

# IMPROVE-IT: LDL-Cholesterin-Senkung bleibt wichtig

**In der Studie IMPROVE-IT hat sich die Kombination aus Simvastatin und Ezetimib bei Hochrisikopatienten als effektiver erwiesen als eine alleinige Statingabe. Die Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse setzte sich im niedrigen LDL-Cholesterin-Bereich unterhalb von 1,8 mmol/l fort.**

Eine effektive Cholesterinsenkung reduziert die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität; dabei können sich Statine und Ezetimib sinnvoll ergänzen: Statine hemmen das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese, als Gegenregulation aber wird die intestinale Cholesterinabsorption gesteigert. Diese wiederum wird durch Ezetimib selektiv gehemmt, indem es den Transporter NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like protein 1) inaktiviert. Die besondere Effektivität dieser Kombination zeigte sich in der bisher grössten und längsten Lipidsenkerstudie IMPROVE-IT<sup>(1)</sup>.

An der doppelblinden und randomisierten IMPROVE-IT-Studie nahmen 18 144 Patienten teil, welche innerhalb der vorhergegangenen zehn Tage aufgrund eines akuten Koronarereignisses (ST-Hebungs-Infarkt, Nicht-ST-Hebungs-Infarkt oder instabile Angina pectoris) in ein Spital eingewiesen worden waren. Die Teilnehmer gehörten aufgrund zusätzlicher Risikofaktoren zu einer absoluten Hochrisikopopulation. Die LDL-Ausgangswerte lagen bei 1,3 bis 2,6 mmol/l, falls die Patienten Lipidsenker erhielten, andernfalls bei 1,3 bis 2,6 mmol/l. Untersucht wurde, ob eine Zusatztherapie mit 10 mg Ezetimib in Kombination mit 40 mg Simvastatin (Inegy<sup>®</sup>) im Vergleich zu 40 mg Simvastatin plus Plazebo von klinischem Nutzen ist. Primärer Endpunkt war eine Kombination der Ereignisse kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, erneute Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, koronare Revaskularisierung ( $\geq 30$  Tage nach Randomisierung) und Schlaganfall. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer lag bei 6 Jahren.

## Signifikante Reduktion klinischer Ereignisse

Im Lauf von 7 Jahren wurde die Inzidenzrate für diese klinischen Ereignisse durch Ezetimib signifikant um 6,4 Prozent im Vergleich zu Plazebo gesenkt (32,7 vs. 34,7%;  $p = 0,016$ ). Auch bei drei kombinierten sekundären Studienendpunkten fiel der Unterschied zugunsten der Ezetimibtherapie jeweils signifikant aus. Dies galt unter anderem für die Reduktion von Koronarereignissen, deren Rate 17,5 Prozent (Ezetimib) und 18,9 Prozent (Plazebo) betrug ( $p = 0,02$ ).

Die Wirkung auf nicht tödliche Herzinfarkte und Schlaganfälle erwies sich als entscheidend für den klinischen Zusatznutzen. Sowohl die Inzidenz von Herzinfarkten (13,1 vs. 14,8%;  $p = 0,002$ ) als auch die von ischämischen Schlaganfällen (3,4 vs. 4,1%;  $p = 0,008$ ) wurde jeweils signifikant gesenkt. Bei einem in vielen kardiovaskulären Studien genutzten kombinierten Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall) ergab sich eine statistisch signifikante absolute Reduktion von 1,8 Prozent durch Ezetimib (20,4 vs. 22,2%; HR: 0,9;  $p = 0,003$ ). Hinsichtlich der Mortalität jed-

weder Ursache oder der kardiovaskulären Mortalität zeigte sich erwartungsgemäss wie auch in anderen Studien zum Vergleich einer intensivierten gegenüber einer standarddosierten Statintherapie kein statistisch signifikanter Unterschied.

## Vorteile nicht zulasten der Sicherheit

Die gezeigten klinischen Vorteile wurden nicht durch Nachteile bezüglich der Sicherheit getrübt. Bei keinem der berücksichtigten Sicherheitsaspekte (etwa Leberenzymerrhöhung, Myopathien, Probleme mit der Gallenblase) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Plazebo. Auch die Analyse aller im Studienverlauf aufgetretenen Krebserkrankungen ergab keinen Anhalt für negative Wirkungen der Ezetimibtherapie. Wie Jarcho et al. feststellen, ist IMPROVE-IT die erste klinische Untersuchung, die zeigt, dass ein Nicht-Statine kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduziert (2). Diese Resultate sind zum einen für jene Patienten eine grosse Hoffnung, die an durch Statine verursachten Nebenwirkungen leiden, und zum anderen auch für jene, die mit Statinen keine ausreichende LDL-Reduktion erreichen. Die Effektivität von Ezetimib wurde in IMPROVE-IT unter Bedingungen geprüft, welche in der alltäglichen Praxis kaum jemanden veranlassen hätten, es einzusetzen. So lag der LDL-Ausgangswert der Teilnehmer bei durchschnittlich 2,4 mmol/l. Eine Differenz um 0,4 mmol/l im niedrigen LDL-Bereich war offenbar Grundlage für die Effektivität von Ezetimib: So wurde in der Kontrollgruppe das LDL-Cholesterin mit Simvastatin allein im Studienverlauf auf 1,8 mmol/l gesenkt. Die Therapie mit Statine und Ezetimib führte zu einer noch stärkeren LDL-Senkung auf durchschnittlich 1,4 mmol/l.

Diesem Ergebnis kommt derzeit eine hohe Bedeutung zu. Denn im vergangenen Jahr veröffentlichten das American College of Cardiology (ACC) und die American Heart Association (AHA) in den USA neue Cholesterinleitlinien, in denen erstmals auf die Formulierung konkreter Zielwerte verzichtet worden war. Es stellt sich die Frage, ob diese Zielwerte wieder aufgenommen und für Hochrisikopatienten besonders niedrig festgesetzt werden sollten.

**Claudia Borchard-Tuch**

\*Improved Reduction of Outcomes Vytorin Efficacy International Trial.

## Quellen:

1. Cannon CP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397.
2. Jarcho JA et al.: Proof that lower is better – LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med* 2015; 372 (25): 2448–2450.

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von MSD unterstützt.