

Schlaganfallprophylaxe nach akutem Koronarsyndrom

Fixkombi wirksamer als Statinmonotherapie

Nach einem akuten Koronarsyndrom senkt die Kombination Ezetimib/Simvastatin signifikant die Inzidenz ischämischer Schlaganfälle im Vergleich zur Statinmonotherapie. Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten haben, profitieren von der Kombination beider Lipidsenker in besonderem Masse.

Circulation

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) besteht ein erhöhtes Risiko für weitere atherosklerotische Ereignisse. Dazu gehören nicht nur koronare Ereignisse, sondern auch ischämische Schlaganfälle. Eine Lipidsenkung mit Statinen vermindert dieses Risiko, und durch die Zugabe eines weiteren Lipidsenkens können noch bessere klinische Ergebnisse erzielt werden. So führte die Kombination von Ezetimib (Ezetrol® und Generika) und Simvastatin (Zocor® und Generika) zu einer signifikanten Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zur Statinmonotherapie in der Studie IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial).

In einer ergänzenden Datenauswertung der Studie IMPROVE-IT untersuchten Erin Bohula vom Brigham and Women's Hospital in Boston (USA) und ihre Arbeitsgruppe jetzt die Wirksamkeit von Ezetimib/Simvastatin (Inegy®) im Hinblick auf die Prävention von Schlaganfällen. Von besonderem Interesse waren Hochrisikopatienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten.

Weniger Schlaganfälle mit Ezetimib/Simvastatin

Von den 18 144 Studienteilnehmern erlitten 641 (3,5%) in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 6 Jahren mindestens einen Schlaganfall. Dabei handelte es sich meist um ischämische Schlaganfälle (527; 82%). Ein bereits erlittener Schlaganfall erwies sich als bedeutsamster unabhängiger Prädiktor für einen erneuten Schlaganfall. Zu den weiteren unabhängigen Schlaganfallprädiktoren gehörten ein Lebensalter ab 75 Jahren, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und vorherige Herzinfarkte sowie Diabetes mellitus und Nierenfunktionsstörungen.

Bei der Betrachtung aller Ereignisse – des ersten und aller weiteren Schlaganfälle – zeigte sich, dass Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Plazebo/Simvastatin die Rate der Schlaganfälle jeglicher Ätiologie signifikant um 17 Prozent (HR: 0,83; 95%-KI: 0,70–0,98; $p=0,029$) und die Rate ischämischer Schlaganfälle signifikant um 24 Prozent (HR: 0,76; 95%-KI: 0,63–0,91; $p=0,003$) reduzierte.

Die Anzahl hämorrhagischer Schlaganfälle war insgesamt sehr gering. Im Verlauf der Beobachtungszeit kam es unter Ezetimib/Simvastatin nicht zu signifikant mehr hämorrhagischen Schlaganfällen als unter Plazebo/Simvastatin ($n=61$ vs. $n=48$; relatives Risiko [RR]: 1,35; 95%-KI: 0,88–2,08; $p=0,17$).

Patienten nach Schlaganfall profitieren besonders

Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall wiesen im Vergleich zu Patienten ohne vorherigen Schlaganfall ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für einen erneuten Schlaganfall auf. Bei ihnen bewirkte die Zugabe von Ezetimib im Vergleich zur Simvastatinmonotherapie eine grosse absolute Risikoreduktion (ARR) für Schlaganfälle jeglicher Ätiologie um 8,6 Prozent (10,2% vs. 18,8%; NNT [number needed to treat]: 12; HR: 0,60; 95%-KI: 0,38–0,95; $p=0,030$). Auch im Hinblick auf ischämische Schlaganfälle wurde unter Ezetimib/Simvastatin eine grosse ARR um 7,6 Prozent im Vergleich zu Plazebo/Simvastatin beobachtet (8,7% vs. 16,3%; NNT: 13; HR: 0,52; 95%-KI: 0,31–0,86; $p=0,011$).

Vermuteter Wirkmechanismus

Eine derartige Verbesserung der kardiovaskulären Ergebnisse wird jedoch nicht unter allen Lipidsenkern beobachtet.

Somit ist dieser Nutzen vermutlich auf den Mechanismus der LDL-Cholesterin-Senkung über eine Hochregulierung der LDL-Rezeptor-Expression zurückzuführen, der bei bestimmten lipidsenkenden Strategien wie Statinen, Ezetimib, Gallensäurebindern und ilealen Bypassen beobachtet wird.

Diese Hypothese wird durch Ergebnisse der Studie FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) gestützt, in der Statine in Kombination mit dem PCSK9-(Proproteinconvertase Subtilisin-Kexin Typ-9-) Hemmer Evolocumab (Repatha®) eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse inklusive Schlaganfällen bewirkten. PS ▲

Quelle:

Bohula EA et al.: Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017; 136(25): 2440–2450.

Interessenlage: Alle 12 Autoren der referierten Studie haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.