

Als im Juli die Ergebnisse der SEAS-(Simvastatin- und Ezetimib-in-Aortic-Stenosis-)Studie bekannt gegeben wurden, spielte das eigentliche Resultat beinahe nur eine Nebenrolle: Eine intensive cholesterinsenkende Therapie mit einer Kombination aus Simvastatin und Ezetimib vermag das Fortschreiten einer Aortenstenose nicht aufzuhalten. Es war vielmehr ein Nebenbefund, der aufhorchen liess: Während der vierjährigen Studie waren deutlich mehr Patienten als unter Placebo an Krebs erkrankt. Wie jetzt im «New England Journal of Medicine» (NEJM) online nachzulesen, wurde bei 105 Patienten (11,1%) gegenüber 70 Patienten (7,5%) der Vergleichsgruppe ein Tumor entdeckt.



nicht signifikant; unter Einbezug der SEAS-Daten wurde das Signifikanzniveau jedoch erreicht: Bei Behandlung mit Ezetimib starben 134 Patienten gegenüber 92 Patienten an Krebs. Warum aber, so wendet Peto ein, sollte die Zahl der Krebstodesfälle

Schlimmer Verdacht

Ist Ezetimib also kanzerogen? Vorklinische Untersuchungen hatten keinen Hinweis darauf ergeben. Doch jeder Anfangsverdacht wiegt schwer. Eilends hat deshalb eine Gruppe um Richard Peto von der Universität Oxford eine Metaanalyse durchgeführt, um Klarheit zu schaffen. Dazu entblindete sie aus zwei laufenden Ezetimibstudien – IMPROVE-IT und SHARP – eigens die Daten für den Endpunkt Krebs. Einen Hinweis, dass bestimmte Krebserkrankungen unter Ezetimib häufiger auftreten, fanden sie allerdings nicht. Peto hält das erhöhte Krebsrisiko in der SEAS-Studie folglich für einen Zufallsbefund. Doch letzte Zweifel an der Unbedenklichkeit konnten damit wohl noch nicht ausgeräumt werden. So ist zu bedenken, dass die ausgewerteten Zeiträume in SHARP und IMPROVE-IT mit 2,7 respektive einem Jahr wesentlich kürzer ausfallen als die der SEAS. Es lassen sich also hauptsächlich Rückschlüsse über Kurzeffekte ziehen. Zudem bietet auch die Metaanalyse noch Raum für Diskussionen. In ihr zeigte sich nämlich eine erhöhte Rate von Krebstodesfällen (97 vs. 72 in der Kontrollgruppe). Das war zwar rein statistisch

steigen, die Krebsinzidenz jedoch nicht? Dafür gibt es in der Tat keine plausible Erklärung.

Die NEJM-Editorialisten weigern sich gleichwohl angesichts der unklaren Befunde, bereits eine abschliessende Entwarnung zu geben. Patienten, Ärzte und Hersteller werden also voraussichtlich bis auf die endgültigen Analysen der SHARP- und IMPROVE-IT-Studie warten müssen. Das wird angeblich nicht vor 2012 sein. Dann erst wird man auch wissen, ob Ezetimib überhaupt die erhoffte klinische Wirkung erzielt. In der ENHANCE-Studie gelang es jedenfalls nicht, mit der Kombination von Ezetimib plus Simvastatin die Atherosklerose der A. carotis günstig zu beeinflussen, obwohl das LDL-Cholesterin deutlich abgesenkt werden konnte (siehe ARS MEDICI 10/08). Im Gegenteil: Die Intima-Media-Dicke nahm sogar tendenziell zu. Weder die Kardiologenverbände noch die Gesundheitsbehörde FDA raten allerdings von Ezetimib ab.

Uwe Beise