

■ Arzneimittel im Blickpunkt -Ausgabe Nr. 13 - Stand April 2008

Simvastatin mit oder ohne Ezetimib bei familiärer Hypercholesterinämie

■ ENHANCE-Studie

Die ENHANCE-Studie war eine kleine Studie, die lediglich den Effekt auf Surrogatparameter untersuchte. Diese Studie, die bereits 2006 beendet war, wurde zum Jahreswechsel nach zahlreichen Spekulationen wegen der ausbleibenden Ergebnisse veröffentlicht. Die Ergebnisse waren zu allererst auch im Wall-Street-Journal aufgetaucht, der Aktienkurs verfiel:

Die Kombination aus Ezetimib und Simvastatin war beim Einfluss auf die Intima-media-Dicke der Karotis einer alleinigen Simvastatingabe nicht überlegen, obwohl der LDL-Spiegel signifikant stärker gesenkt werden konnte. Die fehlende Korrelation zwischen den unterschiedlichen Effekten auf die beiden Surrogatparameter LDL-Wert und Intima-Media-Dicke zeigt einmal mehr die Komplexität pathophysiologischer Ereignisse.

Studiendesign:

- randomisiert, kontrolliert, doppelblind, multizentrisch
- Dauer: 24 Monate
- 720 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie erhalten einmal täglich eine Monotherapie mit 80mg Simvastatin oder eine Kombinationstherapie aus 80mg Simvastatin und 10mg Ezetimib
- Primärer Endpunkt: Änderung der Intima-Media-Dicke der Halsschlagader im Vergleich zum Basiswert

Ergebnisse:

Ereignis	Simvastatin (n=363)	Simvastatin und Ezetimib (n=357)	p-Wert
Änderung der Intima-Media-Dicke [mm] ¹	0,0058 ± 0,0037	0,0111 ± 0,0038	0,29
Änderung des Gesamtcholesterins [%] ²	-31,9 ± 0,8	-45,3 ± 0,8	<0,01*
Änderung des LDL [%] ³	-39,1 ± 0,9	-55,6 ± 0,9	<0,01*
Änderung des HDL [%] ⁴	7,8 ± 0,9	10,2 ± 1,0	0,05
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	29,5 %	34,2 %	0,18
Studienabbrüche wegen Leberwerterhöhung	2,2 %	2,8 %	0,62
Kardiovaskuläre Ereignisse	7	10	k.A.

Ergebnisse entnommen aus: Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008 Apr 3;358(14):1431-43.

¹Basiswert Intima-Media-Dicke [mm]: Monotherapie-Gruppe: $0,70 \pm 0,13$; Kombinationstherapie-Gruppe: $0,69 \pm 0,13$.

²Basiswert Gesamtcholesterin [mg/dL]: Monotherapie-Gruppe: $400,0 \pm 68,3$; Kombinationstherapie-Gruppe: $400,0 \pm 67,5$.

³Basiswert LDL-Cholesterin [mg/dL]: Monotherapie-Gruppe: $317,8 \pm 66,1$; Kombinationstherapie-Gruppe: $319,0 \pm 65,0$.

⁴Basiswert HDL-Cholesterin [mg/dL]: Monotherapie-Gruppe: $47,4 \pm 13,2$; Kombinationstherapie-Gruppe: $46,7 \pm 11,3$.

*Unterschiede statistisch signifikant; k.A.: keine Angaben.

Diskussion:

- die Kombination von Ezetimib und Simvastatin zeigte im Vergleich zu einer Simvastatin-Monotherapie keinen unterschiedlichen Effekt auf die Änderung der Intima-Media-Dicke, einem klassischen Surrogatparameter.
- Beweise für einen positiven Effekt der Kombination von Ezetimib und Simvastatin in Bezug auf harte klinische Endpunkte fehlen derzeit noch immer. Die ENHANCE-Studie war nicht darauf ausgelegt, den Effekt auf harte klinische Parameter zu untersuchen und liefert daher hierzu keine neuen Erkenntnisse.
- eine endgültige Beurteilung der klinischen Wirksamkeit dieser Arzneimittelkombination wird erst nach Abschluss der 2004 begonnen IMPROVE-IT-Studie mit über 10.000 Patienten möglich sein. Mit einem Abschluss dieser Studie wird 2011 gerechnet.

Fazit:

Für die Kombination aus Ezetimib und Simvastatin fehlen weiterhin positive Daten zu harten klinischen Endpunkten. Daher ist der Einsatz der Kombination kritisch zu hinterfragen.

Lesen Sie unsere bisherigen Ausgaben von Arzneimittel im Blickpunkt in der Rubrik Praxisinformation / Verordnung unter www.kvb.de

Ihre Kassenärztliche Vereinigung Bayerns