

# HDL ist auch unter Therapie ein wichtiger Prädiktor

Auch bei tiefem LDL bleibt hohes HDL ein Schutzfaktor

Aus Bevölkerungsstudien ist bekannt, dass die HDL-Cholesterinspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen sind. Trifft dies auch zu, wenn die LDL-Cholesterinspiegel mit Statinen medikamentös gesenkt werden?

## NEJM

Interventionsstudien, in denen Statine zur Senkung hoher LDL-Cholesterinspiegel eingesetzt wurden, ergaben sehr konsistent eindruckliche Reduktionen schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in den aktiv behandelten Gruppen, woraus sich errechnen liess, dass für jede LDL-Senkung um 40 mg/dl (1,0 mmol/l) das kardiovaskuläre Risiko um 24 Prozent sinkt. Trotz dieser Erfolge verblieb in allen Statinstudien auch in den behandelten Gruppen ein substanzielles Restrisiko. Eine Erklärung für diese Beobachtung könnte der ungünstige Einfluss vorbestehend tiefer HDL-Cholesterinspiegel sein. In diese Richtung hat auch eine gepoolte Analyse von vier Statinstudien gewiesen. Dies würde bedeuten, dass die HDL-Spiegel neben den LDL-Werten als unabhängige Therapieziele zu definieren sind. Man kann aber auch argumentieren, dass bei ausreichend starker Senkung der LDL-Spiegel den HDL-Werten keine wirkliche Bedeutung mehr

zukommt. Dieser Frage wollte diese statistische Untersuchung nachgehen.

### Methodik

Die Autoren führten eine Post-hoc-Analyse der Ergebnisse der «Treating-to-New-Targets»-(TNT)-Studie durch. TNT war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie gewesen, in die Männer und Frauen zwischen 35 und 75 Jahren mit klinisch symptomatischer Koronarerkrankung (vorangegangener Myokardinfarkt, Angina pectoris mit belegter Koronarsklerose, St. n. Koronarrevaskularisation) Einschluss fanden. Die Teilnehmenden erhielten entweder 10 mg oder 80 mg Atorvastatin (Sortis®) täglich, und als primärer Wirksamkeitsparameter wurde die Zeit bis zum Auftreten eines schweren kardiovaskulären Ereignisses oder Todesfalls beobachtet. In dieser Analyse wurden die Daten von 9770 Teilnehmenden anhand der am Anfang (Monat 3) der doppelblinden Behandlungsphase dokumentierten HDL-Cholesterinwerte in Quintilen eingeteilt.

### Ergebnisse

Die Ausgangswerte des HDL-Cholesterins zeigten Beziehungen zu weiteren Risikofaktoren. Günstige höhere Werte hatten eher ältere Individuen, Frauen und Schlanke. Raucher waren in den höheren HDL-Quintilen seltener anzutreffen, Exraucher waren hingegen in allen Quintilen gleichmässig verteilt. Teilnehmende mit höheren HDL-Spiegeln unter der Statinbehandlung hatten auch höhere Konzentrationen von Apolipoprotein A-I (einer strukturellen Komponente von HDL) und tiefere Plasma-Triglyzerid-Konzentrationen. Apolipopro-

tein B (ein Bestandteil von Nicht-HDL-Lipoproteinen) nahm mit zunehmenden HDL-Spiegeln leicht ab ( $p < 0,001$ ). In der tiefsten HDL-Quintile war die Prävalenz eines Diabetes doppelt so hoch wie in der höchsten HDL-Quintile.

## Merksätze

- Bei Patienten, deren LDL-Cholesterinspiegel mit einer Statintherapie gesenkt wurde, war die prädiktive Aussagekraft des HDL-Cholesterinspiegels nur noch von grenzwertiger Signifikanz.
- Die negative Assoziation zwischen HDL-Cholesterin und schweren kardiovaskulären Ereignissen blieb auch bei LDL-Spiegeln unter 70 mg/dl erhalten.

In einer univariaten Analyse war die Ereignisrate in der höchsten HDL-Quintile im Vergleich zur tiefsten 40 Prozent geringer. Nach Korrektur für diverse Kovariablen blieb die HDL-Quintile ein signifikanter Prädiktor für schwere kardiovaskuläre Ereignisse mit einer 25-Prozent-Reduktion zwischen höchster und tiefster HDL-Quintile (Hazard Ratio [HR] 0,75, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,60–0,95). Das Herz-Kreislauf-Risiko unterschied sich über die HDL-Quintilen signifikant ( $p = 0,04$ ).

Die Beziehung zwischen HDL-Cholesterin und der Häufigkeit neuer kardiovaskulärer Ereignisse war unter beiden Atorvastatindosierungen zu beobachten, wobei die Ereignisse unter der hohen Dosis deutlich seltener auftraten. In beiden Dosierungsarmen waren jedoch tiefere HDL-Werte mit höheren Ereignisraten assoziiert. In der 10-mg-Gruppe bedeutete der Unterschied zwischen höchster und tiefster HDL-Quintile eine signifikante Reduktion um 30 Prozent (HR 0,71; 95%-KI 0,52–0,96), in der 80-mg-Gruppe erreichte der Unterschied hingegen keine Signifikanz (HR 0,81; 95%-KI 0,58–1,14).

Um die Beziehung zwischen HDL- und LDL-Cholesterinspiegeln auch unter Statinbehandlung zu quantifizieren, führten die Autoren eine stratifizierte Regressions-

analyse durch. In einem multivariaten Modell erwies sich dabei die HDL-Quintile als Prädiktor schwerer Gefässereignisse nur von Borderline-Signifikanz ( $p = 0,05$ ), mit fehlender Interaktion mit der Quintile des LDL-Cholesterinspiegels ( $p = 0,67$ ). Die Autoren schauten sich auch diejenigen Patienten in der tiefsten LDL-Cholesterinquintile ( $< 70$  mg/dl) an, und hier wurden sie doch fündig: Die kardiovaskulären Risiken unterschieden sich zwischen den verschiedenen HDL-Quintilen signifikant ( $p = 0,03$ ). TNT-Studienteilnehmer in der höchsten HDL-Quintile hatten gegenüber denjenigen in der tiefsten Quintile ein geringeres kardiovaskuläres Risiko (HR 0,61; 95% -KI 0,38–0,97).

Das Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterin zu Beginn der Statinbehandlung war hinsichtlich späterer schwerer Gefässereignisse von hoher prädiktiver Kraft. Beim tiefsten LDL:HDL-Quotienten lag die Ereignisrate bei 5,8 Prozent, beim höchsten hingegen bei 13,5 Prozent. Diese Aussagekraft des LDL:HDL-Quotienten blieb auch unter Statinbehandlung erhalten.

In einem Modell mit Berücksichtigung von Kovariablen bedeutete jede Zunahme des HDL-Cholesterinspiegels um 1 mg (0,03 mmol/l) eine Senkung des Risikos schwerer kardiovaskulärer Ereignisse um 1,1 Prozent ( $p = 0,003$ ).

### Diskussion

In dieser Post-hoc-Analyse war der HDL-Cholesterinspiegel selbst dann ein signifikanter Prädiktor schwerer Herz-Kreislauf-Ereignisse, wenn der LDL-Cholesterinausgangswert sowie alle anderen gleichzeitig vorhandenen Risikofaktoren berücksichtigt wurden. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse dahingehend, dass bei Patienten mit bestehender Koronarerkrankung höhere HDL-Cholesterinkonzentrationen das durch höhere LDL-Cholesterinspiegel erhöhte Risiko zu senken vermögen. Diese Schutzwirkung hoher HDL-Cholesterinspiegel bleibt auch dann erkennbar, wenn der LDL-Cholesterinwert durch intensive Statinbehandlung massiv auf unter 70 mg/dl gesenkt wird. Da HDL- und LDL-Cholesterinkonzentrationen voneinander unabhängig ein kardiovaskuläres Risiko vor-

hersagen, ist es nicht weiter erstaunlich, dass dies auch für den aus den beiden Werten gebildeten LDL:HDL-Quotienten zutrifft. Einschränkend stellen die Autoren fest, dass die Patienten in ihren HDL-Cholesterinquintilen hinsichtlich weiterer Risikofaktoren nicht gut ausbalanciert waren und sie auch keine individuellen Informationen zum Vorliegen eines metabolischen Syndroms hatten, das die HDL-Cholesterinspiegel seinerseits ungünstig beeinflusst. Insgesamt lässt sich feststellen, dass auch unter erfolgreicher LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen den anderen Lipiden weiter Aufmerksamkeit zuteil werden sollte. ■

Philip Barter et al.: For the Treating to New Targets Investigators: HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. NEJM 2007; 357: 1301-1310.

Interessenlage: Die Studie wurde durch die Firma Pfizer AG unterstützt.

Halid Bas

## Folsäuresupplementation zur Hirnschlagprävention

Eine Metaanalyse versucht, die Frage zu beantworten, ob eine Folsäuresupplementation in der Primärprävention von Hirnschlägen sinnvoll ist.

LANCET

Seit 1969 wird für die schwefelhaltige Aminosäure Homocystein postuliert, dass sie einen Einfluss auf atherosklerotische

Prozesse hat. Entsprechend werden erhöhte Homocysteinspiegel im Blut als beeinflussbarer, unabhängiger Risikofaktor für koronare Herzkrankheit, Hirnschlag und tiefe Venenthrombose propagiert. Die anfängliche Evidenz kam aus Fall-Kontroll-Studien, aber auch genetische Untersuchungen und eine Metaanalyse prospektiver Studien legten eine kausale Rolle nahe. Allerdings sind die bisher berichteten Studienergebnisse sehr inkonsistent, und eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch homocystein-senkende Therapien konnte in randomisierten Studien nicht bewiesen werden.

### ..... Merksätze .....

- Genetische und ältere Beobachtungsstudien lassen erhöhte Homocysteinspiegel im Blut als unabhängigen Risikofaktor für atherosklerotische Erkrankungen erscheinen.
- Entsprechend müsste eine therapeutische Senkung der Homocysteinkonzentration, beispielsweise mittels Folsäuresupplementation, einen Beitrag zur Senkung des kardiovaskulären Risikos leisten.
- Kontrollierte Studien haben bisher jedoch widersprüchliche Resultate gebracht.
- Eine neue Metaanalyse untersuchte den Einfluss auf das Hirnschlagrisiko und fand für die Folsäuresupplementation eine signifikante Schutzwirkung.

Für diese Diskrepanz zwischen frühen Beobachtungsstudien und den neueren klinischen Studien könnten verschiedene Faktoren verantwortlich sein. So erfolgten die neueren Studien allesamt bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Schädigung im Rahmen der Sekundärprävention. Vielleicht ist es dann für eine Schutzwirkung von Folsäure schon zu spät. Zudem ist die Herz-Kreislauf-Erkrankung eine heterogene klinische Einheit, sodass einzelne klinische Endpunkte auf eine Folsäuresupplementation unterschiedlich ansprechen könnten. Ein weiterer Einfluss ist in diesem Zusammenhang ebenfalls wichtig: In gewissen Ländern, etwa den USA oder Kanada, ist die Folsäureanreicherung von Getreideprodukten seit 1998 voll implementiert – und tatsächlich ist dort für die Jahre 1998 bis 2002 eine deutliche Beschleunigung der Abnahme der Hirn-schlagmortalität in allen Bevölkerungsschichten zu erkennen. Im Gegensatz dazu gab es in England und Wales, wo die Folsäureanreicherung (ebenso wie in der Schweiz) nicht obligatorisch ist, zwischen 1990 und 2002 keine signifikante Veränderung der Hirn-schlagsterblichkeit. Die Autoren der vorliegenden Metaanalyse werteten dies als deutlichen Hinweis auf eine mögliche, besonders günstige Auswirkung einer Folsäuresupplementation auf den Krankheitsendpunkt Hirn-schlag.

### Methodik

Die Autoren suchten in den üblichen Quellen nach allen randomisierten, kontrollierten Studien, die den Einfluss einer mindestens sechsmonatigen Folsäuresupplementation (mit oder ohne zusätzliche Vitamin-B-Zufuhr) auf das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht und den Endpunkt Hirn-schlag rapportiert hatten. Als Mass für den Effekt der Folsäuresupplementation auf das Hirn-schlagrisiko diente das relative Risiko (RR) in einem Random-Effect-Modell.

### Ergebnisse

Von den gesammelten Studien entsprachen schliesslich 8 Untersuchungen den Einschlusskriterien der Metaanalyse (je

3 in den USA und Europa, je 1 in Australien und Neuseeland).

Die Folsäuresupplementation reduzierte das Hirn-schlagrisiko um 18 Prozent (RR 0,82, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,68–1,00;  $p = 0,045$ ). Entsprechende statistische Analysen ergaben keine Hinweise auf signifikante Heterogenität. Unter Berücksichtigung weiterer Faktoren ergab sich zusätzlich ein grösserer Behandlungsnutzen bei einer Supplementationsdauer von mehr als 36 Monaten (RR 0,71, 95%-KI 0,57–0,87;  $p = 0,001$ ), bei einer mehr als 20-prozentigen Abnahme des Homocysteinspiegels (RR 0,77, 95%-KI 0,63–0,94;  $p = 0,012$ ), wenn gleichzeitig keine oder nur eine teilweise Folsäureanreicherung in Mehlprodukten erfolgte (RR 0,75, 95%-KI 0,62–0,91;  $p = 0,003$ ) und auch dann, wenn anamnestic kein Hirn-schlag bekannt war (RR 0,75, 95%-KI 0,62–0,90;  $p = 0,002$ ).

### Diskussion

«Unsere Metaanalyse bietet kohärente Evidenz, dass die Folsäuresupplementation das Hirn-schlagrisiko in der Primärprävention signifikant verringern kann», schreiben die Autoren. Eine letztes Jahr publizierte Metaanalyse von Bassano et al. war noch zum gegenteiligen Schluss gekommen. Auch dort ergab sich jedoch eine signifikante positive Assoziation, nachdem eine einzelne Studie an Patienten nach Hirn-schlag aus der Berechnung entfernt worden war.

Dass zwischen der Länge der Folsäuresupplementation und dem Hirn-schlagrisiko eine inverse Relation besteht, deuten die Autoren als Hinweis auf eine kausale Wirkung der Folsäurezufuhr. Dieselbe Beobachtung war in den einzelnen Studien ebenfalls gemacht worden. In der HOPE-2-Studie ergab sich ein günstiger Effekt erst nach 36-monatiger Intervention, und der Unterschied zwischen Kontrollen und mit zusätzlicher Folsäure versorgten Teilnehmern schien mit der Zeit zuzunehmen.

«Weitere Evidenz für eine kausale Beziehung bietet unsere Beobachtung, dass in Ländern mit Folsäure-Anreicherung von Getreideprodukten die zusätzliche Supplementierung mit Folsäure wenig Aus-

wirkungen auf das Hirn-schlagrisiko hatte», schreiben Wang und Mitautoren. Da sich in Ländern ohne Folsäureanreicherung mit der Folsäuresupplementation eine signifikante Senkung des Hirn-schlagrisikos erzielen liess, ist diesem Aspekt auch in der Wertung von Interventionsstudien Rechnung zu tragen. Wichtig dürfte dabei aber auch das Ausmass der erzielten Homocysteinreduktion im Blut sein. Hier sahen die Autoren eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, die sie als Hinweis werten, dass die Homocysteinabsenkung ein valabler Surrogat-Biomarker für das Hirn-schlagrisiko ist. Obwohl es Evidenz dafür gibt, dass eine Folsäuresupplementation das Risiko für Hirn-schlag senken kann, bleibt die Kontroverse hinsichtlich anderer kardiovaskulärer Endpunkte bestehen.

Auch diese Metaanalyse unterliegt den begrenzenden Bedingungen jeder derartigen Untersuchung, wie die Autoren anmerken. Die hier referierten Ergebnisse sollten also noch durch grosse klinische Studien bestätigt werden, die zurzeit laufen. ■

Xiaobin Wang et al.: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876-1882.

Interessenlage: Die Autoren deklarieren, keine Interessenkonflikte zu haben.

**Halid Bas**