

Schützt die Erhöhung von HDL-Cholesterin vor Atherosklerose?

Die Rolle von HDL in der Hyperlipidämiebehandlung

Die Steigerung der HDL-Werte als therapeutische Strategie wird durch die alarmierende weltweite Zunahme von Zuständen mit tiefen HDL-Werten, wie Typ 2 Diabetes, Übergewicht und metabolisches Syndrom immer wichtiger.

Im Laufe der letzten Jahrzehnte sind LDL- und HDL-Cholesterin als bedeutende, unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Krankheiten identifiziert worden. Klinische Studien mit Medikamenten, die LDL-C senken, vor allem mit Statinen, haben eindeutig gezeigt, dass die Reduktion des LDL-C-Wertes mit einer Abnahme der klinischen Ereignisse verbunden ist. Doch trotz Senkung von LDL-C erleiden viele Patienten mit hohem Risiko weiterhin kardiale Ereignisse. Die weitere Reduktion dieses kardiovaskulären Rest-Risikos bei mit Statinen behandelten Patienten, welches gegen 70% beträgt, steht derzeit im Zentrum des Interesses. Besondere Aufmerksamkeit gilt dabei der Erhöhung von HDL. Ein niedriger HDL-C-Wert ist die häufigste Lipoproteinabnormalität bei Patienten mit vorzeitiger koronarer Herzkrankheit. Trotz der Senkung von LDL durch Statine auf Werte unter 1.8 mmol/l bleibt tiefes HDL-C ein wichtiger unabhängiger Risikofaktor, wie beispielsweise in der klinischen Studie TNT gezeigt wurde (1). Niedriges HDL in Verbindung mit einer Zunahme von kleinen, dichten LDL und erhöhten Triglyceriden ist zudem der Lipoprotein-Phänotyp, welcher für Hochrisiko-Patienten mit Diabetes und dem metabolischen Syndrom charakteristisch ist.

Im Gegensatz zu LDL ist HDL ein komplexer Partikel, das aus mehreren Apolipoproteinen und Lipiden zusammengesetzt ist, welche als potentielle Ziele für eine HDL-erhöhende Therapie in Frage kommen. Genaue Information über ihre Bedeutung für das Ausmass der Atherosklerose fehlen indessen.

Während niedrige HDL-Werte unter Behandlung einheitlich ein Risikofaktor für zukünftige Ereignisse bleiben, ist es weniger gesichert, ob eine Erhöhung des zirkulierenden HDL-C das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vermindert, wie aus einer Metaanalyse mit 299.310 Patienten (2) hervorgeht.

Nicht-pharmakologische Interventionen zur Erhöhung von HDL-Cholesterin

Raucherentwöhnung: Raucherentwöhnung führt zu einer Erhöhung des HDL-C-Spiegels um ca. 0.1 mmol/l, ohne nennenswerte Auswirkungen auf andere Lipide und Lipoproteine (3). Raucher, die sich das Rauchen abgewöhnt haben, weisen ähnliche HDL-C-Werte auf wie Nichtraucher. Abgesehen von seiner direkten Rolle auf die Höhe von HDL-C führt das Rauchen über den oxidativen Stress zur Bildung von dysfunktionalen HDL-Partikeln.



Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

Körperliche Aktivität: Regelmässiges körperliches Training führte bei jungen, sedentären Probanden nach 2 Monaten zu einer 5% Zunahme der HDL-C-Werte. Aufgrund einer Meta-Analyse werden fünf 30minütige Sessionen von Aerobic-Übungen empfohlen (4).

Gewichtsverlust: Niedrige HDL-C-Werte werden insbesondere bei Personen mit viszeralem Fett beobachtet. Eine Senkung des Körpergewichts um 10kg ging mit einer Zunahme von HDL-C um 20% einher (5). In einer Meta-Analyse wurde eine HDL-C-Zunahme von 0.07 mmol/l pro Kg Gewichtsverlust gefunden (6), während eine weitere Meta-Analyse keinen starken Effekt einer Gewichtsreduktion auf HDL-C feststellte (7).

Alkoholeinnahme: Moderate Mengen an Alkohol (1–3 Gläser pro Tag) führen zu einem 12% Anstieg von HDL-C, unabhängig von der Art des alkoholischen Getränks. Leitlinien betonen, dass mehr als zwei Getränke für Männer und ein Getränk für Frauen nicht empfohlen werden (8).

Auswirkungen von Diätänderungen: Im Vergleich zu Kohlenhydraten erhöhen Nahrungsfette die Konzentration von HDL-C, wobei die Wirkung von gesättigten Fetten grösser ist als die von ungesättigten. Die Einnahme von n-3 mehrfach ungesättigten Fetten kann die HDL-C-Werte um bis zu 20% erhöhen. Dies führt auch zu einer Verbesserung der anti-inflammatorischen Kapazität

Exogenes Cholesterin erhöht die Konzentration von HDL-C ebenfalls. Es ist nicht bekannt, ob die durch Fett oder Cholesterin induzierte Erhöhung der Konzentration von HDL-C vorteilhaft ist. Im Fall der gesättigten Fettsäuren und Cholesterin in der Ernährung wird jeder Nutzen aus einer Erhöhung von HDL-C durch die bekannten schädlichen Auswirkungen eines begleitenden Anstiegs von Cholesterin in den VLDL-LDL-Fraktionen mehr als aufgewogen.

In einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung der Physicians Health Study wurden die Auswirkungen von Änderungen der körperlichen Aktivität, des Alkoholkonsums, des Rauchstopps und des BMI auf die HDL-C-Konzentration über einen Zeitraum von 14 Jahren in einer Kohorte von 4.168 männlichen US Ärzten (9) aufgezeigt: Stabiler BMI <25 kg/m² oder BMI Reduktion von ≥25 bis <25 kg/m² waren mit einer Erhöhung des HDL-C um 3,1 bis 4,7 mg/dL über 14 Jahre verbunden. Alkoholkonsum von ≥1 Getränk täglich

oder Zunahme des Alkoholkonsums von <1 bis ≥1 Getränk pro Tag war mit einer Erhöhung des HDL-C von 2,4 bis 3,3 mg/dL über 14 Jahre assoziiert. Sesshafte Lebensweise war mit einer Abnahme von HDL-C verbunden.

Medikamentöse Behandlung von niedrigen HDL-Cholesterinwerten

Die medikamentöse Therapie erniedrigter HDL-Werte stellt eine der grossen Herausforderungen der Lipidforschung dar. Dabei wurden zahlreiche Studien mit verschiedenen Medikamenten durchgeführt, die allerdings bislang nicht den gewünschten Erfolg gebracht haben.

Fibrate

Fibrate entfalten ihre Wirkung über die Aktivierung von PPARα. PPARα-Aktivatoren wirken über mehrere Mechanismen. Sie erhöhen die Synthese von Apo A-I und Apo A-II, der Hauptapoproteine von HDL, des ABCA1 Cassette Binding Transporter, der als Cholesterinfluxpumpe wirkt und die Aktivität der Lipoproteinlipase. Alle diese Effekte bewirken eine Erhöhung der HDL-Cholesterinkonzentration. Die Aktivierung von PPARα bewirkt aber auch eine Erhöhung der Synthese von SR-B1, was zur selektiven hepatischen Aufnahme von HDL-Cholesterinestern führt und damit zur Senkung von HDL-C. Der Einfluss der Fibrate stellt den Netto-Effekt dieser Faktoren dar. Fibrate senken in erster Linie Triglycerid-reichen Lipoproteine. Die HDL-C-Erhöhung hängt vom Ausgangswert der Triglyceride und der Triglyceridsenkung ab. Da eine inverse Beziehung zwischen Triglyceriden und HDL besteht, kommt es insbesondere bei erhöhten Triglyceriden zu einer Erhöhung von HDL-C unter Fibrattherapie. Bei normalen Triglyceridwerten ist indessen der Effekt auf HDL gering. Eine Übersicht über die verschiedenen Studien mit Fibraten und ihrem klinischen Outcome ist in der Abbildung 1 wiedergegeben (10).

Statine

Statine senken vor allem LDL-C. Die Erhöhung von HDL-C liegt in der Grössenordnung von 5–10%, je nach Statin. Die Wirkung geschieht über eine Aktivierung von PPARα und dadurch eine Steigerung der Synthese von Apo A-I. Statine inhibieren ferner CETP (Cholesterinestertransfer Protein), was ebenfalls zur HDL-Erhöhung beiträgt. Inwieweit die HDL-Erhöhung durch Statine klinisch relevant ist, bleibt vorerst ungeklärt.

Niacin (Nikotinsäure)

Niacin ist ein Breitspektrum-Lipid-Modulator. Es senkt Triglyceride um 40–50%, LDL-C um bis zu 20% und erhöht HDL-C um bis zu 30%. Niacin hat den grössten Effekt auf HDL unter allen bislang zugelassenen Medikamenten. Der genaue Wirkmechanismus der HDL-Erhöhung durch Niacin ist unbekannt. Zum Teil wird er auf die Senkung der Triglyceride und die damit verbundene Reduktion des Transfers von HDL auf Triglycerid-reiche Lipoproteine zurückgeführt. Dies kann aber nur einen Teil der Wirkung erklären.

Dem Einsatz früherer Formulierungen von Niacin standen verschiedene unerwünschte Nebenwirkungen, vor allem Flush, Schwindel, Tachykardie

und Juckreiz im Wege. Die neue Retard-Formulierung (Niaspan®) und insbesondere die Kombination mit dem Prostaglandin D2-Rezeptor 1 Antagonisten Laropiprant (Tredaptive®) sind mit wesentlich weniger Nebenwirkungen assoziiert.

Niacin hat in einer Metaanalyse eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität ergeben (Abb. 2) (11).

Eine neue Studie mit Niaspan, die AIM-HIGH-Studie wurde im Monat Mai 2011 vom National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) 18 Monate früher als geplant gestoppt. AIM-HIGH untersuchte 3414 Patienten mit kardiovaskulärer Krankheit, welche Statin einnahmen (12). Sie wurden randomisiert zu Niaspan + Statin oder Statin allein. Grund für den vorzeitigen Abbruch war die mangelnde Aussicht auf einen über den der Statintherapie hinausgehenden Nutzen durch die zusätzliche Niacinverabreichung. Noch ist nicht klar, ob die statistische Teststärke der Studie womöglich zu gering veranschlagt war oder ob die relativ geringe HDL-C-Zunahme gegenüber der Kontrollgruppe für das negative Ergebnis schuld war.

Mit HPS 2-THRIVE, einer Studie mit Tredaptive, die insgesamt 25000 Männer und Frauen umfasst, sollen die neu aufgeworfenen Fragen bezüglich der HDL-Erhöhung durch Niacin geklärt werden. Die Resultate von HPS 2-THRIVE werden auf Beginn 2013 erwartet.

CETP-Inhibitoren

Durch Inhibition des Cholesterinestertransferproteins (CETP) wird der normale Austausch von Cholesterinestern aus HDL und Triglyceriden aus Apo B enthaltenden Lipoproteinen blockiert. Dies resultiert in einer starken Erhöhung von HDL-C (13). Erste Versuche mit dem CETP-Hemmer Torcetrapib haben zwar zu einer Erhöhung von HDL-Cholesterin von bis zu 100% geführt. Die klinische Studie ILLUMINATE, welche Torcetrapib +Atorvastatin vs. Atorvastatin allein verglich, musste wegen höherer kardio-

ABB. 1 Metaanalyse von 16 klinischen Studien mit Fibraten

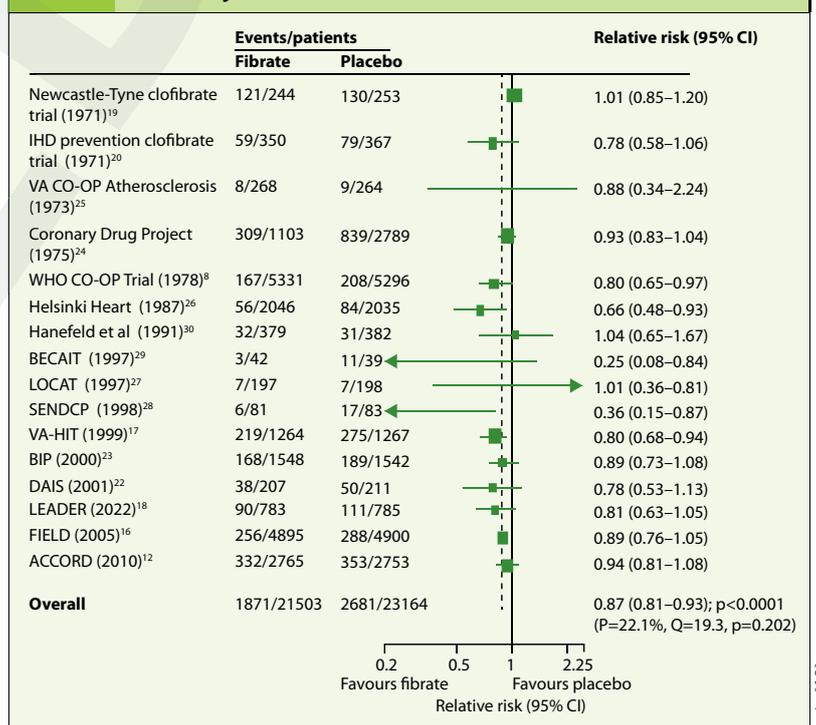
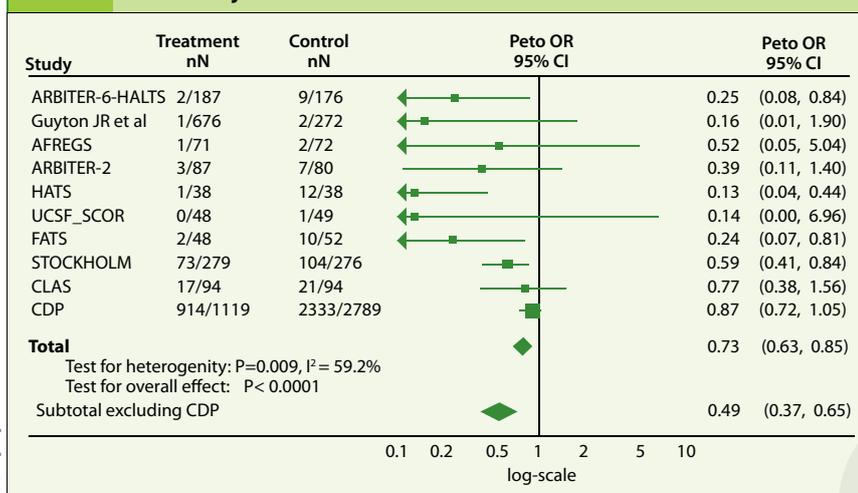


ABB. 2 Meta-Analyse Klinischer Outcome-Studien mit Niacin



nach: [11]

vaskulärer Mortalität in der Torcetrapibgruppe trotz starker HDL-C-Erhöhung(+72.1%) frühzeitig abgebrochen werden (14). Torcetrapib steigerte jedoch auch den Aldosteronspiegel, was Blutdruck und Elektrolythaushalt negativ beeinflusste (15) und für den Anstieg der Herzinfarkte (plus 25%) und der kardiovaskulären Sterblichkeit (plus 58%) verantwortlich gemacht wird. Gleichzeitig durchgeführte Imaging Studien zeigten keine positiven Wirkungen der Torcetrapib-Behandlung auf die Karotis-IMT (16–18).

Die neueren CETP-Inhibitoren Anacetrapib, Dalcetrapib und Evacetrapib weisen diese und auch andere unerwünschten Nebenwirkungen nicht auf (19, 20, 21). Anacetrapib steigerte die HDL-C-Konzentration um 138% und senkte LDL-C um 39.8%. Präspezifizierte kardiovaskuläre Ereignisse wurden während 76 Wochen bei 2.0% in der Anaceterapib-Gruppe beobachtet, gegenüber 2.6% in der Placebogruppe (p=0.40) (19). Dalcetrapib erhöhte HDL-Cholesterin um ca. 30%, LDL-C blieb praktisch unverändert (20). Dalcetrapib hat in der kürzlich am ESC vorgestellten dal-VESSEL Studie an 19 europäischen Zentren mit 476 Patienten keine Verbesserung der Flow Mediated Dilation gezeigt (22). In der dal-Plaques-Studie wurden mögliche positive vaskuläre Effekte über 24 Monate unter Dalcetrapib festgestellt (23). Evacetrapib bewirkte eine dosisabhängige Zunahme von HDL-C zwischen 53.6% und 128.8% (21). Sowohl Dalcetrapib als auch Anacetrapib und Evacetrapib erwiesen sich als sicher. Resultate von Studien mit klinischen Endpunkten liegen zur Zeit bei diesen Medikamenten allerdings noch nicht vor.

HDL-ähnliche Partikel und Apo A-I Mimetika

Intravenöse Infusionen von aus Apo A-I und Phospholipiden rekonstituiertem HDL zeigten im Kurzzeitversuch eine Verbesserung der Endothelfunktion (24). Eine Placebo-kontrollierte Studie mit rekonstituiertem HDL bei 145 Patienten war ineffektiv in der Reduktion des koronaren Atheromvolumens, obschon eine Plaque-Regression im aktiven Arm gegenüber Placebo feststellbar war (25). Dabei wurde auch eine morphologische Änderung des Atheroms beobachtet, was als günstig angesehen wurde. Die Infusion eines rekombinierten Apo A-IMilano/Phospholipid-Komplexes zeigte eine Regression der koronaren Plaques (26). Die Studie war aber an einem kleinen Kollektiv von nur 45 Patienten im aktiven und 12 im Placebo-Arm durchgeführt und zeigte keine Dosis-Wirkungsbeziehung.

Eine weitere Möglichkeit ist die Gabe von Apo A-I mimetischen Peptiden. Eines dieser oral applizierten Peptide ist D-4F, welches sich als sicher und gut verträglich erwiesen hat (27). D-4F erhöhte den Cholesterinefflux aus Maus-Makrophagen in signifikanter und Dosis-abhängiger Art und Weise (28). Klinische Daten mit D-4F sind allerdings noch keine veröffentlicht.

Bedeutung für die Praxis

Die epidemiologische Bedeutung von HDL als negativer kardiovaskulärer Risikofaktor ist unbestritten. Ebenso ist die Wirkung der HDL-steigernden Umstellungen der Lebensweise: Vermehrte körperliche Aktivität, Nikotinabstinenz und diätetische Massnahmen (mässiger Alkoholgenuss).

Der klinische Nutzen einer medikamentösen Therapie ist allerdings ungewiss. Bei atherogener Dyslipidämie (tiefes HDL-C und erhöhte Triglyceride) hat die Therapie mit Fenofibrat eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität gezeigt. Niacin bewirkt die bislang stärkste HDL-Erhöhung. Eine Metaanalyse der klinischen Studien mit Niacin zeigte eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Atheroskleroseprogression. Die neueste Studie mit Niacin (AIM-HIGH) stellt diese Resultate indessen in Frage.

Über den Wert der neuen Medikamente wie Apo A-I Mimetika, rekombiniertes HDL und insbesondere die CETP-Hemmer können noch keine definitiven Aussagen gemacht werden.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen, Diessenhofen

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Ein niedriger HDL-C Wert ist ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheit. Diese Assoziation ist aber nicht notwendigerweise kausal, da andere Faktoren wie Rauchen, Übergewicht, erhöhte Triglyceride, inflammatorischer Status und Geschlecht als Störfaktoren wirken können
- ◆ Basierend auf mehreren Arten von Evidenz wird angenommen, dass die Erhöhung von HDL oder die Verbesserung seiner Funktionalität einen klinischen Nutzen zeigen wird. Neue unerwartete Resultate haben indessen Kritik an diesem Konzept verursacht
- ◆ Klinische Endpunktstudien haben bislang mehrdeutige Resultate gezeigt
- ◆ Fibrate haben bei atherogener Dyslipidämie eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse ergeben
- ◆ Niacin zeigte in einer Metaanalyse eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalität (Ausnahme AIM-HIGH Studie)
- ◆ Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten sollten Empfehlungen zur Änderung der Lebensweise (Raucherabstinenz, vermehrte körperliche Aktivität, mässiger Alkoholgenuss) erhalten. Ihre LDL-C Werte sollten entsprechend den Guidelines mit einem Statin oder Statin plus Ezetimibe auf die Zielwerte gesenkt werden. Bei tiefen HDL-Cholesterinwerten ist eine Kombination mit Niacin zu überlegen

Literatur:

1. Barter P et al. *N Engl J Med* 2007;357:1301–10
2. Briel M et al. *Br Med J* 2009; 338: b92, published online
3. Maeda K, et al. *Prev. Med.* 2003;37:283–90
4. Kodama S et al. *Arch Int Med* 2007; 167: 999–1008
5. James WP et al. *Lancet* 2000;356:2119–25
6. Dattilo AM et al. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320–8
7. Poobalan A, et al. *Obes Rev* 2004;5:43–50
8. Gaziano JM et al. *N Engl J Med* 1993;329:1829–34
9. Rahilly-Tierney C. et al *American Heart J* 201;161:712–181
10. Jun M, et al *Lancet* 2010;375:1875-84. Epub 2010 May 10.
11. Bruckert E et al. *Atherosclerosis* 2010;210:353–61)
12. AIM-HIGH Investigators, *NEJM* 2011;365:2255-67
13. Barter PJ et al *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:160–7
14. Barter PJ et al *N Engl J Med* 2007;357:2109–22. Epub 2007 Nov 5.
15. Vergeer M, et al. *Circulation* 2008;118:2515–22
16. Bots ML et al *Lancet* 2007;370:153–60
17. Kastelein JJP et al *N Engl J Med* 2007;356:1620–30
18. Nissen SE et al *N Engl J Med* 2007;356: 1304–6
19. Cannon CP et al *NEJM* 2010;51:3443–54
20. Stein EA et al *Eur Heart J* 2010;31:480–8
21. Nicholls SJ et al. *JAMA* 2011; 306:2099-109
22. Lüscher Tf et al *ESC Congress* 2011, Paris
23. Fayad Za et al. *Lancet* 2011;378:1547–59
24. Spieker L at al. *Circulation* 2002;105: 1399–402
25. Tardif JC et al *JAMA* 2007;297:1675–82
26. Nissen SE et al *JAMA* 2003;290:2292–3000
27. Bloedon LT et al *J Lipid Res.* 2008;49:1344–52. Epub 2008 Mar 6
28. Xie Q et al *Tohoku J Exp Med* 2010;220:223