IMPROVE-IT-Studie bestätigt die lange erwarteten Resultate

Ezetimibe als Zusatz zur Statintherapie nach akutem Koronarsyndrom

LDL-Theorie bestätigt mit Non-Statintherapie. Kardiovaskuläre Risikoreduktion sogar unterhalb der geltenden LDL-Cholesterin Zielwerte für sehr hohes Risiko. Noch tiefer ist noch besser: dies das Resultat von IMPROVE-IT, der grössten und längsten Outcome Studie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Senkung von LDL-Cholesterin mit Hilfe eines Statins (Cholesterinsynthese-Hemmung) und Ezetimibe (Hemmung der Cholesterinabsorption).

Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

Prof. Dr. med.
Arnold von Eckardstein
Zürich

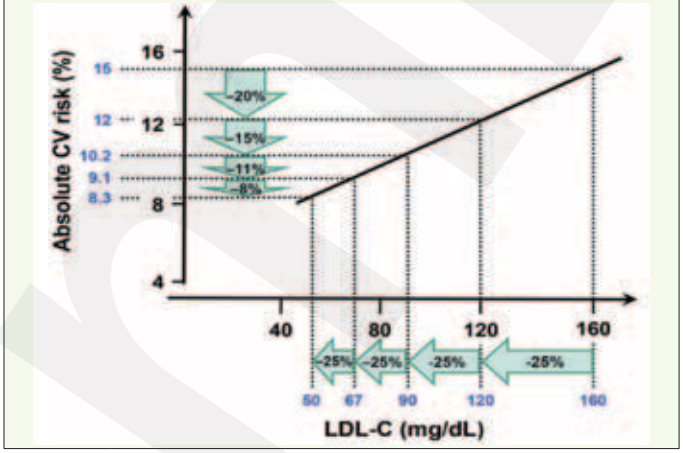
Der Einsatz von Statinen hat in zahlreichen Studien eine Senkung des Risikos für Herz-Kreislauferkrankungen bei Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Krankheit gezeigt.

Die intensive Statin-Therapie hat im Vergleich zu moderater Dosierung eine zusätzliche LDL-Cholesterinsenkung gezeigt, die mit einer weiteren Reduktion nicht-tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse einherging (1–4). Allerdings bewirkt die Verdoppelung der Statindosierung lediglich eine zusätzliche LDL-Senkung von 6% (5). Die Outcome-Studien mit Statinen haben gezeigt, dass selbst bei hochdosierter Statintherapie ein beträchtliches Restrisiko bleibt. Dies und die Sicherheitsbedenken bei hoher Statindosierung bildeten den Hintergrund zu IMPROVE-IT, einer Untersuchung zum Nutzen einer zusätzlichen Lipid-modifizierenden Therapie zur Statintherapie (6).

IMPROVE-IT – grösste und längste Studie zur Senkung des LDL-Cholesterins

Mit IMPROVE-IT wurde untersucht, ob bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko aber niedrigen LDL-Cholesterin-Spiegeln, die weitere Senkung des LDL-Cholesterins unter 1.8 mmol/l mit einem Nicht-Statin einen zusätzlichen klinischen Nutzen ergeben würde.

ABB. 1 **Verhältnis der absoluten Risikoreduktion pro 25% Senkung des LDL-C zur Höhe des Ausgangs-LDL-C (7)**



IMPROVE-IT schloss insgesamt 18 144 Patienten im Alter von 50 Jahren oder älter, die in den letzten 10 Tagen ein akutes Koronarereignis erlitten, ein. Ihr LDL- Cholesterin musste unter Statinbehandlung zwischen 1.3–2.6 mmol/l, bzw. ohne Therapie zwischen 1.3 bis 3.2 mmol/l liegen. Mehr als 5000 der Patienten hatten einen ST-Hebungsinfarkt (STEMI). Die restlichen 13 000 wiesen einen non-STEMI oder eine instabile Angina auf. Die Patienten hatten zusätzlich mindestens ein Leiden, welches sie zu Hochrisikopatienten für ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis machte. Dies umfasste früheren Myokardinfarkt, Diabetes, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung, koronare Herzkrankheit in mehreren Arterien oder Bypass-Operation in der Vergangenheit.

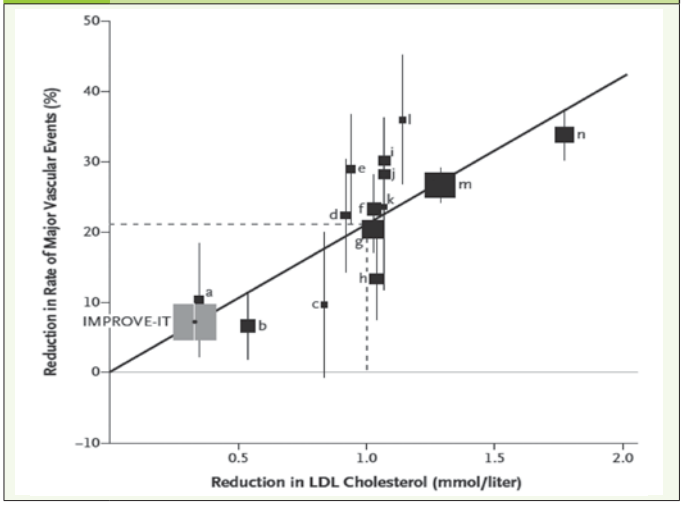
Die Patienten erhielten randomisiert täglich 40 mg Simvastatin oder 10/40 mg Ezetimibe/Simvastatin und wurden während im Median 6 Jahre nachverfolgt. Der primäre Endpunkt war kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Spitalaufenthalt wegen instabiler Angina, koronare Revaskularisierung (≥ Tage nach Randomisierung) oder Schlaganfall.

Die Studienteilnehmer beider Gruppen hatten zu Beginn der Studie einen durchschnittlichen LDL-Cholesterinwert von 2.5 mmol/l. Dieser konnte durch die Kombinationstherapie auf 1.4 mmol/l bzw auf 1.8 mmol/l durch die Simvastatin-Monotherapie gesenkt werden. Diese Differenz entspricht einer zusätzlichen Senkung von 24%.

Patienten, die Simvastatin plus Ezitimibe erhielten, zeigten im Vergleich zu denjenigen, die zusätzlich zu Simvastatin nur Placebo einnahmen, ein um 6,4 Prozent niedrigeres kombiniertes Risiko für einen späteren Myokardinfarkt (MI), Schlaganfall, kardiovaskulären Tod, erneute Hospitalisierung, instabile Angina pectoris oder koronare Revaskularisierung.

Die Risiken für Myokardinfarkt und Schlaganfall wurden um 13 bzw. 20 Prozent reduziert. Todesfälle aufgrund von Herzkreis-

ABB. 2 **Plot der IMPROVE-IT Daten und von Statinstudien zur LDL-Cholesterinsenkung versus klinischen Nutzen**



TAB. 1 **Sicherheit von Ezetimibe in der ITT Population**

	Simvastatin N=9077 %	Ezetimibe/Simvastatin N=9067 %	P
ALT und/oder AST Erhöhung ≥ 3x ULN	2.3	2.5	0.43
Cholezystektomie	1.5	1.5	0.96
Gallenblase bezogene	3.5	3.1	0.10
Rhabdomyolyse	0.2	0.1	0.37
Myopathie	0.1	0.2	0.32
Rhabdo, Myopathie, Myalgie m. CK Erhöhung	0.6	0.6	0.64
Krebs (7-Jahres KM %)	10.2	10.2	0.57

lauferkrankungen waren statistisch in beiden Gruppen gleich. Bei ungefähr zwei von 100 während sieben Jahren behandelten Patienten, wurde ein Myokardinfarkt oder ein Schlaganfall vermieden.

Kontext zur Patientenpopulation im klinischen Alltag, wo höhere LDL-C Ausgangswerte die Regel sind: Abb. 1 zeigt das Verhältnis der absoluten Risikoreduktion pro 25% Senkung des LDL-C zur Höhe des Ausgangs-LDL-C und führt vor Augen, dass eine Reduktion des LDL-Cholesterins bei höheren Ausgangswerten zu einer deutlich grösseren absoluten Reduktion des kardiovaskulären Risikos führt.

Bestätigung der Strategie „The lower the better“

Die Resultate der IMPROVE-IT Studie bestätigen erneut die Strategie „lower is better“ bis hin zu sehr tiefen LDL-Cholesterinwerten und bestätigen auch den bestehenden LDL-Cholesterin Zielwert < 1.8 mmol/l der Guidelines für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko. Die zweite Hypothese der Studie betraf „reduziert die LDL-Cholesterinsenkung durch das Nicht-Statin Ezetimibe kardiale Ereignisse?“ Auch dies kann bejaht werden: die LDL-Cholesterinsenkung mit Ezetimibe reduziert kardiovaskuläre Ereignisse. In dieser Hinsicht ist auch bedeutsam, dass die kardiovaskuläre Ereignisrate genau um den Anteil gesenkt wurde, der durch die Extrapolation der LDL-Cholesterin-Senkung unter Statintherapie von der CTT-Analyse (7) vorhergesagt wurde (Abb. 2). Dies hat praktische Bedeutung für die Kombination von Ezetimibe mit intensiv wirksamen Statinen, z.B. Atorvastatin. Auch wenn nicht direkt in kontrollierten Studien untersucht, so muss man erwarten, dass solche Kombinationen durch die stärkere LDL-Cholesterin-Senkung noch bessere Resultate in Bezug auf die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse zeitigen und dass die Risikoreduktion mit höheren LDL-C Ausgangswerten proportional zunimmt (8) Literatur: Custodis Laufs DMW 2015). Das Ergebnis der IMPROVE-IT Studie verstärkt zudem die Hoffnung, dass die viel stärker das LDL-Cholesterin senkenden PCSK9-Inhibitoren ebenfalls die Rate von Herzinfarkt und Schlaganfall senken. Tatsächlich deuten die Einjahresdaten der OSLER-Studie (9) und die 18-Monatsdaten der Odyssey Long Term-Studie (10) wie auch eine Meta-Analyse der Phase 2 und Phase 3 Studien zu Evolocumab und Alirocumab (11) daraufhin, dass auch diese Interventionen die kardiovaskulären Erkrankungsraten senken. Diese Studien wurden allerdings nicht mit kardiovaskulärem Outcome als Endpunkt konzipiert. Die entsprechende Evidenz aus randomisierten prospektiven Endpunktstudien fehlt also zur Zeit noch.

Sicherheit und Verträglichkeit von Ezetimibe bestätigt

Das Sicherheitsprofil und die Verträglichkeit von Ezetimibe konnte in der IMPROVE-IT Studie an einer sehr grossen Anzahl Patienten bestätigt werden (Tab. 1). Keine signifikanten Unterschiede bezüglich Krebs oder Muskel – oder Gallenblasenbezogenen Ereignissen. Diese Resultate sind sehr wichtig für die klinische Alltagspraxis und für alle jene Patienten, die mit einer Statin-Monotherpie eine ungenügende LDL-Cholesterinsenkung erreichen oder unter Nebenwirkungen mit höheren Statindosierungen leiden. Diese Patienten können alle von der Therapie mit Ezetimibe profitieren.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Hintergasse 65, 8253 Diessenhofen
riesen@medinfo-verlag.ch

Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein
Institut für Klinische Chemie
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
arnold.vorneckardstein@usz.ch

Take-Home Message

- IMPROVE-IT bestätigt die Lipidhypothese, dass je tiefer das LDL-Cholesterin, desto geringer das kardiovaskuläre Risiko ist mit der grössten und längsten je durchgeführten Lipidstudie
- IMPROVE-IT zeigt, dass auch das Nicht-Statin Ezetimibe das kardiovaskuläre Risiko senkt und dass diese Senkung derjenigen mit Statinen entspricht
- IMPROVE-IT zeigt, dass der Cholesterinabsorptionshemmer Ezetimibe sicher und verträglich ist

Literatur:

1. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Mihaylova B et al The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012 ; 380 : 581-90
2. Cannon CP et al Intensive versus moderate lipid lowering with statins after aute coronary syndromes. N Engl J Med 2004 ;350 :1495-1504
3. LaRosa JC et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352:1425-35
4. Nissen SE et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial.J AMA. 2006;295:1556-65
5. Stein E et al EurHeart J Suppl 2001; 3:E11-E1632
6. Cannon CP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015 Jun 18;372(25):2387-97
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81
8. Custodis F, Laufs U. LDL-cholesterol – is there an "LDL hypothesis"?. Dtsch Med Wschr 2015; 140:761-764
9. Sabatine MSet al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER)Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids andcardiovascular events. N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1500-9. doi:10.1056/NEJMoa1500858. Epub 2015 Mar 15. PubMed PMID: 25773607.
10. Robinson JG et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safetyof alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015Apr 16;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031. Epub 2015 Mar 15. PubMedPMID: 25773378.
11. Navarese EP et al. Effects of Proprotein ConvertaseSubtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: ASystematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2015 Apr 28. doi:10.7326/M14-2957. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25915661.

medito