

# HDL-Cholesterin als Therapieziel

## Jenseits der LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen

### POSTGRADUATE MEDICINE

Da heute mit Statinen die LDL-Cholesterinspiegel sehr effektiv gesenkt werden können, laufen andere Lipide (z.B. HDL-Cholesterin und Triglyzeride) Gefahr, bei den therapeutischen Bemühungen übersehen zu werden.

Von Seiten der Gesundheitsbehörden, verschiedener Fachgesellschaften und der interessierten Industrie ist in den letzten beiden Dekaden nichts unversucht gelesen worden, der Ärzteschaft und dem breiten Publikum klar zu machen, dass hohes Cholesterin mit einem hohen kardiovaskulären Risiko einhergeht und dass eine Senkung dieses Risikos durch geeignete Massnahmen zu weniger Krankheit und Todesfällen führt.

Die Botschaft wurde bis zu einem gewissen Grad auch verstanden, und in den USA sowie anderen industrialisierten Ländern ist die kardiovaskuläre Mortalitätsrate gesunken. Dieser erfreulichen Feststellung stehen jedoch Besorgnis erregende Trends gegenüber, die in den Ländern mit hohem Lebensstandard und Nahrungsmittelüberfluss bewirken, dass die Menschen älter und fetter werden. Ebenfalls als negative Meldung wertet David T. Nash, Internist und Epidemiologe im amerikanischen Syracuse, die Beobach-

tung, dass die Therapiebemühungen in der kardiovaskulären Primär- und Sekundärprävention sich zu sehr auf die Senkung des LDL-Cholesterinspiegels konzentriert haben, wodurch möglicherweise andere Therapieansätze zu wenig Bedeutung erhielten oder gar vernachlässigt wurden.

In der Praxis äussert sich das auch darin, dass ein Lipidsenker verschrieben wird und die ebenso wichtigen therapeutischen Allgemeinmassnahmen wie Ernährung, körperliches Training, vollständiger Tabakverzicht unter den Tisch fallen.

In grossen doppelblinden, plazebokontrollierten, randomisierten Studien sind die Auswirkungen einer LDL-Cholesterinsenkung auf etliche relevante klinische Endpunkte breit untersucht und dokumentiert worden. Im Gegensatz dazu gibt es zu den Effekten einer Senkung erhöhter Triglyzeridwerte oder einer Anhebung tiefer HDL-Cholesterinwerte vorwiegend untergeordnete oder retrospektive Studien, wie Nash moniert. Dies kann man als natürliche Folge der Tatsache sehen, dass bisher spezifische Medikamente fehlen, die gezielt und ausschliesslich auf Triglyzerid- oder HDL-Cholesterinkonzentrationen einwirken. Ergänzend ist auch festzustellen, dass selbst in erfolgreichen Therapiestudien die Reduktion harter kardialer Endpunkte zwischen 15 und 30 Prozent lag, die Mehrheit der Patienten also noch immer an solchen Ereignissen erkrankte.

### HDL-Cholesterin und Triglyzeride

Patienten mit Koronarerkrankung zeigen oft eine Dyslipidämie, die aus einer Kombination abnormaler Plasmaspiegel der Triglyzeride und des HDL-Cholesterins mit oder ohne pathologische LDL-Cholesterin-

## Merkpunkte

- HDL-Cholesterin und Triglyzeride können durch diätetische Massnahmen und körperliches Training günstig beeinflusst werden. Medikamentös sind Fibrate effektiv.
- Ein rekombinantes Apolipoprotein, das den günstigen Effekt von HDL-Cholesterin imitiert, könnte vielleicht einmal zur direkten Reduktion atheromatöser Plaques eingesetzt werden.

spiegel besteht. Für das Risiko vorzeitiger Koronareignisse entscheidend sind triglyzeridreiche Lipoproteine. Sie sind dank ihrer Fähigkeit, in die Arterienwand einzudringen und dort atherosklerotische Prozesse in Gang zu setzen oder zu verschlimmern, ein unabhängiger Risikofaktor für ischämische Herzerkrankungen. Lipoproteine sind makromolekulare Komplexe, in deren Kern sich Tausende von Fettmolekülen (Triglyzeride und Cholesterinester) befinden, umgeben von einer Oberflächenhaut aus Phospholipiden und einem oder mehreren Apolipoproteinen (apo). Die Plasmaspiegel triglyzeridreicher Lipoproteine werden bestimmt durch die Sekretionsraten in Leber und Darm sowie durch den Abbau. Apo C-III ist das häufigste Apolipoprotein in diesen Lipoproteinen, die auch in menschlichen atherosklerotischen Plaques isoliert wurden. Patienten mit Hypertriglyzeridämie können eine erhöhte Sekretionsrate von Lipo-

## HDL-Cholesterin als Therapieziel

Tabelle: **Effekt lipidsenkender Medikamente auf HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A-I**

Medikamentenklasse	HDL-Cholesterin	Apo A-I
Nikotinsäure	+15% bis +30%	+5% bis +30%
Fibrate	+10% bis +15%	-5% bis +5%
Statine	+5% bis +10%	-5% bis +5%

(nach Morgan J, Carey C, Lincoff A, et al. High-density lipoprotein subfractions and risk of coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6[5]: 359–365)

proteinen sehr geringer Dichte (VLDL-Cholesterin) haben, was am häufigsten auf einer Insulinresistenz beruht, die mit einem erhöhten Rückstrom von Fettsäuren aus der Peripherie und gesteigerter Lipogenese unter erhöhten Insulinspiegeln einhergeht.

Das atherogene Potenzial triglyzeridreicher Lipoproteine entsteht auch durch eine Kombination mit erhöhten VLDL-, erniedrigten HDL-Cholesterinspiegeln und erhöhten Werten von kleinen, dichten LDL-Cholesterinpartikeln. Dass es auf erhöhte Triglyzeridwerte ankommt, zeigen auch Therapiestudien.

### Gesunde Gewohnheiten

Fettsucht und metabolisches Syndrom gehen meist Hand in Hand. Änderungen des Lebensstils würden hier auch die Lipidanomalien korrigieren. Zwar gibt es grosse individuelle Variationen bei den Auswirkungen körperlicher Aktivität, wie David T. Nash einräumt, aber im Allgemeinen genügen 30 bis 60 Minuten einer bescheidenen körperlichen Aktivität (z.B. Gehen), um einer weiteren Gewichtszunahme vorzubeugen und den Prozess der angestrebten Gewichtsabnahme in Gang zu setzen. Repetitives Training mittlerer Intensität erhöht die HDL-Cholesterinspiegel und senkt erhöhte Triglyzeridkonzentrationen. Auch der Verzicht auf Zigaretten soll die Spiegel dieses «guten» Lipids anheben.

Im Bereich der Ernährung kann ein geringerer Verzehr einfacher Zucker, die Vermeidung von überschüssigen Kalorien und von überschüssigem Alkoholkon-

sum erhöhte Triglyzeridkonzentrationen herunterholen – sofern diese Änderungen des Lebensstils für den Patienten akzeptabel und praktikabel sind.

In Studien hat sich die Supplementation von Traubenkernöl als wirksam zur Erhöhung der HDL-Cholesterinspiegel erwiesen. Eine solche Anreicherung kann etwa durch Verwendung von Traubenkernöl in der Salatsauce angestrebt werden. Ebenfalls wirksam, aber für viele Ärzte nicht ohne Weiteres akzeptabel ist der Rat zu einem (nur einem) alkoholischen Drink pro Tag, was bei Patienten ohne Alkoholismus oder Hypertriglyzeridämie auch einen HDL-Cholesterinanstieg bewirken kann.

### HDL-Cholesterin-Behandlungsstudien

Die eben geschilderten Lebensführungsmassnahmen können nicht ausreichen, um den HDL-Cholesterinspiegel in einem Ausmass anzuheben, das auch das koronare Risiko beeinflusst. Als Mechanismus für den günstigen Effekt geht man von der Vorstellung aus, dass es Aufgabe des HDL-Cholesterins ist, den Rücktransport von Cholesterin aus den Geweben in die Leber zu bewerkstelligen. Die erste grosse prospektive Untersuchung war die Helsinki-Studie, die zeigte, dass bei Männern mit erhöhten Nicht-HDL-Cholesterinwerten einem Anstieg des HDL-Cholesterins um 11 Prozent eine Abnahme koronarer Ereignisse von 34 Prozent entsprach. Der Vergleich erfolgte zwischen dem Clofibrat-Derivat Gemfibrozil (Gevilon®) und Plazebo. In der Folge haben weitere Be-

handlungsstudien bestätigt, dass Fibrate oder Nikotinsäure tiefe HDL-Cholesterinspiegel erhöhen, wobei der Anstieg des HDL-Cholesterins höher ausfällt als unter Statinen (Tabelle).

### Ein neues Apolipoprotein

Eine Variante von Apo-I (Apo-I Milano) führt bei den Trägern dieser genetischen Variation trotz tiefer HDL-Cholesterinspiegel zu Langlebigkeit und geringerer Atherosklerose. Inzwischen sind mit einem rekombinant hergestellten A-I-Milano-Phospholipidkomplex (ETC-216), der die lipidtransportierenden Eigenschaften von keimenden HDL-Cholesterinpartikeln imitiert, klinische Untersuchungen beim Menschen durchgeführt worden.

In einer kleinen doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studie erhielten 47 Patienten mit akutem Koronarsyndrom während fünf Wochen pro Woche eine ETC-216-Injektion. Mittels intravaskulären Ultraschalls liess sich das Atheromvolumen der betroffenen Koronararterie vor und nach dieser Therapie abschätzen. Das Ergebnis liess aufhorchen, gelang es doch, mit diesen wenigen Injektionen eine statistisch signifikante, wenn auch geringe Reduktion des Atheromvolumens um 1 bis 4 Prozent nachzuweisen. Ob sich auf diese Weise auch klinisch relevante kardiovaskuläre Endpunkte beeinflussen lassen, müssen grössere Studien, am ehesten auch in Kombination mit einer aggressiven Statintherapie, noch belegen. ●

*David T. Nash (Clinical Professor of Medicine, State University of New York Upstate Medical University College of Medicine, Syracuse/USA): Cardiovascular risk beyond LDL-C levels. Postgraduate Medicine 2004; 116 (No. 3): 11–15.*

**Halid Bas**

Interessenkonflikte: laut Originalpublikation keine.