

Ezetimib senkt das Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle

Additiv zu einer bestehenden Statintherapie gegeben, wirkt Ezetimib bei Patienten mit KHK und akutem Koronarsyndrom vorbeugend.

Bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder akutem Koronarsyndrom (ACS) in der Vorgeschichte ist es von höherem Nutzen, mit einem Statin in Kombination mit Ezetimib behandelt zu werden, als mit einem Statin allein. Dafür, dass die Kombinationstherapie Statin plus Ezetimib auch der Kombination eines Statins mit dem Lipidsenker Alirocumab überlegen ist, gibt es hingegen keinen Anhaltspunkt. Für andere lipidsenkende Kombinationspartner lagen keine Studien vor.

Zu diesen Ergebnissen kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in einer aktuellen Nutzenbewertung, die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im November 2018 in Auftrag gegeben hatte.

Weltweit die häufigste Todesursache

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind Erkrankungen, die vom Gefäßsystem und/oder vom Herz ausgehen. Dazu zählen Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), akutes Koronarsyndrom (ACS), Herzinfarkt und Schlaganfall. Weltweit stellten kardiovaskuläre Erkrankungen 2016 mit 31 Prozent die häufigste Todesursache dar. Von diesen Todesursachen sind 85 Prozent auf einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zurückzuführen.

Einer der größten modifizierbaren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen ist ein hoher LDL-Cholesterin-Spiegel (LDL = Low-density Lipoprotein). Die Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) ist deshalb ein wichtiges Ziel bei der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen. Bei Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte wird die Gabe von cholesterinsenkenden Wirkstoffen empfohlen. Statine sind hier die derzeit am häufigsten verschriebene Medikamentengruppe.

Zur zusätzlichen Senkung des LDL-Cholesterins kann seit einiger Zeit auch eine Kombination aus einem Statin und Ezetimib eingesetzt werden. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hatte diese Indikationserweiterung für Ezetimib bei Patientinnen und Patienten mit KHK und ACS in der Vorgeschichte 2016 genehmigt.

Je eine relevante große Studie je Fragestellung

In Auftrag des G-BA untersuchten die IQWiG-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler den Nutzen einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte

- im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein (Fragestellung 1) und
- im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff (Fragestellung 2).

Die Bewertung der Fragestellung 1 erfolgte letztlich nur auf Basis der Studie IMPROVE-IT. Die übrigen identifizierten Studien enthielten keine relevanten Mehrinformationen. An der IMPROVE-IT-Studie nahmen 18.144 Patientinnen und Patienten teil, die innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung ein ACS erlitten hatten. Die Studie war darauf angelegt, den Effekt von Ezetimib auf klinische Endpunkte (primärer Endpunkt war ein kombinierter Endpunkt aus tödlichen und nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen) und nicht auf Surrogatendpunkte (wie z. B. die Reduktion des LDL-C-Werts) zu untersuchen. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei sechs Jahren.

Für die Fragestellung 2 haben die IQWiG-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler als einzig relevante die Studie COMBO II identifiziert. An dieser randomisierten kontrollierten Studie beteiligten sich 720 Patientinnen und Patienten mit einem hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko, deren LDL-C-Werte mit einer bestehenden Statintherapie nicht ausreichend kontrolliert waren. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der LDL-C-Konzentration nach 24 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn. Der „andere den Lipidstoffwechsel beeinflussende Wirkstoff“ war hier Alirocumab.

Weniger Herzinfarkte und weniger Schlaganfälle als bei Statin-Monotherapie

Für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte sehen die IQWiG-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler einen Hinweis auf einen höheren Nutzen einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein (Fragestellung 1). Für diese Patientinnen und Patienten reduziert sich durch die zusätzliche Gabe von Ezetimib das Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. In der Nutzenbewertung wurden schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse als kombinierter Endpunkt aus den patientenrelevanten Komponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall betrachtet.

Für andere patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder anderer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigt sich in der IMPROVE-IT-Studie hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Keine Überlegenheit gegenüber Alirocumab plus Statin

Dafür, dass die Kombinationstherapie Statin plus Ezetimib bei Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte auch der Kombination Statin plus Alirocumab (Fragestellung 2) überlegen ist, hat das Projektteam des IQWiG keinen Anhaltspunkt gefunden.

Für den kombinierten Endpunkt „schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis“ liefert die COMBO-II-Studie keine Daten für die relevante Teilpopulation. Deshalb hat das IQWiG-Team die Einzelkomponenten separat bewertet. Für die Einzelkomponenten „nicht tödlicher Myokardinfarkt“, „tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall“ und „Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris“ zeigt sich dabei jeweils kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei ist die Datenlage wegen der relativ geringen Patientenzahl allerdings ebenso unzureichend wie für den Endpunkt „Gesamtmortalität“.

Zum Ablauf der Berichtserstellung

Der G-BA hatte das IQWiG im Dezember 2018 beauftragt, den Bericht in einem beschleunigten Verfahren als sogenannten Rapid Report zu erarbeiten. Zwischenprodukte wurden daher nicht veröffentlicht und nicht zur Anhörung gestellt. Der vorliegende Rapid Report wurde am 28. Juni 2019 an den Auftraggeber geschickt.

Weitere Informationen

[Rapid Report](#)