

Statine

Kardiovaskulärer Nutzen überwiegt Diabetesrisiko

In einer gross angelegten Studie zur Primärprävention mit Statinen überwog der Nutzen im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse und die Mortalität das Diabetesrisiko in Verbindung mit diesen Medikamenten. Dies war auch bei Teilnehmern mit einem zu Studienbeginn erhöhten Diabetesrisiko der Fall.

LANCET

Eine Behandlung mit Statinen reduziert wirksam das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Studienergebnisse und Metaanalysen zeigen jedoch, dass alle Statine mit einer geringfügigen Zunahme des Risikos für Diabetes Typ 2 (HR 1,09; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,02–1,22) verbunden sind, wobei hohe Dosierungen mit einem höheren Risiko assoziiert sein könnten als niedrigere. Die Food and Drug Administration (FDA) hat deshalb den Etiketten aller Statine einen entsprechenden Warnhinweis zugefügt. Ähnliche Bedenken bestehen bei den europäischen Arzneimittelbehörden.

Merksätze

- ❖ Alle Statine sind mit einem geringfügigen zusätzlichen Diabetesrisiko verbunden.
- ❖ Bei Patienten mit einem oder mehreren Diabetesrisikofaktoren besteht ein höheres Risiko für die Entwicklung von Diabetes als bei Patienten ohne Risikofaktoren.
- ❖ Der Nutzen der Statine zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse oder von Todesfällen überwiegt das zusätzliche Diabetesrisiko.

Aufgrund der neuen behördlichen Regelungen wird in der Laien- und Medizinpresse jetzt kontrovers diskutiert, ob der kardiovaskuläre Nutzen der Statine das zusätzliche Diabetesrisiko überwiegt. Die Beantwortung dieser Frage ist vor allem in der Primärprävention von Interesse, wo Statine immer häufiger bei Patienten mit geringem kardiovaskulärem Risiko angewendet werden. Um das Verhältnis zwischen kardiovaskulärem Nutzen und dem Diabetesrisiko im Rahmen einer Statinbehandlung zu evaluieren, werteten amerikanische Wissenschaftler die Daten von Teilnehmern der JUPITER-Studie (Justification for Use of Statins in Prevention: an Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin) aus.

Methoden

In der randomisierten doppelblinden JUPITER-Studie wurden 17 603 Männer und Frauen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes randomisiert einer Behandlung mit 20 mg Rosuvastatin (Crestor®) oder Placebo zugeordnet. Bei Studienbeginn waren die LDL-Werte der Teilnehmer niedriger als 3,37 mmol/l (130 mg/dl), und die Konzentration des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) lag bei 2 mg/l oder darüber. Patienten mit manifestem Diabetes wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei vielen Teilnehmern waren jedoch bereits bedeutsame Risikofaktoren für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes vorhanden. Zur Durchführung der Analyse wurden die Teilnehmer in eine Patientengruppe ohne Risikofaktoren und eine Patientengruppe mit mindestens einem von 4 Hauptrisikofaktoren für eine Diabetesentwicklung stratifiziert. Dabei handelte es sich um das metabolische Syndrom, eine beeinträchtigte Nüchternblutglukose, einen Body-Mass-

Index von 30 kg/m² oder höher oder einen HbA_{1c}-Wert von mehr als 6 Prozent.

Die Dauer des prospektiven Follow-up betrug 5 Jahre. Der primäre Endpunkt beinhaltete das erste Auftreten eines Herzinfarkts, Schlaganfall und Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina pectoris sowie eine arterielle Revaskularisierung oder kardiovaskulären Tod. Als sekundäre Endpunkte wurden venöse Thromboembolien, die Gesamtsterblichkeit und die Inzidenz vom Arzt diagnostizierter Diabetesfälle definiert.

Ergebnisse

Bei Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren für Diabetes (n = 11 508) bestand ein höheres Risiko für die Entwicklung von Diabetes als bei Personen ohne bedeutsamen Risikofaktor (n = 6095). Bei Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren war die Statinbehandlung mit einer Reduzierung der Ereignisse des primären Endpunkts von 39 Prozent und einer Reduzierung venöser Thromboembolien um 36 Prozent, einer Reduzierung der Gesamtsterblichkeit um 17 Prozent sowie einer Zunahme der Diabetesrate um 28 Prozent verbunden. In absoluten Zahlen wurden bei Personen mit Diabetesrisikofaktoren 134 vaskuläre Ereignisse oder Todesfälle pro 54 neue Diabetesfälle vermieden.

Bei Patienten ohne bedeutsame Diabetesrisikofaktoren war die Zuordnung zu Rosuvastatin mit einer Reduzierung des primären Endpunkts um 52 Prozent, einer Reduzierung venöser Thromboembolien um 53 Prozent und einer Reduzierung der Gesamtsterblichkeit um 22 Prozent verbunden. In dieser Personengruppe hatte die Diabetesrate nicht zugenommen. Hier wurden 86 kardiovaskuläre Ereignisse oder Todesfälle vermieden, ohne dass ein neuer Diabetesfall diagnostiziert wurde.

Wie eine Analyse der 486 Teilnehmer (Rosuvastatin: n = 270, Placebo: n = 216), die während des Follow-up-Zeitraums eine Diabeteserkrankung entwickelten, ergab, war die Senkung des kardiovaskulären Risikos in Verbindung mit der Statinbehandlung konsistent mit der Reduzierung dieses Risikos im Rahmen der gesamten Studie. Unter Statinen kam es im Vergleich zu Placebo schneller zur Entwicklung von Diabetes. Die

durchschnittliche Zeit bis zur Diabetesdiagnose betrug in der Rosuvastatingruppe 84,3 Wochen und unter Plazebo 89,7 Wochen. Fast alle zusätzlichen Diabetesfälle in Verbindung mit Rosuvastatin traten bei Teilnehmern mit einer bei Studienbeginn beeinträchtigten Nüchtern glukose auf. Das Diabetesrisiko in Verbindung mit Rosuvastatin nahm mit der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren nicht signifikant zu.

Diskussion

In der JUPITER-Studie beobachteten die Autoren, dass das geringfügige Risiko für eine Diabetesentwicklung in Verbindung mit einer Statinbehandlung auf Personen beschränkt blieb, die bereits bei Studienbeginn einschlägige Risikofaktoren wie eine beeinträchtigte Nüchtern glukose, ein metabolisches Syndrom, massives Übergewicht oder erhöhte HbA_{1c}-Werte aufwiesen. Sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in der Personengruppe mit erhöhtem Diabetesrisiko überwogen

der kardiovaskuläre und der mortalitätsbezogene Nutzen der Statinbehandlung die Gefahr einer Diabetesentwicklung.

Als Stärken ihrer Studie erachten die Autoren die grosse Teilnehmerzahl, die Randomisierung und die maskierte Erfassung der Endpunktereignisse in den Studiengruppen. Als Limitierung werten sie die Tatsache, dass bei allen Teilnehmern erhöhte hsCRP-Werte vorlagen, die sowohl für die Entwicklung von Diabetes als auch im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse einen unabhängigen Risikofaktor darstellen. Für Patienten mit hsCRP-Werten unter 2 mg/l sollten die Ergebnisse zur Primärprävention mit Statinen daher vorsichtig interpretiert werden. Zudem beschränken sich die Daten auf ein einzelnes Statin in einer bestimmten Dosierung (Rosuvastatin 20 mg täglich). Der Follow-up-Zeitraum betrug zwar bei über 1000 Personen 4 bis 5 Jahre, lag jedoch durchschnittlich nur bei 2 Jahren, sodass keine Daten zu längerfristigen Auswirkungen erhalten wer-

den können. Diese Einschränkung könnte besonders relevant sein, wenn das erhöhte Diabetesrisiko in einer mikro- oder makrovaskulären Erkrankung resultiert, die sich zunächst über einige Jahre nicht manifestiert.

Die Autoren sind der Meinung, dass ihre Studienergebnisse von klinischer Relevanz sind. Sie hoffen, dass ihre Ergebnisse zu einer sachkundigen Debatte über das zusätzliche Diabetesrisiko bei einer Statinbehandlung zur Primärprävention beitragen und dass sich die Bedenken von Ärzten und Patienten bei der Verschreibung verringern. ❖

Petra Stölting

Quelle: Paul M Ridker et al.: Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380: 565-571.

Interessenkonflikte: Die JUPITER-Studie wurde von Astra-Zeneca finanziert. Drei der fünf Autoren haben Gelder von Astra-Zeneca und anderen Pharmaunternehmen erhalten. Zwei Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte.