

Ezetimib (Ezetrol®)

Indikation

- Primäre Hypercholesterinämie, in Kombination mit einem Statin oder alleine, begleitend zur Diät, wenn die Therapie mit einem Statin nicht ausreicht oder nicht vertragen wird.
- Homozygote familiäre Hypercholesterinämie, in Kombination mit einem Statin
- Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie) [5]

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Bei der Auswahl eines Lipidsenkers gehört ein nachgewiesener Überlebensvorteil neben Preis und Nebenwirkungsprofil zu den wichtigsten Kriterien. Dieser ist für Ezetimib im Gegensatz zu den gut geprüften Statinen wie Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin bisher nicht belegt. Auch die Langzeitsicherheit des erst kürzlich eingeführten Cholesterinresorptionshemmers lässt sich derzeit nicht hinreichend abschätzen.

Zur Wirksamkeit der neuen Substanz existieren ausschließlich auf Surrogatparametern basierte Studienergebnisse. So bewirkte Ezetimib in der zugelassenen Dosis von 10 mg eine LDL-Reduktion um 18 %. Dagegen reduziert dieselbe Dosis von Simvastatin das LDL-Cholesterin um 27 % mit der Option einer weiteren

Dosis- und Effektsteigerung. Eine Kombination von Ezetimib mit einem Statin reduzierte das LDL-Cholesterin zwar effektiver als das Statin allein in derselben Dosis, jedoch sind eventuelle Sicherheitsvorteile dieser Kombination aufgrund der gepoolt dargestellten Daten nicht erkennbar.

Daher gelten weiterhin die Statine als Goldstandard in der Therapie der Hypercholesterinämie. Der Einsatz von Ezetimib ist im Einzelfall gerechtfertigt, wenn eine bewiesene Statinunverträglichkeit vorliegt bzw. andere Therapiemaßnahmen nicht zum Erfolg führen.

Voraussetzung für den wirtschaftlichen Einsatz von Lipidsenkern bleibt die Einhaltung einer adäquaten Diät und anderer nicht-medikamentöser Maßnahmen.

Kosten

Die folgende Kostendarstellung bezieht sich auf die Verordnung von N3-Packungen. Die Auswahl und Dosierung

der erwähnten Statine beruhen auf den wichtigsten Ergebnissen der 4S-, LIPID-, WOSCOP- und ASCOT-Studien.

Wirkstoff	Präparat	Lebensverlängernde Wirksamkeit	Jahreskosten (€)
Ezetimib	Ezetrol® 10 mg Tbl.	nicht belegt	589
Simvastatin	Generika 20 mg Filmtbl.	Reduktion der Gesamtmortalität**	ab 163
	Generika 40 mg Filmtbl.		ab 248
Pravastatin	Generika 40 mg Tbl.	Reduktion von KHK-Mortalität und nicht tödlichen Myokardinfarkten***	ab 347
Atorvastatin	Sortis® 10 mg Filmtbl.	Reduktion von KHK-Mortalität und nicht tödlichen Myokardinfarkten*	375 (Festbetrag 246)

Preise: Lauertaxe Stand Juli 2005

*Primärprävention

**Sekundärprävention

***Primär- und Sekundärprävention

Wirkungsweise

Oral verabreichtes Ezetimib wird unabhängig von der Mahlzeit rasch resorbiert und nahezu vollständig zu einem wirksamen Glukuronid metabolisiert. Ezetimib lagert sich am Bürstensaum der Dünndarmschleimhaut an und hemmt die Cholesterinresorption. Die Aufnahme von Triglyceriden, Progesteron sowie fettlöslichen Vitaminen

wird nicht beeinflusst. Ezetimib und sein Metabolit unterliegen der enterohepatischen Zirkulation. Dies führt zu einer langen Halbwertszeit von ca. 22 Stunden, welche eine Einmalgabe am Tag erlaubt. Die Elimination des Wirkstoffs erfolgt vorwiegend biliär. Klinisch relevante metabolische Interaktionen sind nicht beschrieben [5].

Wirksamkeit

Die bisher publizierten Kurzzeitstudien basieren auf der Änderung von Surrogatparametern. Bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie reduzierte Ezetimib das LDL-Cholesterin dosisabhängig [3, 4]. Mit 10 mg wurde eine maximale Reduktion von ca. 18 % erreicht. Da der Effekt dieser Monotherapie als mäßig anzusehen ist, wurde Ezetimib mit verschiedenen Statinen (Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin und Atorvastatin) kombiniert. Ergänzte man eine niedrig- bis mitteldosierte Statinmonotherapie mit Ezetimib, wurde das LDL-Cholesterin um weitere 12 bis 18 % reduziert [1, 2, 7, 8]. Geringer ausgeprägt war dieser additive Effekt bei der Zugabe von

Ezetimib zu 80 mg Atorvastatin und Simvastatin (7-13 %). Vergleichsweise reduzierten ein niedrigdosierte Statin (10 mg) und Ezetimib das LDL-Cholesterin ähnlich oder nur marginal stärker als das hochdosierte Statin (40/80 mg) allein. Bei einem speziellen Kollektiv von Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Prävalenz 1:1000000) war die Kombination mit Ezetimib effektiver als eine hochdosierte Statinmonotherapie in derselben Dosis [6]. Langzeitstudien zur potentiellen Reduktion von kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sind bisher nicht verfügbar.

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

In den Studien über 12 Wochen war die Häufigkeit der unter Ezetimib beobachteten Nebenwirkungen vergleichbar mit Placebo. In der Monotherapie traten am häufigsten Kopfschmerzen (9,0 %) und gastrointestinale Beschwerden wie Durchfall (3,7 %) und Bauchschmerzen (3,0 %) auf. In den Kombinationen mit verschiedenen Statinen wurden vermehrt Myalgien, jedoch keine Rhabdomyolysen beobachtet. Die Inzidenz der relevanten Erhöhungen der Kreatinkinase (>10-fach) war unter der Kombination ähnlich wie unter Statinen allein. Öfters dagegen (1,2 % vs. 0,4 %) wurde ein asymptomatischer und reversibler Transaminasenanstieg (>3-fach) beschrieben. Die Leberfunktion sollte daher überwacht werden. Eine aktive Lebererkrankung sowie mäßige oder schwere Leber-

insuffizienz sind Kontraindikationen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Colestyramin reduziert den Plasmaspiegel von Ezetimib etwa um die Hälfte. Ezetimib soll daher nicht gleichzeitig mit Ionenaustauschern eingenommen werden. Eine 12-fache Erhöhung des Plasmaspiegels von Ezetimib wurde nach gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin bei einem nierentransplantierten Patienten mit sehr stark eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate beobachtet. Kombinationen mit Fibraten wurden beim Menschen nicht untersucht. Zur Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 10 Jahren liegen keine klinischen Daten vor [5].

Literatur

1. Ballantyne CM et al.: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-15
2. Davidson MH et al.: Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125-34
3. Dujovne CA et al.: Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092-7
4. Ezzet F et al.: The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 943-9
5. Fachinformation Ezetrol® 10 mg, Stand März 2003
6. Gagne C et al.: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469-75
7. Kerzner B et al.: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 418-24
8. Melani L 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: 717-28