DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 57, S. 94; Ausgabe 12 / 2023

Erhöhtes Risiko für Diabetes und Katarakt unter Rosuvastatin, aber wahrscheinlich nicht unter anderen Statinen [CME]

Dass eine Behandlung mit Statinen das Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus erhöht, ist seit JUPITER, einer Studie zur kardiovaskulären Primärprävention mit Rosuvastatin, bekannt (um ca. 9%; vgl. [1]). Es gibt auch schon länger den Verdacht, dass Statine die Entwicklung von Katarakten begünstigen [2]. Unklar ist bislang der pathophysiologische Mechanismus und außerdem, ob es sich um einen Klasseneffekt handelt oder um eine spezielle unerwünschte Wirkung von Rosuvastatin. Eine Sekundäranalyse der LODESTAR-Studie erhärtet nun die Hypothese, dass es sich um ein Problem von Rosuvastatin handelt [3].

In der offenen kontrollierten Studie aus Südkorea wurden 4.400 Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit zur Sekundär- bzw. Tertiärprävention nach zwei Strategien behandelt: 1. Therapie mit einem Statin (+ Ezetimib), um einen festgelegten LDL-Cholesterin-Zielwert (50-70 mg/dl) zu erreichen oder 2. mit einer fixen, hohen Dosis eines Statins. Die Randomisierung erfolgte zweifach: einmal zu den beiden Strategien und zum anderen zu Rosuvastatin oder Atorvastatin (Definition Hochdosis: 20 bzw. 40 mg/d).

Im Interventionsarm (Zielwert-Strategie) nahmen nach 3 Jahren 56% eine hohe Statin-Dosis ein und 20% zusätzlich Ezetimib. Nur knapp 60% erreichten den Zielwert. Der erzielte durchschnittliche LDL-C-Wert betrug 69 mg/dl. In der Kontrollgruppe (Fixdosis-Strategie) nahmen nach 3 Jahren 89% eine hohe Statin-Dosis ein. Der erzielte mittlere LDL-C-Wert betrug 68 mg/dl.

Hinsichtlich des primären Studienendpunkts, eine Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Koronarintervention, ergab sich nach 3 Jahren kein Unterschied zwischen den beiden Strategien: 8,1% vs. 8,7% ($p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit der Zielwert-Strategie).

Beim kombinierten Sicherheitsendpunkt schnitt die fixe Hochdosis-Strategie jedoch signifikant schlechter ab (8,2% vs. 6,1%; $p = 0,009$). Der Unterschied ergab sich in erster Linie durch einen häufiger diagnostizierten Diabetes mellitus (7,0% vs. 5,6%; Definition: Nüchtern-Glukosespiegel ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) oder ein Therapiebeginn mit Antidiabetika). Katarakt-Operationen waren gleich häufig (1,9% vs. 2,0%; vgl. [4]).

In der nun vorgestellten Sekundäranalyse hinsichtlich des verwendeten Statins war die mittlere LDL-C-Konzentration mit Rosuvastatin geringfügig, aber signifikant niedriger als mit Atorvastatin: 1,8 vs. 1,9 mmol/l ($p < 0,001$; der Unterschied entspricht 3,8 mg/dl). Der Anteil der Patienten mit einem LDL-C < 1,8 mmol/l (entspricht < 70 mg/dl) nach 3 Jahren betrug mit Rosuvastatin 62,5% und mit

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Atorvastatin 55,2% ($p < 0,001$). Die mittleren verwendeten Dosen betrugen 17,1 mg/d Rosuvastatin und 36,0 mg/d Atorvastatin.

Beim kombinierten Effektivitätsendpunkt (s.o.) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Statinen (8,7% vs. 8,2%; Hazard Ratio = HR: 1,06; CI: 0,86-1,30; $p = 0,58$). Unter Rosuvastatin wurde jedoch signifikant häufiger ein Diabetes mellitus neu diagnostiziert (7,2% vs. 5,3%; HR: 1,39; CI: 1,03-1,87; $p = 0,03$) und auch häufiger eine Kataraktoperation durchgeführt als unter Behandlung mit Atorvastatin (2,5% vs. 1,5%; HR: 1,66; CI: 1,07-2,58; $p = 0,02$).

Die Autoren schlussfolgern, dass Rosuvastatin zwar effektiver als Atorvastatin das LDL-C senkt, sich hieraus aber keine klinischen Vorteile ergeben. Im Gegenteil: Rosuvastatin schneidet beim Effektivitätsendpunkt numerisch sogar etwas schlechter ab als Atorvastatin (absoluter Unterschied 0,5%) und ist assoziiert mit einem höheren Risiko für Diabetes mellitus (absoluter Unterschied 1,9%) und Katarakt (absoluter Unterschied 1,0%). Die „Number Needed to Harm“ (NNH) mit Rosuvastatin berechnet sich mit 52 (Diabetes) bzw. 100 (Katarakt) über 3 Jahre Therapie.

Folgende mögliche Gründe für dieses Ergebnis werden diskutiert: Rosuvastatin inhibiert die HMG-CoA-Reduktase stärker als Atorvastatin und andere zugelassene Statine, und es hat eine längere Halbwertszeit (19 h vs. 15 h). Es ist hydrophil, benötigt einen aktiven Mechanismus zur Aufnahme in die Zellen und verteilt sich dadurch weniger im Körper. Dies könnte zu Nachteilen bei den Cholesterin-unabhängigen Wirkungen, wie z.B. den entzündungshemmenden führen.

Der mögliche Mechanismus für die Entstehung eines Diabetes wird ebenfalls in der stärkeren Hemmung der HMG-CoA-Reduktase gesehen. Es scheint hier eine Verbindung zum Glukosestoffwechsel zu geben. Nach genetischen Analysen sind zwei Einzelnukleotid-Polymorphismen im HMG-CoA-Reduktase-Gen (rs17238484-G und rs12916-T) nicht nur mit LDL-C-Senkungen von 0,1 mmol/l assoziiert, sondern auch mit einem um 2% bzw. 6% höheren Risiko für Diabetes mellitus [5]. Die Ursache für die häufigeren Katarakte ist ebenfalls spekulativ. Die Cholesterinbiosynthese ist aber bedeutsam für die Aufrechterhaltung der Transparenz und Struktur der Augenlinse.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die LODESTAR-Studie in Südkorea durchgeführt wurde und die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf Europäer übertragen werden können. Für Asiaten sind höhere Rosuvastatin-Dosierungen auf Grund ihrer genetischen Charakteristik grundsätzlich problematisch und Dosierungen > 40 mg/d sogar kontraindiziert [6]. Das gleiche gilt auch für bestimmte Genpolymorphismen und Patienten mit deutlicher Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min). Bei diesen ist mit höheren Serumspiegeln zu rechnen.

Fazit

Die Beobachtung, dass eine Dauerbehandlung mit Statinen in höheren Dosierungen vermehrt mit der Entstehung eines Diabetes mellitus und Katarakts einhergeht, gilt in erster Linie für Rosuvastatin und ist möglicherweise Folge der speziellen Pharmakodynamik (hohe Affinität zur HMG-CoA-Reduktase) und Pharmakokinetik. Patienten sollten über dieses potenzielle Risiko aufgeklärt werden.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Literatur

1. AMB 2009, 43, 04. AMB 2010, 44, 31. (Link zur Quelle)
2. Leuschen, J., et al.: JAMA Ophthalmol. 2013, 131, 1427. (Link zur Quelle)
3. Lee Y.J., et al. (LODESTAR = Low-Density Lipoprotein Cholesterol-targeting Statin Therapy Versus the Intensity-based Statin Therapy in Patients With Coronary Artery Disease): BMJ 2023, 383, e075837. (Link zur Quelle)
4. AMB 2023, 57, 29. (Link zur Quelle)
5. Swerdlow, D.I., et al. (DIAGRAM = DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis. MAGIC = Next-generation Models And Genetic therapIes for rare neuromusCular diseases. InterAct Consortium). Lancet 2015, 385, 351. (Link zur Quelle)
6. Kontraindikationen Rosuvastatin. www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Rosuvastatin_50568#Kontraindikation (Zugriff am 17.11.2023). (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.