

Hypercholesterinämie

PCSK9-Hemmer scheinen Glukosestoffwechsel nicht zu beeinträchtigen

PCSK9-Hemmer reduzieren die LDL-Cholesterin-Werte effektiv und stärker als andere lipidsenkende Medikamente. Eine aktuelle Metaanalyse untersuchte, ob und inwieweit eine Behandlung mit den neuen Wirkstoffen darüber hinaus auch einen ungünstigen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel oder auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von Patienten mit und ohne Diabetes ausübt.

Diabetes Obesity Metabolism

Zur Verminderung des Risikos von Diabetespatienten, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden, ist es wichtig, eine bestehende Hypercholesterinämie medikamentös in den Griff zu bekommen. Hierfür steht seit geraumer Zeit mit den PCSK9-(Proteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-)Inhibitoren (PCSK9-I; Alirocumab [Praluent®], Evolocumab [Repatha®]) eine neue Substanzklasse zur Verfügung, welche gegenüber den zur Cholesterinsenkung in sämtlichen Guidelines nach wie vor empfohlenen Statinen Vorteile bieten könnte. Denn die Statinbehandlung scheint negative Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus zu haben: In klinischen und Beobachtungsstudien wurde ein vermehrtes Auftreten von Diabetesneuerkrankungen beobachtet, und bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) zeigte sich vor allem unter hohen Statindosen ein geringer, aber signifikanter Anstieg der HbA_{1c}-Werte.

Potente Cholesterinsenker

PCSK9-I führen zudem im Vergleich zu Statinen zu einer deutlicheren Reduktion des LDL-(low-density lipoprotein-)Cholesterins (LDL-C). Sie sind zur Behandlung bei Patienten zugelassen, deren Fettstoffwechselstörung unter hoch dosierten Statinen nicht hinreichend kontrolliert ist. Indem PCSK9-I an körpereigene PCSK9 binden, verhindern sie wiederum die Bindung Letzterer an LDL-Rezeptoren (LDLR) auf Leberzellen. Dadurch wird der Abbau von LDLR gehemmt und in der Folge die Konzentration von LDL-C im Serum gesenkt. Genetische Varianten von PCSK9, welche

mit niedrigeren LDL-C-Konzentrationen in Zusammenhang stehen, werden allerdings auch mit höheren Nüchternglukosewerten und mit vermehrtem Aufkommen von DMT2 in Verbindung gebracht. Daher ist es von Interesse zu klären, ob PCSK9-I möglicherweise Einfluss auf den Glukosemetabolismus nehmen.

Kein erhöhtes Diabetesrisiko

Zu diesem Zweck sowie zusätzlich zur Prüfung des Effekts von PCSK9-I auf die LDL-C-Werte und die Inzidenz von kardiovaskulären (CV-)Ereignissen wurde nun ein systematischer Review mit Metaanalyse über insgesamt 38 Studien durchgeführt. Primäre Endpunkte umfassten das Auftreten von Diabetes, Nüchternglukose- und HbA_{1c}-Werte sowie die jeweils sowohl bei Diabetespatienten als auch in der Gesamtpopulation erfassten LDL-C-Werte und MACE (major adverse cardiovascular events; nicht tödlicher Myokardinfarkt/Schlaganfall oder CV-Mortalität).

Bei der Auswertung der Studiendaten von insgesamt 46 833 mit PCSK9-I sowie 42 770 mit Vergleichspräparaten behandelten Patienten ergaben sich unter PCSK9-I kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Diabetes sowie im Vergleich mit Placebo keinerlei signifikante Unterschiede hinsichtlich Nüchternglukose- oder HbA_{1c}-Werten.

Kardiovaskulärer Schutz unabhängig von Diabetes

Bei Diabetespatienten betrug die durchschnittliche LDL-C-Senkung unter PCSK9-I gegenüber Placebo 52,6 mg/dl, in der Gesamtpopulation (Diabetiker und Nichtdiabetiker) lag

sie bei 66,9 mg/dl. Metaregressionsanalysen ergaben für Vergleichsstudien mit dem Statin Ezetimib, nicht jedoch für solche mit Placebo eine inverse Korrelation, also einen gegenläufigen Trend zwischen dem Anteil an eingeschlossenen Patienten mit Diabetes und der Wirksamkeitsdifferenz zwischen PCSK9-I und dem jeweiligen Komparator hinsichtlich der LDL-C-Senkung. Bei Auswertung der wenigen verfügbaren Studien, welche MACE und CV-Mortalität getrennt für Diabetiker und Nichtdiabetiker erfasst haben, ergaben sich keinerlei Hinweise darauf, dass der PCSK9-I-Effekt durch die Diabeteserkrankung beeinflusst wird.

Die Autoren kommen anhand ihrer Analyse zu dem Schluss, dass PCSK9-I keinen Einfluss auf den Glukosemetabolismus haben. Die Wirkung von PCSK9-I auf LDL-C und MACE scheint daher bei Patienten mit Diabetes ähnlich günstig zu sein wie bei solchen ohne Zuckerkrankheit. ▲

RABE

Interessenlage: Die Autoren der referierten Metaanalyse haben Vortrags- und Beraterhonorare sowie Forschungsgelder von diversen Pharmafirmen erhalten.

Quelle:

Monami M et al.: PCSK9 inhibitor therapy: a systematic review and metaanalysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(4): 903–908.