

HDL – Quo vadis

Arnold von Eckardstein, Winfried März, Ulrich Laufs



Niedrige Plasmaspiegel von HDL-Cholesterin (HDL-C) sind in epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) assoziiert. In Zellkultur- und Tiermodellen üben HDL-Partikel potenziell antiatherogene Wirkungen aus. Alle bisher getesteten Medikamente zur HDL-C-Erhöhung waren nicht in der Lage, zusätzlich zu Statinen kardiovaskuläre Ereignisse zu verhüten. Auch Ergebnisse genetischer Studien stellten die kausale Rolle von für ASCVD in Frage. Allerdings reflektiert HDL-C nicht die Funktionalität von HDL-Partikeln.

ABKÜRZUNGEN

AD	Alzheimer-Krankheit
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
ApoA1	Apolipoprotein
ASCVD	atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen
CEK	Cholesterin-Efflux-Kapazität
CETP	Cholesterinester-Transferprotein
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High-Density-Lipoprotein
HDL-C	HDL-Cholesterin
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
rHDL	rekonstituiertes HDL
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SR-BI	Scavenger-Rezeptor-BI
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein

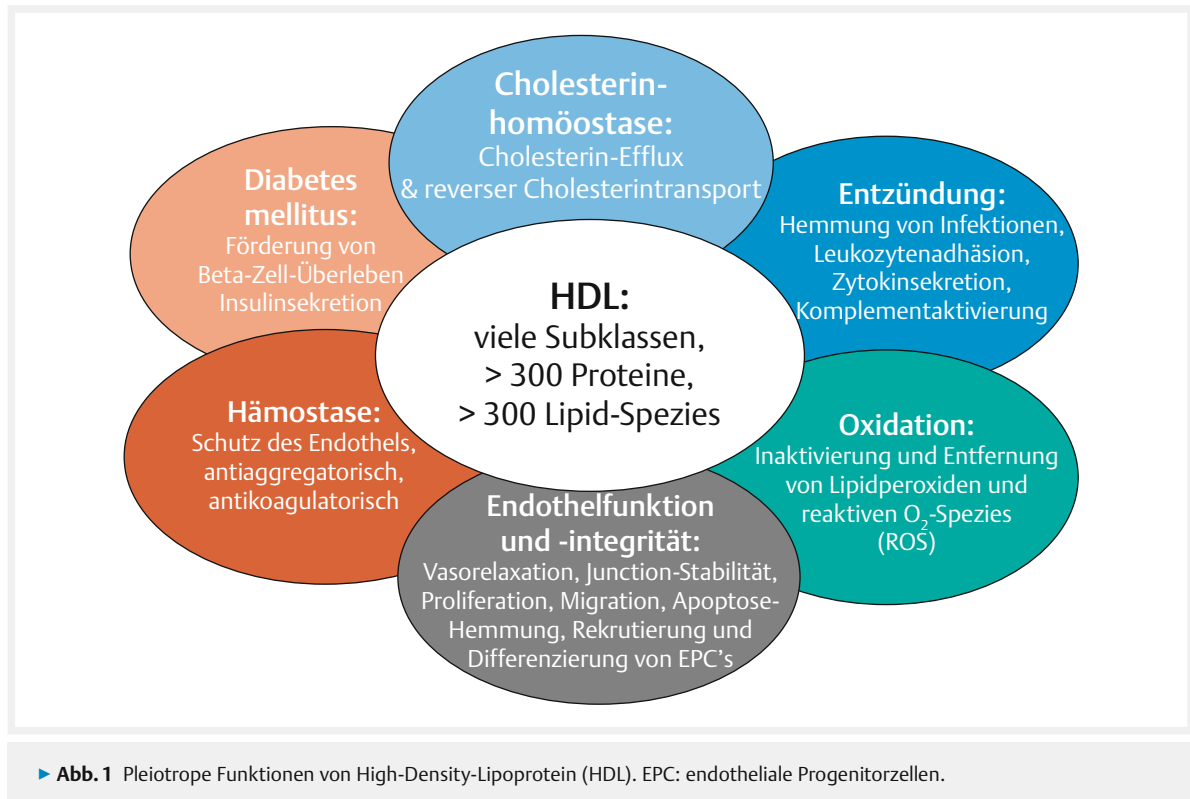
oder exogene Applikation von Apolipoprotein (ApoA1), dem am häufigsten vorkommenden Protein von HDL, vermindert oder sogar rückgängig gemacht [4]. Jedoch haben in randomisierten kontrollierten Studien HDL-C-erhöhende Medikamente wie Fibrate, Nikotinsäure (Niacin) oder Inhibitoren des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) nicht die Rate kardiovaskulärer Ereignisse vermindert [1, 3] und Infusionen von rekonstituiertem HDL (rHDL) führten nicht zu einer Rückbildung der Atherosklerose in Koronararterien oder Halsschlagadern [1, 5]. Zudem waren bei mehreren angeborenen Störungen des HDL-Stoffwechsels des Menschen oder genetischer Manipulation des HDL-Stoffwechsels in Mausmodellen niedrige oder hohe HDL-C-Spiegel nicht immer mit den Unterschieden im kardiovaskulären Risiko bzw. der atherosklerotischen Plaquelastung verbunden, die aufgrund der epidemiologischen Daten erwartet wurden [1, 4]. Zum Beispiel erhöht der Verlust der Scavenger-Rezeptor-BI-Funktion (SR-BI) trotz erhöhter HDL-C-Spiegel das Risiko von ASCVD-Ereignissen bei Trägern von SCARB1-Mutationen und das Ausmaß der Atherosklerose bei SCARB1-Knock-out-Mäusen [4, 6]. Aufgrund dieser widersprüchlichen Daten werden die kausale Rolle von HDL bei der Atherosklerose sowie die Eignung von HDL-C als therapeutisches Ziel heute angezweifelt [1]. Allerdings leiden sowohl die frühere Euphorie als auch die aktuelle Skepsis in der Diskussion über die Rolle von HDL bei ASCVD unter mehreren Missverständnissen.

Einleitung

Niedrige Plasmaspiegel von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) sind mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD), insbesondere koronare Herzkrankheit (KHK), verbunden [1, 2]. HDL-Partikel vermitteln biologische Aktivitäten, von denen viele als antiatherogen gelten: Beispielsweise vermitteln sie den reversen Transport von Cholesterin aus Makrophagen zur Leber, fördern sie die endotheliale Integrität und Funktion, hemmen sie Entzündungen durch Unterdrückung der Myelopoese, der Transmigration von Leukozyten durch das Endothel und der Aktivierung von Makrophagen, reduzieren sie die Lipidoxidation und inaktivieren sie oxidierte Lipide [1, 3] (► **Abb. 1**). Darüber hinaus wurde die Atherosklerose in mehreren Tiermodellen durch transgene Überexpression

Fehlende Kausalität und U-förmige Assoziation von HDL-Cholesterin mit atherosklerotischen vaskulären Erkrankungen

Menschen mit HDL-C-Spiegeln unterhalb der aus epidemiologischen Assoziationen abgeleiteten Risikoschwelle von 1,0 mmol/l oder 40 mg/dl haben häufig auch andere



Risikofaktoren für ASCVD, insbesondere Hypertriglyceridämie, einen latenten oder manifesten Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), Übergewicht oder Adipositas, Rauchen oder chronische Entzündungen wie chronisch-obstruktive Lungenerkrankung oder rheumatische Erkrankungen [1]. Trotz statistischer Unabhängigkeit ist HDL-C möglicherweise nur ein indirekter Marker dieser atherogenen Bedingungen. So wird insbesondere wegen der engen Stoffwechselbeziehungen zwischen HDL und triglyzeridreichen Lipoproteinen postuliert, dass ein niedriges HDL-C ein indirekter Langzeitindikator für postprandiale Hypertriglyceridämie und deren Atherogenität ist – ähnlich wie erhöhtes glykiertes Hämoglobin A1c ein Langzeitmarker für einen gestörten Glukosestoffwechsel, aber kein kausaler Faktor für die diabetischen Endorganschäden ist [1, 7].

Die Assoziation von HDL-C mit dem Risiko von ASCVD-Ereignissen wird traditionell als invers beschrieben. Hieraus resultierte die weit verbreitete Rezeption von HDL-C als „gutes Cholesterin“ und die Anwendung von „Je höher, desto besser“-Strategien, sowohl in der Patientenberatung als auch in der Arzneimittelentwicklung. Anders als beim Low-Density-Lipoprotein (LDL-C) ist die Beziehung zwischen HDL-C und dem kardiovaskulären Risiko jedoch nicht kontinuierlich. Bereits eine Metaanalyse von 68 Populationsstudien mit mehr als 300000 Teilnehmern und 2785 Myokardinfarkten durch die „Emerging Risk Factors Collaboration“ ergab, dass das für Confounder adjustierte Risiko eines Myokardinfarkts vom 1.–6. Dezil allmählich

abnimmt (d. h. bis etwa 1,3 mmol/l oder 50 mg/dl), nicht aber darüber hinaus [8]. Ähnliche Beobachtungen wurden bei mehr als 110000 und 630000 Teilnehmern dänischer bzw. kanadischer Bevölkerungsstudien gemacht [1]. Bemerkenswerterweise sind die Assoziationen von HDL-C mit gesamt- und krankheitsspezifischen Mortalitäten, einschließlich kardiovaskulärer Mortalität, sogar parabolisch (U-förmig): Sowohl in der dänischen als auch in der kanadischen Studie erreichten die inversen Assoziationen von HDL-C mit der Gesamtmortalität ihre Tiefpunkte bei 1,8–1,9 mmol/l (70–75 mg/dl) und 2,3–2,4 mmol/l (90–95 mg/dl) bei Männern bzw. Frauen. Jenseits dieser Schwellenwerte stieg das Sterberisiko mit weiter steigenden HDL-C-Spiegeln allmählich an [2].

Die Mehrzahl der Studien zu Fibraten, Niacin oder CETP-Inhibitoren definierte jedoch keine Obergrenze von HDL-C [9]. Auch die Mendelsche Randomisierung geht fälschlicherweise von kontinuierlichen „Je höher, desto besser“-Beziehungen zwischen HDL-C und klinischem Endpunkt aus [1, 10].

Merke

Niedrige HDL-C-Spiegel weisen auf ein erhöhtes ASCVD-Risiko hin, oft als Folge metabolischer oder entzündlicher Erkrankungen. Hohe HDL-C-Serumkonzentrationen bedeuten hingegen kein vermindertes ASCVD-Risiko. Quotienten aus HDL-C und LDL-C sind obsolet.

Limitationen von HDL-modifizierenden Medikamenten

Das Scheitern der randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu Fibraten (s. Box Zusatzinfo 1), Nikotinsäure und CETP-Inhibitoren (s. Box Zusatzinfo 2) [1, 9, 11, 12] wird häufig als Argument verwendet, um die Kausalität von HDL in der Pathogenese der Atherosklerose infrage zu stellen. Allerdings bewirkt keines dieser Medikamente – mit Ausnahme des ebenfalls nicht effektiven CETP-Inhibitors Dalcetrapib – spezifisch eine HDL-C-Erhöhung. Zum Teil üben sie stärkere Wirkungen auf Triglyzeride (Fibrate, Nikotinsäure), LDL-C und Lipoprotein(a) (Nikotinsäure) als auf HDL-C aus. Daher zeigen die Studien die fehlende Wirksamkeit der untersuchten Medikamente zur ASCVD-Prävention, beweisen jedoch nicht zwingend, dass HDL nicht therapeutisch nutzbar wären.

Nach dem Versagen von CETP-Inhibitoren wurden nur wenige Medikamenten-Entwicklungen gegen HDL fortgesetzt oder neu begonnen. Bei einigen neuen lipid-modifizierenden Medikamenten ist die Änderung des HDL-C-Spiegels nicht Ziel ihrer Entwicklung, sondern eine unbeabsichtigte Begleiterscheinung (► **Tab. 1**).

Einen direkten Beweis für die antiatherogene Wirkung von HDL beim Menschen erhofft man sich von Infusionen mit künstlich aus ApoA1 und Phosphatidylcholin rekonstituiertem HDL (rHDL), welche in hypercholesterinämischen Tiermodellen wirksam waren [5]. Erste ermunternde Ergebnisse von intrakoronaren Ultraschallstudien, die Plaque-Regression bei ACS-Patienten unter Behandlung mit rHDL anzeigten, wurden in größeren Studien nicht bestätigt. Derzeit wird nur einer von 3 Ansätzen – CSL112 – in einer großen randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie (ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndrome II = AEGIS II) weiterverfolgt. 17400 Patienten mit Myokardinfarkt werden innerhalb von 5 Tagen nach dem Ereignis auf 4 wöchentliche Infusionen von entweder 6 g CSL112 oder Placebo randomisiert [13]. Das primäre Ergebnis ist die Zeit bis zum ersten Auftreten der Kombination aus Tod kardiovaskulärer Ursache, Herzinfarkt oder Schlaganfall über 90 Tage. Sekundäre Endpunkte umfassen die Gesamtzahl der Krankenhausaufenthalte für koronare, zerebrale oder periphere Ischämie über 90 Tage und die Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten primären Endpunkts über 180 und 365 Tage. Die Ergebnisse werden voraussichtlich 2023 vorliegen.

ZUSATZINFO 1

Fibrate

Zwei alte Studien mit Gemfibrozil – ohne Statine – waren die einzigen, die signifikante Reduktionen von ASCVD-Ereignissen durch die Fibrate zeigten [15]. Gemfibrozil ist aufgrund seiner ausgeprägten

Arzneimittelinteraktion allerdings für die Patientenversorgung nicht gut geeignet. Post-hoc-Analysen dieser und der übrigen Fibratstudien zeigten relative Risikoreduktionen für Untergruppen von Patienten mit HDL-C- und Triglyzerid-Spiegeln < 35 mg/dl (0,9 mmol/l) und > 200 mg/dl (2,3 mmol/l) im Bereich von 27–65%. Allerdings fand die kürzlich publizierte PROMINENT-Studie selbst in einer nach diesen Kriterien selektierten Population von Diabetikern keine Wirksamkeit über die von Statinen hinaus [11]. Somit werden Fibrate heute nicht mehr als präventive Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen empfohlen. Offen ist die Frage, ob Fibrate andere mit Hypertriglyzeridämie assoziierte Krankheiten, z. B. akute Pankreatitis oder Steatohepatitis, verhüten.

ZUSATZINFO 2

CETP-Hemmer

CETP vermittelt den Austausch von Cholesterinestern von HDL gegen Triglyzeride von VLDL (Very-Low-Density-Lipoprotein) und LDL [12]. Die CETP-Inhibitoren Torcetrapib, Evacetrapib und Anacetrapib vermitteln einen Anstieg von HDL-C um 75–130% und eine Abnahme von LDL-C um 25–40% [12]. Der schwächere CETP-Inhibitor Dalcetrapib erhöht HDL-C um 30%, ohne einen LDL-C-Abfall zu verursachen [12]. CETP-Inhibitoren senken Lipoprotein(a) durch einen bisher unbekanntem Mechanismus um bis zu 35% [12]. Trotz ihrer positiven Auswirkungen auf die Lipoproteinspiegel wurden 3 Studien vorzeitig wegen erhöhter Mortalität (ILLUMINATE) oder Wirkungslosigkeit abgebrochen. Nur die Kombination von Statin mit Anacetrapib in der REVEAL-Studie zeitigte eine geringe Risikoreduktion, welche auf die Abnahme von LDL-C zurückgeführt wurde [9, 12, 15]. Möglicherweise hängt die Antiatherogenität der CETP-Hemmung von der Kapazität des LDL-Rezeptorwegs ab: Wenn dieser durch eine Statinbehandlung voll funktionsfähig ist, fördert CETP den reversen Cholesterintransport und sollte nicht blockiert werden [1, 9, 16]. Die durch CETP-Hemmung verlängerte Lebensdauer macht HDL-Partikel anfälliger für potenzielle pathologische Modifikationen. Aktuell ist keiner der CETP-Hemmer zur Patientenbehandlung zugelassen [1]. Ein neuer CETP-Hemmer, Obicetrapib, ist aktuell in klinischer Prüfung [14].

Biomarker für die Funktion von High-Density-Lipoprotein

Die weitere Entwicklung von HDL als therapeutisches Ziel ist vor allem durch das Fehlen von Biomarkern begrenzt,

► **Tab. 1** Medikamenten-Entwicklungen mit Auswirkungen auf den HDL-Stoffwechsel (Zusammenfassung nach [1, 3, 5, 9, 12, 13, 14]).

Wirkstoff	Wirkprinzip	Erhoffte Wirkweise	Effekte auf den HDL-Stoffwechsel	Klinische Prüfung
Dalcetrapib	CETP-Hemmung	Plaque-Regression bei Trägern eines bestimmten ADCY9-Allels	HDL-C-Anstieg um 30 %	pharmakogenetische Phase-III-Studie (Dal-GenE)
Obicetrapib	CETP-Hemmung	LDL-Rezeptor-unabhängige Senkung von LDL-C und triglyzeridreichen Lipoproteinen	HDL-C-Anstieg um mehr als 100 %	Phase III (PREVAIL)
rekonstituierte HDL (MDCO-216, Cer001, CSL112)	HDL-Analog	Plaque-Regression	verbesserte HDL-Funktion, intensiverer RCT	MDCO-216 und Cer001 nach Phase II gestoppt; CSL112 in Phase-III-Studie (AEGIS II)
ApoA1-mimetische Peptide	HDL-Analog	Plaque-Regression	Verbesserte HDL-Funktion, anti-inflammatorische Effekte	klinische Erprobung von FX-5A geplant
rekombinante LCAT (MEDI6012)	Enzym-Ersatztherapie	<ul style="list-style-type: none"> Verhinderung von LpX und Hemmung der Nephropathie bei familiärem LCAT-Mangel Plaque-Regression 	HDL-C-Anstieg um 60–100 %	Phase-IIb-Studie REAL-TIMI 63B
Apabetalone	BET-Inhibitor	HDL-C-Erhöhung und Plaque-Regression	geringe HDL-C-Erhöhung	keine Ereignisreduktion bei Patienten mit ACS und Diabetes
Evinacumab	Antikörper gegen ANGPTL3, einen Hemmer der LPL und EL	LDL-Rezeptor-unabhängige Senkung von LDL-C und triglyzeridreichen Lipoproteinen	HDL-C-Senkung um 20–30 %	zugelassen für die homozygote familiäre Hypercholesterinämie
Vupanorsen	Antisense-Nukleotid gegen ANGPTL3			Entwicklung wegen Hepatopathie gestoppt
MEDI5884	Antikörper gegen EL	HDL-C-Erhöhung und Plaque-Regression	HDL-C-Erhöhung um 100 %	Phase II
Volanesorsen	Antisense-Nukleotid gegen APOC3, einen Regulator der Lipoproteinlipase	Senkung von triglyzeridreichen Lipoproteinen und ihren Remnants	<ul style="list-style-type: none"> HDL-C-Erhöhung um 40 % Hemmung der von ApoC-III-vermittelten HDL-Dysfunktion 	zugelassen für das familiäre Chylomikronämie-Syndrom

ACS: akutes Koronarsyndrom, ADCY: Adenylatcyclase, AEGIS II: ApoA1 Event Reducing in Ischemic Syndrome II, ANGPTL3: Angiopoietin-ähnliches Protein 3, BET: Bromodomänen- und extraterminale Proteine, Apo: Apolipoprotein, CETP: Cholesterinester-Transferprotein, EL: endotheliale Lipase, HDL: High Density Lipoprotein, HDL-C: HDL-Cholesterin, LCAT: Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase, LDL: Low Density Lipoprotein, LDL-C: LDL-Cholesterin, LPL: Lipoproteinlipase, LpX: Lipoprotein X, ein atypisches, potenziell nephrotoxisches Lipoprotein, das bei LCAT-Defizienz und Cholestase gebildet wird, RCT: reverser Cholesterintransport

welche die funktionelle und kausale Rolle von HDL in der Pathogenese der Atherosklerose widerspiegeln. Das Cholesterin der HDL (d. h. HDL-C) vermittelt keine der potenziell antiatherogenen Aktivitäten von HDL. HDL-C stellt einen Surrogatmarker zur Abschätzung der HDL-Poolgröße dar, ohne die heterogene Zusammensetzung und damit die Funktionalität von HDL zu entschlüsseln [1, 3]. Auch die Ergebnisse zu Anzahl und Größe von HDL-Partikeln sind widersprüchlich [9, 17]. Weiterhin wurden Bioassays für die HDL-Funktion entwickelt. Unter ihnen wurde die Cholesterin-Efflux-Kapazität (CEK) am ausführlichsten untersucht. Eine aktuelle Metaanalyse

berichtet eine signifikante inverse und von HDL-C unabhängige Assoziation von CEK mit ASCVD und Mortalität [18]. Als arbeitsaufwendiger Bioassay ist CEK eher ein Forschungs- als ein diagnostisches Werkzeug. Zudem ist nicht bewiesen, dass die Vermittlung von Cholesterin-Efflux die relevanteste atheroprotektive Funktion von HDL ist. So führt die Behandlung mit CETP-Inhibitoren zu einem Anstieg der CEK von apoB-freien Seren oder Plasmen, ohne aber die kardiovaskulären Ereignisraten zu senken [9].

Erkrankungen	Assoziationen in Beobachtungsstudien	Klinischer Nutzen in Interventionsstudien	Genetische Kausalität	Tierexperimentelle Plausibilität
ASCVD	Parabolisch	Nein (CETP-Inhibitoren)	Nein (Gen-Scores)	Gen-abhängig
Diabetes	Invers	(ja) (post-hoc: CETP-Inhibitoren, akut: rHDL)	Ja (Gen-Scores) Nein (Kandidatengene)	Ja (ABCA1, APOA1)
Chronische Nierenkrankheit	Parabolisch	Nicht untersucht	Ja (Gen-Scores, genetische Syndrome)	Ja (LCAT)
Infektionen	Parabolisch	Nicht untersucht	Ja (Gen-Scores)	Ja (APOA1, rHDL)
Autoimmunkrankheit	Invers	Nicht untersucht	Nicht untersucht	Ja (APOA1, SCARB1)
Altersbedingte Makuladegeneration	Positiv	Nicht untersucht	Ja (Kandidatengene, GWAS)	Ja (ABCA1)
Alzheimer-Krankheit	Parabolisch?	Nicht untersucht	Nein (Gen-Scores) Ja (GWAS, eg ABCA1)	Ja (ABCA1)

► **Abb. 2** Beziehungen von HDL-Cholesterin zu verschiedenen Erkrankungen (nach Daten aus [9]). ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen, CETP: Cholesterinester-Transferprotein, rHDL: rekonstituiertes HDL.

HDL sind heterogen zusammengesetzt. Zusammen transportieren die verschiedenen Subklassen von HDL hunderte verschiedener Proteine und Lipide, von denen viele biologisch aktiv sind [1, 3, 9] (s. ► **Abb. 1**). Zum Beispiel zeigen ApoA1- oder Cholesterin-Konzentrationen in ApoC-III-freien Partikeln, aber nicht in Partikeln, die ApoC-III enthielten, die erwarteten inversen Assoziationen mit ASCVD-Ereignissen [19]. Mehrere massenspektrometrische Studien fanden starke Veränderungen im Lipidom oder Proteom von HDL bei Patienten mit akuter oder chronischer KHK oder als Reaktion auf eine Statintherapie [1, 3, 9]. Andere Studien fanden bei Patienten mit terminaler diabetischer Nephropathie, Herzinsuffizienz oder KHK, dass die Anreicherung von HDL mit pulmonalem Surfactantprotein B oder Serum-Amyloid-Protein A mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist [20]. Weiterhin spielt das inflammatorische Milieu im Serum eine Rolle für die HDL-Funktion, welches über die Serumkonzentrationen von Serumamyloid A [21] oder symmetrischem Dimethylarginin [22] ermittelt werden kann. Bisher hat sich jedoch keines dieser Verfahren für die Patientenversorgung durchgesetzt.

Merke

Nicht der Cholesteringehalt (also HDL-C), sondern die Zahl oder die Protein- und Lipidzusammensetzung der HDL-Partikel definieren die Funktion von HDL. Bislang sind aber entsprechende Messmethoden für den klinischen Einsatz nicht ausreichend validiert.

Mögliche Therapieziele jenseits von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen

Während der Evolution der Arten entstanden HDL als erste Lipoproteine. Als spät im Leben einsetzende Krankheiten limitieren ASCVD nicht das Überleben einer Spezies. Deswegen werden ASCVD-unabhängig Schutzfunktionen von HDL postuliert, die in ► **Abb. 2** zusammengefasst sind [1, 2]. Bitte beachten Sie die unterschiedlichen Richtungen der Assoziationen von HDL-C, die von invers (Diabetes, Autoimmun-Erkrankungen) über parabolisch (Infektionen, chronische Nierenerkrankungen, Mortalität) bis positiv (Alzheimer-Krankheit, altersbedingte Makuladegeneration) reichen.

Diabetes

Niedrige HDL-C-Spiegel sind bei Patienten mit T2DM häufig und gehen der Manifestation einer Hyperglykämie voraus. Aufgrund der vielfältigen Auswirkungen von Insulin auf den HDL-Stoffwechsel, von denen die meisten indirekt über freie Fettsäuren oder triglyzeridreiche Lipoproteine erfolgen, wurden diese Zusammenhänge lange Zeit durch umgekehrte Kausalität erklärt: Ein niedriges HDL-C ist Folge und nicht Ursache eines Diabetes und Prädiabetes [23]. In-vitro- und In-vivo-Studien deuten jedoch darauf hin, dass HDL Schutzfunktionen auf die Funktion und das Überleben von Betazellen der Bauchspeicheldrüse sowie auf die Empfindlichkeit von Zielzellen gegenüber Insulin ausübt [24]. Beim Menschen bewirkt die Infusion von künstlichem rHDL eine akute Senkung des Glukosespiegels. Post-hoc-Analysen der CETP-Inhibitor-Studien

fanden eine verbesserte Glykämiekontrolle bei den mit CETP-Inhibitoren behandelten Patienten sowie eine geringere Inzidenz von Diabetes im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Kontrollen [25]. Mendelsche Randomisierungsstudien lieferten allerdings widersprüchliche Ergebnisse zur genetischen Kausalität von HDL-C bei Diabetes [1].

Chronische Niereninsuffizienz

HDL-C zeigt eine parabolische Assoziation mit einer um > 30% sinkenden geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) oder der Inzidenz von eGFR < 60 ml/min und lieferte auch Hinweise auf eine genetische Kausalität [1]. Mutationen in APOA1, APOE, APOL1 und LCAT sind Ursachen für genetische Nephropathien [26]. Subgruppenanalysen aus klinischen Studien sind nicht konklusiv. Derzeit sind keine Mechanismen bekannt, durch die HDL nephroprotektiv wirkt. Da kleine HDL-Partikel glomerulär filtriert und tubulär mittels Megalin/Cubilin-Co-Rezeptoren wieder aufgenommen werden, könnte HDL schützende Moleküle an die Niere abgeben, z. B. Sphingosin-1-Phosphat [26].

Infektionen

Die Copenhagen-General-Population-Studie fand U-förmige Zusammenhänge zwischen HDL-C und der Inzidenz von Infektionen [2]. Die Assoziationen mit bakteriellen Infektionen waren stärker als die mit Virusinfektionen. Eine limitierte Mendelsche Randomisierungsanalyse mit 2 Loci (CETP und LIPC) lieferte erste Hinweise auf eine genetische Kausalität [2]. Genetische Kausalität existiert auch für die Assoziation von niedrigem HDL-C mit der Inzidenz und Letalität von Sepsis [27]. Mechanistisch werden die Bindung von Lipopolysacchariden, der Schutz epithelialer und endothelialer Barrieren oder modulatorische Effekte auf Leukozyten-Funktionen beschrieben [2]. In vitro hemmen HDL oder ApoA1 den Eintritt von Viren in Zielzellen [28]. HDL weisen schützende Eigenschaften gegenüber Protozoen auf. Ein besonders imponantes Beispiel ist der Schutz des Menschen vor *Trypanosoma brucei* durch ApoL1, welches durch eine Subfraktion von HDL transportiert wird und den Einzeller nach zellulärer Aufnahme des HDL-Komplexes durch lysosomale Schwellung tötet [29].

Autoimmunkrankheiten

Bei mehr als 110000 Teilnehmern dänischer Bevölkerungsstudien waren niedrige HDL-C-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Autoimmun-Erkrankung assoziiert [1, 2]. Unter den 42 untersuchten Krankheiten waren die Assoziationen von HDL-C mit Zöliakie, idiopathischer thrombozytopenischer Purpura, Morbus Sjögren, Diabetes mellitus Typ 1, entzündlichen Darmerkrankungen und Morbus Basedow am stärksten [2]. Die zugrunde liegenden Mechanismen beruhen womöglich auf immunmodulatorischen und organprotektiven Effekten von HDL [3]. Beispielsweise kön-

nen die antiapoptotischen Wirkungen von HDL auf Beta-zellen den Verlust der Insulinproduktion im Verlauf eines fortschreitenden Typ-1-Diabetes verzögern [24]. Darmentzündung ist bei ApoA1-Knock-out-Mäusen erhöht, nimmt jedoch bei Mäusen ab, die humanes ApoA1 überexprimierten oder mit ApoA1-mimetischen Peptiden gefüttert wurden [9].

Krebs

Mehrere epidemiologische Studien fanden inverse Zusammenhänge zwischen HDL-C und Krebs insgesamt sowie spezifischen Krebsarten wie Brustkrebs oder Darmkrebs [1, 9]. Derzeit gibt es keine Hinweise auf Kausalität. Möglicherweise ist niedriges HDL-C nur ein indirekter Hinweis auf das Vorliegen anderer kausaler Krebsrisikofaktoren, wie zum Beispiel Rauchen, Übergewicht und Fettleibigkeit, Typ-2-Diabetes oder chronisch-entzündliche Erkrankungen. Selbst wenn HDL nicht ursächlich mit Krebs zusammenhängt, bietet es Möglichkeiten zur therapeutischen oder diagnostischen Nutzung: Wahrscheinlich, um ihren hohen Bedarf an Cholesterin für das Wachstum zu decken, zeigen viele Krebsarten eine hohe Expression von Lipoproteinrezeptoren, einschließlich SR-BI [30]. Dies kann potenziell durch die Verwendung von rHDL für die Verabreichung von Krebsmedikamenten oder Tracern für die Bildgebung ausgenutzt werden [31].

Alzheimer-Krankheit und altersbedingte Makuladegeneration

In den Kopenhagener Studien wurden hohe HDL-C-Spiegel > 95. Perzentile mit erhöhten Risiken für Demenz und Alzheimer-Krankheit (AD) assoziiert [1, 10]. Auch das Risiko für altersbedingte Makuladegeneration (AMD) steigt mit HDL-C und noch mehr mit ApoA1-Spiegeln [1, 9]. Mendelsche Randomisierungsstudien fanden Hinweise auf genetische Kausalität von höherem HDL-C für das höhere Risiko von AMD, aber nicht AD [1]. CETP, APOE und LIPC waren wichtige Treiber der genetischen Assoziation zwischen HDL-C und AMD [10]. Kandidatengen-Ansätze sowie genomweite Assoziationsstudien fanden zudem ABCA1 als genetische Determinante von AD- und AMD-Risiken [1]. Ebenso deuten gewebespezifische Knock-out-Experimente an Mäusen darauf hin, dass der Verlust der ABCA1-Funktion in Neuronen und retinalen Pigment-Epithelzellen die neurokognitiven bzw. retinalen Funktionen beeinträchtigt [32, 33]. ABCA1 ist limitierend für Cholesterin-Efflux und HDL-Bildung. Der auf den ersten Blick bestehende Widerspruch zwischen den Assoziationen von AD und AMD mit hohen HDL-C-Spiegeln im peripheren Blut, aber lokal reduziertem Cholesterin-Efflux im Gehirn und in der Netzhaut kann durch die enge Trennung dieser Kompartimente durch die Blut-Hirnschranke aufgelöst werden. Dies bedeutet aber auch, dass systemische HDL-C-erhöhende Therapien, z. B. CETP-Hemmer, nicht notwendigerweise AMD und AD begünstigen, zumindest nicht, wenn diese Medikamente

nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren und dadurch auch lokale Effekte haben.

Merke

Experimentelle, epidemiologische, genetische und klinische Befunde weisen auf kausale Effekte der HDL für etliche Erkrankungen über ASCVD hinaus. Aktuell ergeben sich aus diesen Befunden keine klinischen Implikationen.

Implikationen für die klinische Praxis

Niedriges HDL-Cholesterin

Im Gegensatz zu LDL-C ist HDL-C kein Behandlungsziel [34]. HDL-C ist jedoch weiterhin Teil der ASCVD-Risikoschätzung, sowohl direkt als auch indirekt durch die Verwendung von HDL-C zur Berechnung von Non-HDL-Cholesterin oder sogar LDL-Cholesterin [35]. Insbesondere bei asymptomatischen Patienten ohne lipidmodifizierende Behandlung gilt ein niedriger HDL-C-Spiegel weiterhin als Risikofaktor für die Entwicklung von ASCVD. Schließlich ist ein niedriges HDL-C weiterhin Bestandteil der Definitionen für das metabolische Syndrom, was auf erhöhte Risiken nicht nur für ASCVD, sondern auch für Diabetes und andere mit Fettleibigkeit zusammenhängende Krankheiten hinweist. Der Nachweis niedriger HDL-C-Spiegel sollte Ärzte und Patienten dazu veranlassen, die Kontrolle anderer Risikofaktoren zu optimieren [1]. Die abgeschwächte Assoziation von niedrigem HDL-C mit dem ASCVD-Risiko bei intensiver Statintherapie [9] zeigt die Bedeutung einer konsequenten LDL-C-Senkung bei diesen Patienten. Weitere wichtige Maßnahmen sind die Raucherentwöhnung, die Korrektur von Fettleibigkeit und Übergewicht sowie die Behandlung von Bluthochdruck und der Ausschluss von systemischen inflammatorischen Erkrankungen.

Hohes HDL-Cholesterin

Von großer klinischer Bedeutung ist die Verabschiedung von hohen HDL-C-Spiegeln als Schutzfaktor. Hohe HDL-C-Spiegel bedeuten kein geringeres ASCVD-Risiko als mittlere Spiegel, aber höhere Risiken für Infektionen und frühere Sterblichkeit. Hohe HDL-C-Spiegel bedeuten somit keine Entwarnung beim Vorliegen anderer Risikofaktoren, z. B. LDL-Hypercholesterinämie. Klinische Laboratorien sowie Kliniker und Praktiker sollten die immer noch weit verbreitete klinische Praxis zur Berechnung von Gesamtcholesterin/HDL-C- oder LDL-C/HDL-C-Ratios beenden, um nicht das Risiko von Personen mit hohem HDL-C zu unterschätzen. Leider berücksichtigen auch die Algorithmen für die Schätzung des ASCVD-Risikos nicht die diskontinuierliche Beziehung von HDL-C mit dem Risiko, sondern deeskalieren das Risiko bei (sehr) hohen HDL-C-Spiegeln. Auch hier sind Anpassungen nötig.

Die Diskussion um die therapeutischen Folgen hoher HDL-C-Spiegel steckt noch in den Kinderschuhen. Es ist nicht klar, ob die Assoziationen von hohem HDL-C mit erhöhter Mortalität und Risiken für chronische Niereninsuffizienz, Infektionskrankheiten, AD oder AMD kausal sind. Ein wichtiger potenzieller Einflussfaktor ist übermäßiger Alkoholkonsum [2]. In Ermangelung von HDL-C-senkenden Behandlungen mit nachgewiesener Wirksamkeit ist es ratsam, sich auch bei Patienten mit hohem HDL-C auf die Kontrolle anderer kausaler Risikofaktoren zu konzentrieren, wie bei Patienten mit niedrigem HDL-C beschrieben.

HINWEIS

Das zugehörige Fortbildungsmodul der DACH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen findet sich unter: www.dach-praevention.eu/fortbildung-lipidologie/#modul-9

KERNAUSSAGEN

- Niedriges HDL-C ist ein Risikomarker; hohes HDL-C ist nicht protektiv; der HDL/LDL-Quotient ist obsolet.
- Eine lebensstilassoziierte HDL-C-Erhöhung durch Nichtrauchen und körperliche Aktivität ist mit einer Reduktion von ASCVD assoziiert.
- HDL-C ist, anders als LDL-C oder Non-HDL-C, kein Ziel für medikamentöse Therapien zur Reduktion des ASCVD-Risikos.
- Aktuelle Forschungsergebnisse zur Bestimmung der HDL-Funktion sind interessant, aber aktuell noch ohne klinische Konsequenz.
- Dasselbe gilt für die epidemiologischen und genetischen Beziehungen von HDL-C zu nicht kardiovaskulären Erkrankungen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein

Facharzt für Labormedizin. Seit 2001 Ordentlicher Professor für Klinische Chemie an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich und Direktor des Instituts für Klinische Chemie des Universitätsspitals Zürich. Forschungsschwerpunkte: Risikofaktoren und Biomarker für Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen sowie Struktur, Funktion, Stoffwechsel und Regulation von HDL und Sphingolipiden. Cheferausgeber von *Atherosclerosis*.



Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März

Universitätsprofessor am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz (A) und Arbeitsgruppenleiter an der Medizinischen Klinik V der Universitätsmedizin Mannheim. Schwerpunkte: Genetik, Pathophysiologie und Behandlung von Fettstoffwechselerkrankungen sowie Genetik von Herz-, Gefäß- und Nierenerkrankungen. Direktor der SYNLAB-Akademie. Etablierung von CaReHigh.



Prof. Dr. med Ulrich Laufs

Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am UK Leipzig. Medizinstudium in Bochum und Hamburg. Facharzt Ausbildung an der Klinik für Innere Medizin III des UKs des Saarlandes: FA für Innere Medizin 2003, Kardiologie 2005, Angiologie 2007 und Internistische Intensivmedizin 2009, Habilitation 2004, Professur für Klinisch-Experimentelle Medizin 2008. Seit 2017 W3-Professur für Kardiologie der Universität Leipzig.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein

Universitäres Zentrum für Labormedizin und Pathologie,
Universitätsspital Zürich
Rämistr. 100
8092 Zürich
Schweiz
arnold.voneckardstein@usz.ch

Literatur

- [1] von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT et al. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J* 2022; ehac605. doi:10.1093/eurheartj/ehac605
- [2] Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Novel Insights From Human Studies on the Role of High-Density Lipoprotein in Mortality and Noncardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41: 128–140. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314050
- [3] Rohatgi A, Westerterp M, von Eckardstein A et al. HDL in the 21st Century: A Multifunctional Roadmap for Future HDL Research. *Circulation* 2021; 143: 2293–2309. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.044221
- [4] Hoekstra M, Van Eck M. Mouse models of disturbed HDL metabolism. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 224: 301–336. doi:10.1007/978-3-319-09665-0_9
- [5] He H, Hong K, Liu L. Artificial high-density lipoprotein-mimicking nanotherapeutics for the treatment of cardiovascular diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2021; 13: e1737. doi:10.1002/wnan.1737
- [6] Zanoni P, Khetarpal SA, Larach DB et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science* 2016; 351: 1166–1171. doi:10.1126/science.aad3517
- [7] Langsted A, Jensen AMR, Varbo A et al. Low High-Density Lipoprotein Cholesterol to Monitor Long-Term Average Increased Triglycerides. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: dgz265. doi:10.1210/clinem/dgz265
- [8] Emerging Risk Factors Collaboration. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000. doi:10.1001/jama.2009.1619
- [9] von Eckardstein A. High Density Lipoproteins: Is There a Comeback as a Therapeutic Target? In: von Eckardstein A, Binder CJ, (eds.) *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2022
- [10] Kjeldsen EW, Thomassen JQ, Frikke-Schmidt R. HDL cholesterol concentrations and risk of atherosclerotic cardiovascular disease – Insights from randomized clinical trials and human genetics. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2022; 1867: 159063. doi:10.1016/j.bbalip.2021.159063
- [11] Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022; 387: 1923–1934. doi:10.1056/NEJMoa2210645
- [12] Nicholls SJ, Ray KK, Nelson AJ et al. Can we revive CETP-inhibitors for the prevention of cardiovascular disease? *Curr Opin Lipidol* 2022; 33: 319–325. doi:10.1097/MOL.0000000000000854
- [13] Gibson CM, Kastelein JJP, Phillips AT et al. Rationale and design of ApoA-I Event Reducing in Ischemic Syndromes II (AEGIS-II): A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the efficacy and safety of CSL112 in subjects after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2021; 231: 121–127. doi:10.1016/j.ahj.2020.10.052
- [14] Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med* 2022; 28: 1672–1678. doi:10.1038/s41591-022-01936-7
- [15] Keene D, Price C, Shun-Shin MJ et al. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ* 2014; 349: g4379. doi:10.1136/bmj.g4379
- [16] Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN et al. Association of Genetic Variants Related to CETP Inhibitors and Statins With Lipoprotein Levels and Cardiovascular Risk. *JAMA* 2017; 318: 947–956. doi:10.1001/jama.2017.11467
- [17] Quesada JA, Bertomeu-González V, Orozco-Beltrán D et al. The benefits of measuring the size and number of lipoprotein particles for cardiovascular risk prediction: A systematic review and meta-analysis; 2022. doi:10.1016/j.arteri.2022.11.001
- [18] Soria-Flórido MT, Schröder H, Grau M et al. High density lipoprotein functionality and cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2020; 302: 36–42. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.015
- [19] Jensen MK, Aroner SA, Mukamal KJ et al. High-Density Lipoprotein Subspecies Defined by Presence of Apolipoprotein C-III and Incident Coronary Heart Disease in Four Cohorts. *Circulation* 2018; 137: 1364–1373. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031276
- [20] Frey K, von Eckardstein A. HDL, heart disease, and the lung. *J Lipid Res* 2022; 63: 100217. doi:10.1016/j.jlr.2022.100217
- [21] Zewinger S, Drechsler C, Kleber ME et al. Serum amyloid A: high-density lipoproteins interaction and cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2015; 36: 3007–3016. doi:10.1093/eurheartj/ehv352
- [22] Zewinger S, Kleber ME, Rohrer L et al. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease.

- Eur Heart J 2017; 38: 1597–1607. doi:10.1093/eurheartj/ehx118
- [23] Vollenweider P, von Eckardstein A, Widmann C. HDLs, diabetes, and metabolic syndrome. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 224: 405–421. doi:10.1007/978-3-319-09665-0_12
- [24] Manandhar B, Cochran BJ, Rye KA. Role of High-Density Lipoproteins in Cholesterol Homeostasis and Glycemic Control. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e013531. doi:10.1161/JAHA.119.013531
- [25] Dangas K, Navar AM, Kastelein JJP. The effect of CETP inhibitors on new-onset diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; 8: 622–632. doi:10.1093/ehjcvp/pvac025
- [26] Strazzella A, Ossoli A, Calabresi L. High-Density Lipoproteins and the Kidney. *Cells* 2021; 10: 764. doi:10.3390/cells10040764
- [27] Trinder M, Wang Y, Madsen CM et al. Inhibition of Cholesteryl Ester Transfer Protein Preserves High-Density Lipoprotein Cholesterol and Improves Survival in Sepsis. *Circulation* 2021; 143: 921–934. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048568
- [28] Meilhac O, Tanaka S, Couret D. High-Density Lipoproteins Are Bug Scavengers. *Biomolecules* 2020; 10: 598. doi:10.3390/biom10040598
- [29] Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 and Kidney Disease: From Genetics to Biology. *Annu Rev Physiol* 2020; 82: 323–342. doi:10.1146/annurev-physiol-021119-034345
- [30] Velagapudi S, Schraml P, Yalcinkaya M et al. Scavenger receptor BI promotes cytoplasmic accumulation of lipoproteins in clear-cell renal cell carcinoma. *J Lipid Res* 2018; 59: 2188–2201. doi:10.1194/jlr.M083311
- [31] Morin EE, Li XA, Schwendeman A. HDL in Endocrine Carcinomas: Biomarker, Drug Carrier, and Potential Therapeutic. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 715. doi:10.3389/fendo.2018.00715
- [32] Behl T, Kaur I, Sehgal A et al. The Interplay of ABC Transporters in Aβ Translocation and Cholesterol Metabolism: Implicating Their Roles in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol* 2021; 58: 1564–1582. doi:10.1007/s12035-020-02211-x
- [33] Storti F, Klee K, Todorova V et al. Impaired ABCA1/ABCG1-mediated lipid efflux in the mouse retinal pigment epithelium (RPE) leads to retinal degeneration. *Elife* 2019; 8: e45100. doi:10.7554/eLife.45100
- [34] Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- [35] Martins J, Rossouw HM, Pillay TS. How should low-density lipoprotein cholesterol be calculated in 2022? *Curr Opin Lipidol* 2022; 33: 237–256. doi:10.1097/MOL.0000000000000833

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2023; 148: 627–635

Artikel online veröffentlicht 20.4.2023

DOI 10.1055/a-1516-2731

ISSN 0012-0472

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

