

HDL-Cholesterin: Anhebung allein reduziert kardiovaskuläres Risiko nicht

LDL-Absenkung bleibt wichtiger

Eine gross angelegte Metaregressionsanalyse ergab, dass die Erhöhung des HDL-Cholesterins allein nicht mit einer Reduzierung des kardiovaskulären Risikos verbunden ist. Verbesserungen der klinischen Ergebnisse konnten lediglich mit einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels erreicht und erklärt werden.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

In grossen Kohortenstudien wurde HDL-Cholesterin als starker unabhängiger inverser Prädiktor für das Risiko einer koronaren Herzerkrankung identifiziert. Obwohl die inverse Relation für bestimmte Patientengruppen mit genetisch bedingt zu hohem oder zu niedrigem HDL-Cholesterin nicht zuzutreffen scheint, hat das britische National Cholesterol Education Program (NCEP) das HDL-Cholesterin als unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor anerkannt und empfiehlt ein Screening für alle Erwachsenen.

In Beobachtungsstudien konnte aus Veränderungen des HDL-Cholesterins jedoch nicht auf das Ausmass der Risikosenkung für koronare Ereignisse geschlossen werden. Viele grosse randomisierte Studien und Metaanalysen führten viel-

mehr zur Identifizierung des LDL-Cholesterins als vorrangiges Ziel der Lipidmodifizierung. Somit bleibt die Evidenz einer Verbesserung der kardiovaskulären Ergebnisse durch die Erhöhung des HDL-Cholesterins weiterhin umstritten. In klinischen Studien zur HDL-Cholesterin-anhebenden Substanz Niacin zeigte sich zwar eine Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse, in den entsprechenden Untersuchungen wurde jedoch entweder die Veränderung des HDL-Cholesterins nicht gemessen oder kein Abgleich für Veränderungen des LDL-Cholesterins vorgenommen. Auch in einer Auswertung von 19 Studien zu Statinen innerhalb eines systematischen Reviews konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Modifizierung des HDL-Cholesterins und der Risikoreduzierung für klinische Ergebnisse nachgewiesen werden.

Matthias Briel vom Universitätsspital Basel und sein internationales Team untersuchten jetzt in einem aktualisierten systematischen Review und einer Metaregressionsanalyse die Verbindung zwischen Veränderungen des HDL-Cholesterins und koronaren Ereignissen (Tod wegen koronarer Herzerkrankung und nicht tödliche Herzinfarkte), der Mortalität aufgrund koronarer Herzerkrankungen sowie der Gesamtmortalität. In die Untersuchung wurden 108 randomisierte Studien mit 299 310 Patienten eingeschlossen. In ihrer Auswertung berücksichtigten die Wissenschaftler alle gängigen lipidmodifizierenden Substanzklassen (Tabelle) und adjustierten nach Veränderungen des LDL-Cholesterins sowie der jeweiligen Therapieoption.

Lipidmodifizierung

Mit Ausnahme von n-3-Fettsäuren und Glitazonen reduzierten fast alle Interventionen das LDL-Cholesterin. Die HDL-Cholesterinspiegel erhöhten sich unter allen Medikationen ausser bei n-3-Fettsäuren, fettreduzierten Diäten, Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase-Inhibitoren und Probuco. Hochdosierte Statine (definiert als 80 mg/Tag Simvastatin oder Atorvastatin) senkten das HDL-Cholesterin leicht im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen, während die Statine insgesamt das HDL-Cholesterin geringfügig erhöhten.

Klinische Ergebnisse stehen nicht in Zusammenhang mit HDL-Cholesterin

Im systematischen Review und in der Metaregressionsanalyse zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der behandlungsinduzierten Veränderung der HDL-Cholesterinspiegel und den Risiken für koronare Ereignisse, der Mortalität aufgrund koronarer Herzerkrankungen oder der Gesamtmortalität.

In allen Analysen, in denen eine Adjustierung nach LDL-Cholesterin vorgenommen wurde, konnte anschliessend

..... Merksätze

- In der Metaregressionsanalyse war die Erhöhung des HDL-Cholesterins allein nicht mit einer Reduzierung des kardiovaskulären Risikos verbunden.
- Bei Adjustierung nach Veränderungen des LDL-Cholesterins gab es keine Verbindung mehr zwischen Modifizierungen des HDL-Cholesterins und koronaren Risiken.
- Zwischen Änderungen des LDL-Cholesterins und klinischen Ergebnissen bestand ein relevanter Zusammenhang.
- Bei Erhöhung des HDL-Cholesterins sollten die Einflüsse der Therapie auf funktionelle Eigenschaften des Lipids berücksichtigt werden.

Tabelle: Lipidsenker und Anzahl der ausgewerteten Studien

| Lipidsenkende Therapie | Anzahl der randomisierten Studien |
|---|--|
| Statine | 54: Vergleich mit Plazebo oder Standardmedikation 8: in denen eine weniger intensive Statintherapie mit einer intensiveren verglichen wurde |
| Fibrate | 9 |
| Resine (Ionenaustauscherharze) | 3 |
| Niacin in Kombination mit einem Statin, Fibrat oder Resin | 6 |
| n-3-Fettsäuren | 9 |
| Acyl-CoA-Cholesterol-Acyltransferase-Inhibitoren | 2 |
| Probucol (nicht im AK der Schweiz) | 2 |
| Hormone | 9 |
| Glitazone | 2 |
| Torcetrapib (nicht im AK der Schweiz) | 2 |
| Fettreduzierte Diäten und Chirurgie | 5 |

kein Zusammenhang mehr zwischen der Änderung des HDL-Cholesterins und koronaren Ergebnissen festgestellt werden. Zudem konnten klinische Ergebnisse unter Berücksichtigung aller Studien nur in weniger als 1 Prozent mit entsprechenden Modifizierungen der HDL-Cholesterinwerte erklärt werden, und auch Veränderungen des LDL-/HDL-Cholesterinquotienten konnten Variabilitäten klinischer Ergebnisse nicht besser erklären als die Änderungen des LDL-Cholesterins allein.

Quantitative Zusammenhänge mit LDL-Cholesterin

Zwischen der Modifizierung des LDL-Cholesterins und der Senkung des koronaren Risikos konnte dagegen ein statistisch relevanter, quantitativer Zusammenhang festgestellt werden. Bei Reduzierung des LDL-Cholesterins um 10 mg/dl (0,26 mmol/l) betrug bei Adjustierung nach HDL-Cholesterin und Substanzklasse die relative Senkung des Risikos 7,2 Prozent für Tod durch koronare Herzerkrankung, 7,1 Prozent für koronare Ereignisse aufgrund einer Herz-

erkrankung sowie 4,4 Prozent für die Gesamtmortalität. Die Änderung des LDL-Cholesterins erwies sich somit als signifikanter Prädiktor für koronare Ereignisse.

Diskussion: neue Interpretation des HDL-Cholesterins notwendig?

Die Ergebnisse des Reviews und der Metaregressionsanalyse tragen zur zunehmenden Evidenz bei, dass die ausschliessliche Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte nicht unbedingt zu einem kardiovaskulären Nutzen führt. Als eine mögliche Erklärung erachten die Autoren die These, dass lipidmodifizierende Substanzen und Diäten die funktionellen Eigenschaften des HDL-Cholesterins beeinflussen. HDL-Cholesterinpartikel unterscheiden sich beträchtlich hinsichtlich ihrer Grösse, Dichte, Zusammensetzung und Funktionen. Diese Unterschiede bestimmen höchstwahrscheinlich auch die Beziehung der jeweiligen HDL-Cholesterinsubfraktion zur Atherosklerose. So weisen neue Untersuchungen beispielsweise darauf hin, dass eine fettreduzierte ballaststoffreiche Ernährung in Kombi-

nation mit Sport proinflammatorisches HDL-Cholesterin in antientzündliches umwandelt.

Implikationen für die Praxis

Die Anhebung des HDL-Cholesterins ohne Berücksichtigung der Wirkungen der jeweiligen Therapieoption auf die funktionellen Eigenschaften des Blutlipids hat somit wahrscheinlich keinen grossen Nutzen zur Verhinderung kardialer Ereignisse. Die Einflüsse lipidmodifizierender Substanzen sollten daher in weiteren Studien evaluiert werden.

Die Ergebnisse des Reviews und der Metaregressionsanalyse unterstützen daher die Empfehlungen aktueller klinischer Richtlinien (Adult Treatment Panel III, American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute und American Diabetes Association), in denen zur Reduzierung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität als primäres Ziel die Veränderung des LDL-Cholesterins hervorgehoben wird. ■

Briel Matthias, Ferreira-Gonzalez Ignacio et al.: Association between change in high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: b:92; doi: 10.1136/bmj.b92.

Interessenkonflikte: Einer der mehr als 20 Koautoren ist Angestellter bei Pfizer.

Petra Stöltzing