

Dies ist eine wissenschaftliche Bewertung des Instituts für Klinische Pharmakologie, Klinikum Bremen Mitte gGmbH, St.-Jürgenstrasse 1, 28177 Bremen, die dem AOK-Bundesverband (Bonn) für Informationen auf Grundlage des § 73 Abs. 8 SGB V zur Verfügung gestellt wurde.

Hinweise zu Indikation und therapeutischem Nutzen

(Mai 2008)

Ezetimib

Wirkstoff	Handelspräparate
Ezetimib Ezetimib / Simvastatin	Ezetrol® Inegy®
Zugelassene Indikationen	
Ezetrol® <ul style="list-style-type: none"> • Therapie der primären (heterozygot familiären oder nicht-familiären) Hypercholesterinämie <ul style="list-style-type: none"> · zusammen mit einem Statin, wenn ein Statin allein nicht ausreicht · als Monotherapie, wenn ein Statin ungeeignet ist oder nicht vertragen wird • Therapie der homozygoten familiären Hypercholesterinämie <ul style="list-style-type: none"> · zusammen mit einem Statin • Therapie der homozygoten Sitosterinämie 	Inegy® <ul style="list-style-type: none"> • Therapie der primären (heterozygot familiären oder nicht-familiären) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämien <ul style="list-style-type: none"> · wenn ein Statin allein nicht ausreicht · wenn bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt wird • Therapie der homozygoten familiären Hypercholesterinämie

Fazit

- Ezetimib senkt die Cholesterin-Resorption der Enterozyten über eine selektive Hemmung des membrangebundenen Transportproteins.
- Ezetimib senkt das LDL- und steigert das HDL-Cholesterin, allerdings in geringerem Ausmaß als Statine. In Kombination mit Statinen führt Ezetimib zu einer zusätzlichen Senkung des HDL-Cholesterins. Zu einer zusätzlichen HDL-Erhöhung in Kombination mit Statinen sind die Daten widersprüchlich.
- Im Gegensatz zum grundsätzlichen Nutzen von Statinen in definierten Dosierungen bei manifester Atherosklerose ist der Benefit einer möglichst aggressiven LDL-Senkung bei primärer Hypercholesterinämie oder Atherosklerose keineswegs bewiesen.
- Bei der Fixkombination Ezetimib/Simvastatin wird nur in der Zubereitung 10/40 mg diejenige Simvastatin-dosis eingesetzt, für die eine Reduktion vaskulärer Ereignisse bei Patienten mit manifester Atherosklerose gut belegt ist.
- Bisher wurde nicht belegt, dass Ezetimib allein oder in Kombination mit einem Statin bei primärer Hypercholesterinämie oder bei manifester Atherosklerose oder bei Risiken hierfür klinisch relevante Gefäßereignisse verhindert. Die Ergebnisse einer entsprechenden Studie sind nicht vor 2012 zu erwarten.
- Die Gabe von Ezetimib zusätzlich zu Simvastatin hatte keinen Einfluss auf den Surrogatparameter Intima-Media-Dicke der A.carotis.
- Langzeiterfahrungen zur Sicherheit von Ezetimib liegen nur begrenzt vor. Erhöhte Transaminasenwerte werden

gehäuft berichtet. Auch unter Ezetimib allein werden Myalgien und Rhabdomyolysen beobachtet. Das Risiko ist gering und scheint bei Kombination mit einem Statin nicht erhöht zu sein.

- Der Einsatz von Ezetimib bei homozygoter monogener familiärer Hypercholesterinämie und homozygoter

familiärer Sitosterinämie erscheint wegen begrenzter therapeutischer Alternativen begründet.

Ein therapeutischer Nutzen im Sinne der Reduktion von Gefäßereignissen ist jedoch auch bei diesen Erkrankungen nicht belegt.

Klinische Daten / therapeutischer Nutzen

Primäre (Heterozygote Monogene oder Polygene) Familiäre Hypercholesterinämie

Als Monotherapie senkte Ezetimib (10 mg täglich) innerhalb von 12 Wochen die LDL-Cholesterolspiegel im Plasma um 17-19 %, gegenüber einem Anstieg um 0,0 bis 0,8 % unter Plazebo.⁴⁻⁶

Im Vergleich zu einer Monotherapie mit Atorvastatin (10-80 mg/d), Simvastatin (10-80 mg/d), Lovastatin (10-40 mg/d) und Pravastatin (10-40 mg/d) wurden durch jeweilige Kombination mit 10 mg Ezetimib die Plasma-LDL-Cholesterinspiegel nach 5-12 Wochen zusätzlich um 8-17 % gesenkt^{9-12,18,21}.

Eine weitere Studie vergleicht die weitergeführte Monotherapie mit unterschiedlichen Statinen in niedrigen bis hohen Dosierungen mit der zusätzlichen Gabe von Ezetimib. Hier wurde das LDL-Cholesterin durch Komedikation mit 10 mg Ezetimib nach 8 Wochen zusätzlich um 25,1 % gesenkt, unter Plazebo um 3,7 %. Dieser Effekt bewegte sich für alle Statine in derselben Größenordnung¹³.

Bei der Kombination von 10 mg Ezetimib mit niedrigen Dosen von Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin oder Lovastatin entsprach die LDL-Senkung der einer hochdosierten Monotherapie mit dem jeweiligen Statin (80 bzw. 40 mg)^{9-12,18}.

Nach Herstellerangaben erhöht Ezetimib das HDL-Cholesterin um 3 % und senkt die Triglyceride um 8 %¹. In mehreren Studien wurden die HDL-Spiegel unter 10 mg Ezetimib als Monotherapie um 1,0-2,7 % erhöht, während sie unter Plazebo um 0,5-1,6 % abnahmen. Die Triglyceridspiegel fielen unter Ezetimib um 1,7-7,9 %, während sie unter Plazebo in 2 Studien bis zu 5,7 % anstiegen, in einer um 5,2 % abfielen^{4,6,7}. Bei Kombination von Ezetimib mit einem Statin war der Effekt auf die HDL-Spiegel variabel; je nach Statin und Statindosis blieben sie unbeeinflusst oder stiegen um bis zu 5 % an^{9-13,18,21}.

In 2 großen Studien über 6 bzw. 24 Wochen mit insgesamt mehr als 2400 Teilnehmern wurde die Kombination Simvastatin/Ezetimib mit Atorvastatin alleine verglichen.

Beide Statine wurden in Dosierungen von 10 bis 80 mg eingesetzt. Unter der Kombinationstherapie war die LDL-Senkung signifikant ausgeprägter als unter der jeweils zu Simvastatin dosisäquivalenten Atorvastatin-Monotherapie. Dasselbe galt bei den 40 und 80 mg Dosierungen für die HDL-Erhöhung. Keine Unterschiede zeigten sich dagegen bezüglich der Senkung der Triglyceridspiegel^{22,23}.

Zwei 2006 und 2007 publizierte Metaanalysen sowie weitere Einzelstudien unterstreichen den bekannten, gegenüber der Monotherapie mit einem Statin additiven Effekt von Ezetimib auf das Lipidprofil, der in verschiedensten Subgruppen nachweisbar ist^{27,28}.

Die Anfang 2008, erst nahezu zwei Jahre nach Abschluss veröffentlichte **ENHANCE**-Studie untersuchte 720 heterozygote Patienten mit monogener familiärer Hypercholesterinämie. Primärer Endpunkt war die Änderung der mittleren Intima-Media-Dicke der A. carotis, die über einen Zeitraum von 24 Monaten erfasst wurde. Der Effekt von 10 mg Ezetimib zusätzlich zu einer Hochdosistherapie mit 80 mg Simvastatin unterschied sich nicht von dem der Monotherapie mit dem Statin. Die als sekundärer Endpunkt erfasste Beeinflussung des Lipidprofils fiel erwartungsgemäß zugunsten der Kombinationstherapie aus. Die Gabe von Ezetimib und die zusätzliche LDL-Senkung hatten somit keinen Effekt auf die gern als Surrogatparameter für kardiovaskuläre Ereignisse verwendete Intima-Media-Dicke²⁹. Die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen und vor allem auch kardiovaskulärer Ereignisse unterschied sich nicht.

Die erste große Studie mit kardiovaskulären Ereignissen als primärer Endpunkt ist **IMPROVE-IT**. 18.000 Patienten nach akutem Koronarsyndrom nehmen über 2,5 Jahre entweder 40 mg Simvastatin plus 10 mg Ezetimib oder 40 mg Simvastatin allein ein. Als kombinierter primärer Endpunkt sind Tod infolge eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödliches koronares Ereignis und nicht-tödlicher zerebraler Insult definiert. Die Patientenzahl wurde von ursprünglich 12.500 geplanten aufgestockt und die Laufzeit um ein Jahr verlängert, so dass Ergebnisse nicht vor 2012 zu erwarten sind^{30,31}.

Diese Studienerweiterung könnte darauf hindeuten, dass das Studienziel nicht wie erwartet zu erreichen ist.

Homozygote Monogene Familiäre Hypercholesterinämie

In einer kleinen Studie senkte die Kombination von Ezetimib 10 mg/d mit Simvastatin oder Atorvastatin (jeweils 40 oder 80 mg/d) die LDL-Werte deutlicher als eine hochdosierte (jeweils 80 mg/d) Monotherapie mit den Statinen (-0,7 vs. -6,7 %) ¹⁴. Die HDL-Plasmaspiegel stiegen unter der hochdosierten Monotherapie mit den Statinen um 4,4 % an; unter den Kombinationen mit Ezetimib nahmen sie dagegen um 2,8 % ab ¹⁴.

Homozygote Familiäre Sitosterinämie

Bei dieser Erkrankung kommt es schon in frühem Lebensalter zur Atherosklerose. Das Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle ist deutlich erhöht. In einer Studie sanken unter Ezetimib 10 mg/d die Sitosterolplasmaspiegel relativ stärker als unter Plazebo. Die absoluten Werte bei Studienende unterschieden sich zwischen beiden Gruppen jedoch nicht signifikant. Eine zweite Studie fand nach 8-wöchiger Therapie in der Ezetimibgruppe ein Absinken der Sitosterolspiegel um 21 % gegenüber einer Zunahme von 4 % in der Plazebogruppe. Diese Differenz war signifikant ¹⁹.

Wirkungsweise

Ezetimib und sein pharmakologisch aktiver Glukuronid-Metabolit hemmen im Dünndarm selektiv das membran-gebundene Transportprotein NPC1L1 am Bürstensaum der Enterozyten und führen so zu einer Abnahme der Cholesterinresorption. Der Cholesteringehalt der in der Dünndarmmukosa gebildeten Chylomikronen und von zellulär gebildeten Lipoproteinen wird vermindert. Dadurch wird die Expression von LDL-Rezeptoren in der Leber

gesteigert und vermehrt LDL-Cholesterin aus der Zirkulation entfernt. Kompensatorisch nimmt aber die hepatische Cholesterinsynthese zu ².

Nach rascher enteraler Resorption wird Ezetimib weitgehend zu seinem pharmakologisch aktiven Glukuronid verstoffwechselt. Die Elimination erfolgt überwiegend biliär, wobei ein ausgeprägter enterohepatischer Kreislauf besteht.

Kontraindikationen

Schwangerschaft und Stillzeit, eine aktive Lebererkrankung oder persistierende Transaminasenerhöhung sind Kontraindikationen für Ezetimib. Bei der Fixkombination mit Simvastatin sind auch die spezifischen Kontraindikationen für das Statin zu beachten, speziell die gleichzeitige Gabe

von potenten Inhibitoren des Cytochrom P 450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4), wie z.B. Makrolid-Antibiotika ¹. Für Kinder unter 10 Jahren sind die Daten unzureichend, bei Kindern und Jugendlichen über 10 Jahre gibt es nur begrenzt klinische Erfahrungen.

Nebenwirkungen / Sicherheitsprofil

Gastrointestinale Störwirkungen wie abdomineller Schmerz und Diarrhoe sowie Kopfschmerzen sind unter Ezetimib häufig. Mehrere Einzelfallmeldungen über Angioödem, Überempfindlichkeitsreaktionen, Pankreatitiden, Hepatitiden und Thrombopenien wurden nach Markteinführung bekannt ^{1,16}. Unter der Fixkombination Ezetimib/Simvastatin können zudem alle von Simvastatin bekannten Nebenwirkungen auftreten ¹. Ein Anstieg von Transaminasen oder der Kreatinkinase im Serum mit Myalgien bis hin zu Rhabdomyolysen scheinen auch durch Ezetimib alleine hervorgerufen werden zu können ^{1,15,16,20}. Ob die Kombination mit Statinen das diesbezügliche Risiko erhöht, war bei widersprüchlicher Datenlage lange unklar ^{9,10,13,17,18,22-25}. Die Autoren einer neuen Metaanalyse, die auf die muskulären

Nebenwirkungen fokussiert, sehen bei der Kombinationstherapie von Simvastatin und Ezetimib gegenüber der Monotherapie mit dem Statin kein erhöhtes Risiko ²⁶. Keine Studie wurde für die Erfassung von Nebenwirkungen konzipiert. In den Einzelfallberichten war zum Teil eine vorausgegangene oder anschließend fortgeführte Monotherapie mit einem Statin unproblematisch ^{15,16,20}.

Ezetimib wurde in kontrollierten Studien bisher maximal über 24 Monate untersucht. Auch die Erfahrungen aus der Nachzulassungs-Überwachung sind noch begrenzt. Die Sicherheit einer angesichts der Indikationen regelmäßig notwendigen Langzeittherapie kann daher noch nicht abschließend beurteilt werden ^{4,6,9,10,12,13,15-18,20,22-29}.

Wechselwirkungen

Colestyramin hemmt die Ezetimibresorption und sollte nicht zeitgleich angewendet werden. Die Verminderung der Ezetimibresorption bei Anwendung von Antazida scheint dagegen klinisch nicht relevant zu sein, eine gemeinsame

Verabreichung sollte jedoch vorsichtshalber unterbleiben. Im Tierversuch erhöht Ezetimib wie die Fibrate die Cholesterinkonzentration in der Gallenflüssigkeit. Unter diesem Aspekt erscheinen derartige Kombinationen vor-

erst bedenklich. In vitro inhibiert Ezetimib schwach die Aktivitäten von CYP2C8 und moderat die von CYP3A4. Klinisch scheint dies nicht von Bedeutung zu sein.

Die Komedikation mit Cyclosporin A erhöht die Bioverfügbarkeit von Ezetimib um das Dreieinhalbfache. Weiter kann es zu einer Erhöhung der INR-Werte mit potenziell vermehrter Blutungsneigung unter Komedikation

mit Warfarin kommen. Ansonsten sind bisher keine relevanten Interaktionen mit Wirkstoffen, die über das Cytochrom P 450-Enzymsystem verstoffwechselt werden, bekannt^{1,3}.

Bei der Fixkombination Ezetimib/Simvastatin ist das Interaktionspotential von Simvastatin zu beachten, insbesondere bei Kombination mit Fibraten, Makroliden, Azol-Antimykotika und Cyclosporin A¹.

Literatur

1. MSD Essex Pharma. Ezetrol® + Inegy®. *Fachinformation* 2007.
2. Meyer Zu SH, Kroemer HK. [Ezetimib]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(39):2038-2040.
3. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(5):467-494.
4. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R *et al*. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90(10):1092-1097.
5. Ezzet F, Wexler D, Statkevich P, Kosoglou T, Patrick J, Lipka L *et al*. The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(9):943-949.
6. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ *et al*. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24(8):729-741.
7. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S *et al*. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106(15):1943-1948.
8. 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. *BMJ* 2003; 326(7404):1423.
9. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R *et al*. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107(19):2409-2415.
10. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP *et al*. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(12):2125-2134.
11. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A *et al*. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91(4):418-424.
12. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A *et al*. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24(8):717-728.
13. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M *et al*. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90(10):1084-1091.
14. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105(21):2469-2475.
15. Fux R, Morike K, Gundel UF, Hartmann R, Gleiter CH. Ezetimibe and statin-associated myopathy. *Ann Intern Med* 2004; 140(8):671-672.
16. Health Canada MFSP. Dear Doctor Letter 1.2.2005. *Ärzteanschriften* 2005.
17. Merck SP. Prescribing Information Zetia® (U.S.A.). *Fachinformation* 2008;1-15.
18. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(5):620-629.
19. Salen G, von BK, Lutjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB *et al*. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation* 2004; 109(8):966-971.
20. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Myopathien bzw. Leberreaktionen unter Ezetimib (Ezetrol®). *Deutsch Ärztebl* 2004; 101(14):A959.
21. Feldman T, Koren M, Insull W, Jr., McKenney J, Schrott H, Lewin A *et al*. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004; 93(12):1481-1486.
22. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93(12):1487-1494.
23. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005; 149(3):464-473.
24. Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R *et al*. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Int J Clin Pract* 2004; 58(7):653-658.
25. Masana L, Mata P, Gagne C, Sirah W, Cho M, Johnson-Levonas AO *et al*. Long-term safety and tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. *Clin Ther* 2005; 27(2):174-184.
26. Davidson MH, Maccubbin D, Stepanavage M, Strony J, Musliner T. Striated muscle safety of ezetimibe/simvastatin (Vytorin). *Am J Cardiol* 2006; 97(2):223-228.
27. Ose L, Shah A, Davies MJ, Rotonda J, Maccubbin D, Tribble D *et al*. Consistency of lipid-altering effects of ezetimibe/simvastatin across gender, race, age, baseline low density lipoprotein cholesterol levels, and coronary heart disease status: results of a pooled retrospective analysis. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(5):823-835.
28. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(8):2009-2026.
29. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF *et al*. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358(14):1431-1443.
30. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00202878>, 15.05.2008
31. <http://www.medscape.com/viewarticle/572404>, 15.05.2008

Die Bewertungen des Instituts für Pharmakologie Bremen entstehen ausschließlich auf der Basis der veröffentlichten Evidenz. Das Institut unterhält keine Verbindungen mit forschenden pharmazeutischen Unternehmen, Generikaanbietern oder mit Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitswesens, die zu Interessenkonflikten führen könnten.

Evaluationsstand: Mai 2008