde laut Gebrauchsinformation bei 1,3% der Patienten unter Ezetimib/Simvastatin beobachtet, bei 0,4%-0,5% unter Ezetimib alleine und bei 0,3% unter Placebo alleine. Erhöhung der Kreatinkinase (CK  $\geq$  zehnfacher oberer Normwert) werden bei 0,4% der Patienten unter Ezetimib/Simvastatin, bei 0,1%-0,2% unter Ezetimib allein und bei 0,1% unter Placebo alleine beschrieben. Internationale Post-Marketing-Reports berichteten über Einzelfälle von Hepatitis, akuter Pankreatitis, Rhabdomyolyse, Thrombopenie sowie Interaktionen mit Warfarin, weshalb in einer WHO Drug Information 2005 folgende Maßnahmen unter Therapie mit Ezetimib empfohlen wurden (7):

- regelmäßige Kontrolle der Leberwerte, keine Therapie mit Ezetimib bei aktiver Lebererkrankung oder persistierender unklarer Transaminasenerhöhung,
- bei entsprechender Symptomatik und/oder bekannter Statin-Intoleranz frühzeitig an Rhabdomyolyse denken,
- bei entsprechender Symptomatik frühzeitig an Pankreatitis denken,
- zusätzliche INR-Messungen bei zusätzlicher oraler Antikoagulation.

**Fazit:** Die ENHANCE-Studie ergab für den primären Endpunkt Intima-Media-Dicke der Karotiden – einen sonographischen Surrogat-Parameter für Arteriosklerose – keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kombination Ezetimib/Simvastatin und der Monotherapie mit Simvastatin. Für Ezetimib liegen somit nach wie vor keine positiven Daten zu klinischen Endpunkten vor. Wir raten daher, wie bereits in unserer ersten Bewertung 2003 (1), von der Anwendung ab, bis die Ergebnisse großer klinischer Endpunktstudien (z.B. IMPROVE-IT) vorliegen, was nicht vor 2011 der Fall sein wird.

## Literatur

1. AMB 2003, **37**, 41. [Link zur Quelle](#)
2. Kastelein, J.J., et al. (ENHANCE = **E**zetimibe and simvastati**N** in **H**ypercholesterolaemia enh**AN**ces atheros**C**lerotic r**E**gression): Am. Heart J. 2005, **149**, 234. [Link zur Quelle](#)
3. Hughes, S.: www.theheart.org/article/837243.do [Link zur Quelle](#) [Link zur Quelle](#)
4. New York Times: 21. Dezember 2007; 15. und 17. Januar 2008.
5. Crouse, J.R., et al. (METEOR = **M**easuring **E**ffects on intima media **T**hickness: an **E**valuation **O**f **R**osuvastatin): JAMA 2007, **297**, 1344. [Link zur Quelle](#)
6. Nainggolan, L.: www.theheart.org/article/826895.do [Link zur Quelle](#)
7. WHO Drug Information 2005, **19**, 118.  
[http://www.who.int/druginformation/vol19num2\\_2005/DI19-2.pdf](http://www.who.int/druginformation/vol19num2_2005/DI19-2.pdf) [Link zur Quelle](#)