

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