

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Editorial: Elevation of HDL - Will the promise be fulfilled?

Drexel H

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2014; 21
(9-10), 251-252

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Editorial: Elevation of HDL – Will the promise be fulfilled?

H. Drexel

Unter diesem Titel werden im Folgenden 3 Aspekte besprochen und den Lesern des *Journals für Kardiologie* zur Diskussion gestellt:

- 1.) Was verspricht eine Steigerung von HDL-Cholesterin?
- 2.) Wie könnte man messen, ob das Versprechen gehalten wird?
- 3.) Was ist die Realität 2014?

Einleitend soll festgehalten werden, dass das HDL-System im Vergleich mit anderen Stoffwechselwegen sehr komplex ist. Hier wird gerne der Nobelpreisträger Dr. Michael Brown zitiert, der 1985 anlässlich der Überreichung gefragt worden sein soll: „*Sie und Prof. Goldstein haben gerade den Nobelpreis für die LDL-Forschung erhalten. Wird Ihr nächstes Arbeitsgebiet die HDL-Forschung sein?*“ Darauf soll Prof. Brown kurz geantwortet haben: „*Nein*“. Und auf Nachfrage des Journalisten, warum nicht, soll er gesagt haben „*Weil HDL für Joe Goldstein und für mich zu kompliziert ist*“. Wenn also das Kapitel für diese beiden brillanten Forscher zu schwierig ist...?

Nun aber zurück zur ersten Aufgabe: „*Was verspricht eine Steigerung von HDL-Cholesterin?*“

HDL wurden etwa 1950 entdeckt, der Zusammenhang mit Schutz vor Atherosklerose wurde ungefähr 1980 etabliert. Eine der wesentlichen Studien war die FRAMINGHAM-Studie, die zeigen konnte, dass niedriges HDL-Cholesterin unabhängig vom LDL-Cholesterin, aber mit steigendem LDL-Cholesterin einen starken Risikofaktor für KHK darstellt (Abb. 1). In ähnlicher Weise konnte später die PROCAM-Studie zeigen, dass das HDL-Cholesterin ein starker inverser Risikofaktor ist (Tab. 1). Unsere eigene Arbeitsgruppe konnte dann zeigen, dass HDL2-Cholesterin eine besonders starke protektive Wirkung hat [3]. Ähnliche Ergebnisse konnten für die periphere Verschlusskrankheit von unserer Arbeitsgruppe in Zürich gezeigt werden [4].

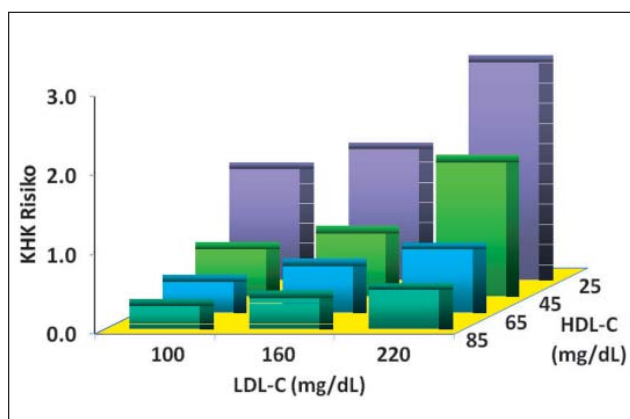


Abbildung 1: Framingham-Studie: Niedriges HDL-Cholesterin als Risikofaktor für Koronare Herzerkrankung – unabhängig vom LDL-Cholesterin. Mod. nach [1].

Als Mechanismus für diese atheroprotektive Wirkung wurden verschiedene Angriffspunkte postuliert:

1) Der sogenannte „reverse cholesterol transport“, also der umgekehrte Cholesterintransport. Damit ist gemeint, dass mit LDL von der Leber in alle Gewebe Cholesterin transportiert wird (zur Versorgung der Gewebe mit Cholesterin). Der umgekehrte Weg besteht nun darin, dass überschüssiges Cholesterin wieder zur Leber zurückgeführt wird, welche es dann in Form von Gallensäuren ausscheiden kann. Dies wird als der wesentliche Mechanismus für die Atheroprotektion angesehen.

Andererseits sind unabhängig vom Cholesterintransport mehrere günstige Eigenschaften von HDL beobachtet worden: HDL sind antioxidativ durch die Paraoxonase und die Apolipoproteine A1, A2, A4 und E. Weiters sind HDL antithrombotisch. Sie verbessern die Endothelfunktion und sie hemmen die Plättchenaggregation. Wären HDL ein Pharmakon, müsste man sie als Wunderdroge gegen die Atherosklerose bezeichnen, zumindest theoretisch.

Somit nun die zweite Überlegung: „*Wie könnte man messen, ob das Versprechen gehalten wird?*“

Hier sei zuerst ein Blick zum Diabetes mellitus gemacht. Bei Diabetes mellitus haben wir ja ein besonders starkes atherogenes Potenzial und es stellt sich die Frage, ob dies mehr durch erhöhte LDL oder erniedrigte HDL vermittelt ist. In einer Arbeit 2005 (Abb. 2) konnten wir zeigen, dass HDL zusammen mit erhöhten Triglyzeriden und erniedrigtem Apolipoprotein A1 sowie kleinen dichten LDL-Partikeln der beste Prädiktor für zukünftige vaskuläre Ereignisse bei Diabetes ist. In einer weiteren Untersuchung konnten wir diesen Befund bei Patienten mit lang andauernder Statintherapie bestätigen [6]. Aufgrund dieser observationellen Daten ergab sich die Schlussfolgerung, dass HDL ein vielversprechendes Therapieziel darstellen.

Tabelle 1: Berechnung des relativen Risikos. Verwendete Variablen zur Erstellung des Cox-Proportional-Hazard-Modells (Reihung nach abnehmender Bedeutung). Mod. nach [2].

Variable	r	Hazard Ratio	95 %-CI
1. Alter (a)	0,24	1,108	1,090–1,126
2. LDL-Cholesterin (mg/dl)	0,20	1,013	1,010–1,015
3. Rauchen (%)	0,13	1,931	1,546–2,412
4. HDL-Cholesterin (mg/dl)	–0,10	0,968	0,957–0,980
5. Syst. Blutdruck (mmHg)	0,08	1,010	1,005–1,016
6. Myokardinfarkt in der Familienanamnese	0,07	1,465	1,125–1,908
7. Diabetes mellitus	0,06	1,491	1,095–2,030
8. Triglyzeride (%)	0,05	1,373	1,056–1,785

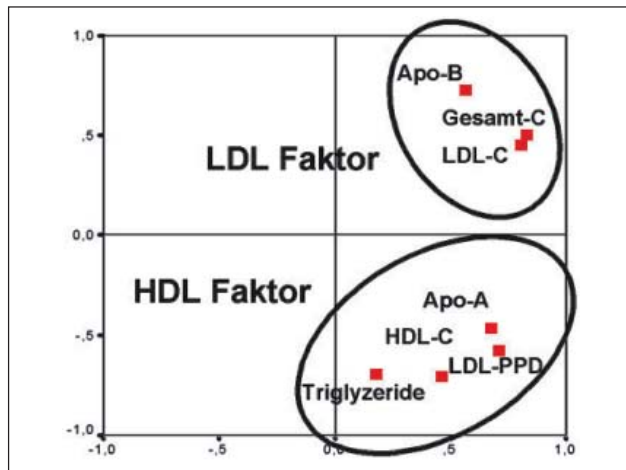


Abbildung 2: Faktorenanalyse: Charakterisierung von Clustern korrelierter Parameter von Patienten-Lipidprofilen. Identifiziert werden konnte ein LDL- (Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B) und ein HDL-bezogener Faktor (HDL-Cholesterin, Apolipoprotein A, LDL-PPD, Triglyzeride). Mod. nach [5].

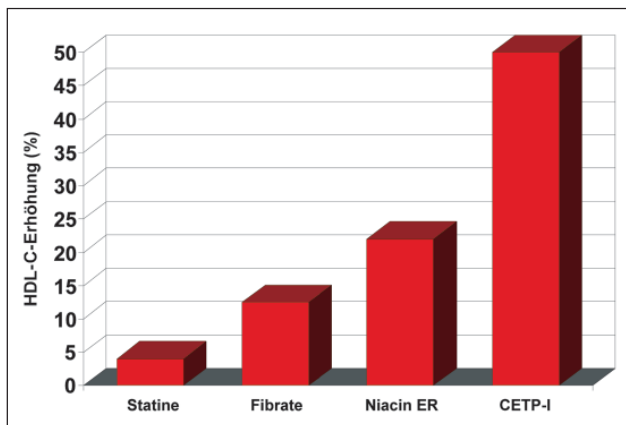


Abbildung 3: Möglichkeiten der pharmakologischen Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels. Mod. nach [7].

Die nächste Frage ist also, mit welchen Maßnahmen HDL erhöht werden können. Dies ist grundsätzlich pharmakologisch und nicht-pharmakologisch möglich. Die nicht-pharmakologischen Ansätze wie Gewichtsabnahme, Bewegung, geringer Alkoholkonsum, Stopp des Nikotinkonsums sind alle bestens belegt, auch im Outcome. Umgekehrt sind die Kandidaten zur medikamentösen HDL-Steigerung derzeit sehr unter Debatte.

Die Steigerung des HDL-Cholesterins durch Lipidsenker ist in Abbildung 3 zusammengefasst. Statine haben einen geringen Effekt, Fibrate und Niacin einen wesentlich stärkeren Effekt zur HDL-Steigerung, am besten wären CETP-Hemmer.

Nun aber zur Frage: „Was ist die Realität 2014?“

In Tabelle 2 sind die großen Outcome-Studien, welche die HDL-Steigerung untersuchten, zusammengefasst. Wie ersichtlich, sind die früheren Niacin-Studien positiv verlaufen, die wirklichen Outcome-Studien aber neutral, sodass die zusätzliche Steigerung von HDL bei bereits statinbehandelten Patienten derzeit keine harte Evidenz hat.

Viele methodische Kritikpunkte wurden angeführt, im Wesentlichen, dass HDL nicht genügend gesteigert worden sei,

Tabelle 2: Bislang durchgeführte Outcome-Studien zur pharmakologischen HDL-Cholesterin-Erhöhung. Mod. nach [8, 9].

Studie	Intervention	Urteil
Coronary Drug Project (1986)	Niacin	Positiv
ARBITER 6-HALTS (2009)	Niacin	Positiv
AIM HIGH (2011)	Niacin	Neutral
HPS2-THRIVE (2014)	Niacin	Neutral
ILLUMINATE (2007)	Torcetrapib	Negativ
Dal-OUTCOME (2012)	Dalcetrapib	Nutzlos

was sicherlich naheliegt, wurde doch z. B. das HDL nur um 5 mg/dl in einer Niacin-Studie vs. Kontrolle gesteigert. Dies ändert aber nichts an der Tatsache, dass wir bisher keine medikamentösen Interventionen haben, mit denen wir eine sichere Outcome-Verbesserung beweisen können.

Ein interessanter neuer Aspekt ist die Funktion von HDL. Man interessiert sich jetzt also mehr für die wirkliche Kapazität, Cholesterin aus Geweben herauszuholen und damit für die HDL-Funktion und nicht so sehr für den reinen Spiegel an HDL-Cholesterin. Hier haben Khera et al. im *New England Journal of Medicine* 2011 [10] eine sehr interessante Studie publiziert, die die Hypothese unterstützen würde, dass die Effluxkapazität wichtiger ist als der HDL-Cholesterinspiegel. Viele Experten denken, dass eine Fokussierung auf den funktionellen Aspekt der HDL neue therapeutische Möglichkeiten ergibt.

Derzeit müssen wir aber realistisch festhalten, dass wohl nicht-pharmakologische Methoden zur Steigerung des HDL-Cholesterins nützlich sind, dass es uns aber noch nicht gelungen ist nachzuweisen, dass eine pharmakologische Steigerung des HDL-Cholesterins wirklich das Outcome von Patienten mit koronarer Herzkrankheit verbessert. In diesem Sinne muss man die im Titel gestellte Frage „Will the promise be fulfilled?“ mit „Not yet“ beantworten.

Literatur:

- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62: 707–14.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–5.
- Drexel H, Amann FW, Beran J, et al. Plasma triglycerides and three lipoprotein cholesterol fractions are independent predictors of the extent of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1994; 90: 2230–5.
- Drexel H, Steurer J, Muntwyler J, et al. Predictors of the presence and extent of peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1996; 94: 1119–205.
- Drexel H, Aczel S, Marte T, et al. Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? *Diabetes Care* 2005; 28: 101–7.
- Drexel H, Aczel S, Marte T, et al. Factors predicting cardiovascular events in statin-treated diabetic and non-diabetic patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 208: 484–9.
- Drexel H. Statins, fibrates, nicotinic acid, cholesterol absorption inhibitors, anion-exchange resins, omega-3 fatty acids: which drugs for which patients? *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23: 687–92.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380: 572–80.
- The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprantin high-risk patients. *NEJM* 2014; 371: 203–12.
- Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 127–35.

Korrespondenzadresse:

Prim. o. Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. Heinz Drexel
VIVIT-Institut
A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47
E-Mail: lkhf.vivit@lkhf.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung