

Jahrgang 24

Nummer 17/2002

Ezetimibe (P. Ritzmann) 65

Ezetimibe, der erste Vertreter einer neuen Stoffklasse, senkt die LDL-Cholesterinspiegel, indem es die Aufnahme von Cholesterin aus dem Darm hemmt. Der Einsatz dieses Mittels macht vor allem dann Sinn, wenn mit Statinen keine genügende Lipidsenkung erreicht werden kann. Die Auswirkungen auf klinisch bedeutsame Endpunkte sind bisher nicht bekannt.

Zofenopril (E. Gysling) 67

Ein neuer ACE-Hemmer, dessen Wirkung bei akutem Herzinfarkt in zwei grossen Studien untersucht wurde. Die Substanz hat die typischen Eigenschaften der ACE-Hemmer, weist jedoch nach dem aktuellen Wissensstand kaum spezielle Vorteile auf.

Synopsis

Ezetimibe

P. Ritzmann

Ezetimibe (Ezetrol®) hemmt die Aufnahme von Cholesterin und pflanzlichen Sterinen aus dem Darm und wird zur Behandlung von Hypercholesterinämien und der seltenen homozygoten Sitosterinämie empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Ezetimibe ist der erste Vertreter einer neuen Stoffklasse, den sogenannten 2-Azetidinonen. Ezetimibe hemmt dosisabhängig die Resorption von Cholesterin und pflanzlichen Sterinen im Dünndarm. Das Medikament wirkt direkt im Bereich der Dünndarmschleimhaut, der genaue Wirkungsmechanismus ist bisher aber nicht bekannt. Im Tierexperiment konnte keiner der Rezeptoren, denen bei der Cholesterinresorption Bedeutung zukommt, als Wirkungsort identifiziert werden.¹ Beim Menschen reduziert Ezetimibe in einer Tagesdosis von 10 mg die Resorption von Cholesterin um etwa die Hälfte. Die interindividuelle Variabilität der Cholesterinresorption variiert allerdings stark sowohl unter Placebo (etwa 25% bis 75%) als auch unter Ezetimibe (etwa 3% bis 50%). In ähnlichem Ausmass wird auch die Resorption von pflanzlichen Sterinen (Sitosterin, Campesterin) gehemmt. Hingegen nimmt unter Ezetimibe die Cholesterinsynthese in der Leber durchschnittlich um fast das Doppelte zu.²

Pharmakokinetik

Ezetimibe wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert; im Darm wird die Substanz fast vollständig zu einem Glukuronid konjugiert. Dieses Glukuronid ist aktiver als Ezetimibe

selbst. Etwa 1-2 Stunden nach der Einnahme sind für das Glukuronid, nach 4-12 Stunden für Ezetimibe maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Da keine intravenös applizierbare Form zur Verfügung steht, ist die Bioverfügbarkeit nicht bekannt. Sowohl Ezetimibe wie das Glukuronid werden über die Galle ausgeschieden, so dass ein enterohepatischer Kreislauf mit wiederholten Plasmaspitzen zustandekommt. Die terminale Eliminationshalbwertszeit soll durchschnittlich etwa 22 Stunden betragen, variiert jedoch beträchtlich. Die Ausscheidung erfolgt grösstenteils mit dem Stuhl und nur zu 11% mit dem Urin. Bei Personen über 65 finden sich rund doppelt so hohe Plasmaspiegel wie bei jüngeren Leuten. Eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion führt zu erhöhten Spiegeln, was jedoch praktisch nur bei mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz von Bedeutung sein soll. Ezetimibe scheint die Aktivität der Zytochrome nicht wesentlich zu beeinflussen.¹

Klinische Studien

Die bisherigen Studien, an denen etwa 5000 Personen beteiligt waren, belegen den Einfluss von Ezetimibe auf die Plasmalipide. Dagegen fehlen bisher Studien, die den Nutzen einer Behandlung anhand klinisch relevanter Endpunkte dokumentieren.

Monotherapie

In einer *Dosisfindungsstudie* bei 243 Personen mit einem LDL-Cholesterin von 3,4 bis 6,5 mmol/l und einem Triglyzerid-Spiegel von höchstens 3,4 mmol/l wurde Ezetimibe einmal täglich in einer Dosis von 0,25 mg, 1 mg, 5 mg oder 10 mg mit Placebo verglichen. Alle Teilnehmenden erhielten Instruktionen für eine fett- und cholesterinarme Diät. Nach 2 Wochen hatten die LDL-Cholesterinwerte in allen Ezetimibe-Gruppen signifikant stärker abgenommen als unter Placebo. Die Senkung nahm mit der Höhe der Dosis zu und blieb über die 12 Wochen Beobachtungsdauer etwa konstant.³

In einer ähnlich angelegten placebokontrollierten Studie wurde Ezetimibe in einer Dosis von 5 mg oder 10 mg entweder am Morgen oder am Abend verabreicht. Beide Verabreichungsar-