



Hoher HDL-Cholesterin-Wert

High HDL Cholesterol Level

Frage

Eine 68-jährige Patientin mit einem BMI von 28,5 und einer antihypertensiven Behandlung weist einen Gesamtcholesterinwert von 300 mg/dl, einen LDL-Cholesterin-Wert von 150 mg/dl und einen HDL-Cholesterin-Wert von 100 mg/dl auf. Ist dieser hohe HDL-Cholesterin-Wert ein kardiovaskulärer Schutzfaktor, der das kardiovaskuläre Risiko soweit senkt, dass eine medikamentöse Senkung des LDL-Cholesterin-Wertes unnötig wird?

Antwort

Auch wenn ein hoher HDL-Cholesterin-Wert aufgrund epidemiologischer Studien einen kardiovaskulären Schutzfaktor darstellt, ist nicht klar, in welchen Fällen dieser die atherogene Wirkung eines gleichzeitig erhöhten LDL-Cholesterin-Wertes ausreichend abschwächt und in welchen Fällen nicht. Da es zu der Fragestellung leider keine ausreichende Studienlage gibt, gibt es auch keine klaren Empfehlungen, wie man vorgehen soll, wenn sowohl das LDL- wie auch das HDL-Cholesterin erhöht ist. Man ist darauf angewiesen, primär das kardiovaskuläre Gesamtrisiko – in das in der Regel der HDL-Wert nicht eingeht – zu berechnen und dann eine Therapieentscheidung zu treffen. Fällt diese nur sehr knapp für „Behandeln“ aus, dann kann ein hoher HDL eventuell für eine Entscheidung gegen die Behandlung sprechen.

Question

A 68 year old women with a BMI of 28.5 and antihypertensive treatment, has a total cholesterol level of 300mg/dl, an LDL cholesterol level of 150 mg / dl and an HDL cholesterol level of 100 mg / dl. Is the high HDL cholesterol level a cardiovascular protective factor that reduces the cardiovascular risk so that a drug lowering LDL cholesterol is unnecessary?

Answer

Even if a high HDL cholesterol level is shown to be a cardiovascular protective factor in epidemiologic studies, is not clear whether or not this mitigates the effect of a simultaneous increase in atherogenic LDL cholesterol. Since there are no adequate study data, there are no clear recommendations on how to proceed if a patient has both increased the LDL- and the HDL-cholesterol. The only solution to this dilemma is to calculate the total cardiovascular risk – in which as a rule the HDL value does not enter – and then to make a treatment decision. If this falls short for „treating“, a high HDL can possibly be an argument against the treatment.

Hintergrund

Aus epidemiologischen Studien ist schon lange bekannt, dass das kardiovaskuläre Risiko nicht nur direkt proportional zum LDL-Cholesterin-Wert ist, sondern auch umgekehrt proportional zum HDL-Cholesterin-Wert, und zwar unabhängig von ersterem. Niedrige HDL-Cholesterin-Werte (unter 40 mg/dl) sind mit früh auftretender KHK (vor dem 55.Lj. beim Mann und vor dem 65.Lj. bei der Frau) assoziiert [1]. Hohe HDL-Cholesterin-Werte (über 60 mg/dl) sind mit erniedrigtem Risiko für KHK und niedrigem kardiovaskulärem Risiko verbunden, Werte von über 75 mg/dl anscheinend sogar mit dem „Langlebigkeits-Syndrom“ [2].

HDL-Cholesterin hat anti-atherogene Eigenschaften, und zwar in erster Linie über den sogenannten umgekehrten Cholesterintransport (über-

schüssiges Cholesterin wird aus Zellen und atherosklerotischen Plaques entfernt), aber auch über Antioxidation, Thromboseschutz, Schutz des Endothels und Erhaltung der Blutflißeigenschaften durch Förderung der Verformbarkeit der Erythrozyten [3]. Eiweißstoffe wie apo A-I (dieser stabilisiert die Erythrozytenmembran und reduziert dadurch die calciuminduzierte prothrombotische Aktivität) und Enzyme wie die Paraoxonase (diese hemmt die Oxidation von LDL zum „oxLDL“) bewerkstelligen diese anti-atherogenen Eigenschaften und scheinen in den kleinen HDL-Partikeln mehr Wirkung zu entfalten als in den großen [4]. HDL stützt außerdem die endotheliale Funktion mittels Steigerung der eNOS (endothelial nitric oxide synthase) [5], hemmt die Expression des sog. Zelladhäsionsmoleküls [6] und spielt eine wichtige Rolle bei der Blutzuckerho-

möostase durch Steigerung der Insulinproduktion in den pankreatischen Betazellen [7].

Hohe HDL-Werte bedeuten anscheinend meist *große* HDL-Partikel, und diese Patienten scheinen meist auch *große leichte* LDL-Partikel zu haben, und zwar in normaler Konzentration. Patienten mit hohen HDL-Werten, hohen LDL-Cholesterin-Werten, aber normaler LDL-Partikel-Konzentration haben offenbar kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, während Patienten mit denselben Werten, aber hoher Konzentration kleiner dichter LDL-Partikel ein mehrfach erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen (bis zu 3–7 mal höher) [8]. Die LDL-Partikel-Konzentration lässt sich indirekt durch Bestimmung eines erhöhten Apolipoprotein-B-Spiegels, oder direkt mittels einer NMR (Nuclear Magnetic Resonance)-Spektroskopie oder einer Ultrazentrifugation messen.

Suchbegriffe / Suchfrage (PICO = Population, Intervention, Comparison, Outcome)

Ist bei PatientInnen mit erhöhten Werten von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin (P) ein sehr hoher HDL-Cholesterin-Wert ein solcher kardiovaskulärer Schutzfaktor (I), dass eine medikamentöse Senkung des erhöhten LDL-Cholesterins (C) überflüssig wird, um das kardiovaskuläre Risiko niedrig zu halten (O)?

Suchstrategie

Wir durchsuchten die internationalen Leitliniensammlungen und die Sekundärdatenbanken *Cochrane Library*, *Clinical Evidence* und *UpToDate*. Eine systematische Recherche der Primärliteratur wurde nicht durchgeführt.

Ergebnisse

- In randomisierten Studien, die ursprünglich zur Senkung des LDL-Cholesterins durchgeführt wurden [8, 9], glaubten die Autoren indirekt herausgefunden zu haben, dass eine Anhebung besonders niedriger HDL-Werte das kardiovaskuläre Risiko unabhängig von den LDL-Werten senke. Diese indirekte Evidenz wird aber von einer Meta-Analyse von 108 Studien, in de-

nen die Anhebung des HDL-Cholesterins analysiert wird, nicht bestätigt [10].

- Manche Leitlinien betrachten hohe HDL-Cholesterin-Werte (über 60 mg/dl) als „negativen“ kardiovaskulären Risikofaktor und erlauben bei dessen Vorhandensein den Abzug eines Punktes in ihren Scores für das kardiovaskuläre Risiko [11, 12], während sie besonders niedrige HDL-Cholesterin-Werte (in diesem Fall unter 40 mg/dl) als zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor werten [12].
- Andere Leitlinien würdigen den Stellenwert des HDL, indem sie in ihren Scores für das kardiovaskuläre Risiko die Verhältniszahl Gesamtcholesterin zu HDL oder die Verhältniszahl LDL zu HDL formulieren, an Stelle des LDL-Cholesterin-Wertes [13,14,15] oder zusätzlich zu diesem [16, 17]. Andere Autoren lehnen aber diese Verhältniszahlen (Gesamtcholesterin zu HDL oder LDL zu HDL) als Grundlage für Therapieempfehlungen ab, da es dafür keinerlei Evidenz aus randomisierten Studien gibt [8].
- Die Mehrzahl der Leitlinien [8, 9, 18] empfiehlt zwecks Entscheidung zu einer Behandlung erhöhter Cholesterinwerte nach wie vor die Bestimmung des kardiovaskulären Gesamtrisikos, in welches das Gesamtcholesterin oder das LDL-Cholesterin einget. Das Gesamtrisiko wird bekanntermaßen mittels Scores, die auf epi-

demologischen und Therapiestudien-Daten basieren, errechnet. Es gehen in diese Scores ein: Geschlecht, Alter, Raucherstatus, Blutdruck, Diabetes mellitus und Cholesterin oder LDL-Cholesterin. Damit wird deutlich, dass das Cholesterin nur einer von vielen Faktoren ist, die das kardiovaskuläre Gesamtrisiko bestimmen.

Kommentar

Es gibt nur spärliche Hinweise, wie man vorgehen soll, wenn ein Patient sowohl das LDL- wie auch das HDL-Cholesterin erhöht hat. Zwar gilt ein hoher HDL-Wert generell als kardiovaskulärer Schutzfaktor, aber es gibt durchaus auch PatientInnen, die trotz hoher HDL-Werte bei gleichzeitig erhöhten LDL-Werten schwere Arteriosklerose entwickeln.

Als *best practice* gilt daher: primär das kardiovaskuläre Gesamtrisiko bestimmen. Erhält man einen Befund, der nur knapp für eine Behandlung spricht, und liegt dann bei diesem Patienten ein hoher HDL-Cholesterin-Wert vor, dann kann man aus dem, was bekannt ist, entscheiden, eher nicht zu behandeln. Durch Verlaufsstudien abgesichert ist dies aber nicht.

August 2012

Simon Kostner für das EBM-Team
Südtiroler Akademie für
Allgemeinmedizin SAKAM, Bozen

Literatur

1. 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
2. Rahilly-Tierney CR, Spiro A 3rd, Vokonas P, Gaziano JM. Relation between high-density lipoprotein cholesterol and survival to age 85 years in men (from the VA normative aging study). *Am J Cardiol* 2011; 107: 1173
3. Rosenson RS. Lipoprotein classification, metabolism and role in atherosclerosis. *UpToDate*. Literature review current through: Jun 2012. This topic last updated: Mrz 4, 2011. Online: www.uptodate.com
4. Kontush A, Chantepie S, Chapman MJ. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1881
5. Bisioendial RJ, Hovingh GK, Levels JH, et al. Restoration of endothelial function by increasing high-density lipoprotein in subjects with isolated low high-density lipoprotein. *Circulation* 2003; 107: 2944–8
6. McGrath KC, Li XH, Puranik R, et al. Role of 3beta-hydroxysteroid-delta 24 reductase in mediating antiinflammatory effects of high-density lipoproteins in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 877–82
7. Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, et al. Effects of high-density lipoproteins on pancreatic beta-cell insulin secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1642–8
8. Rosenson RS, Durrington P. HDL metabolism and approach to the patient with abnormal HDL-cholesterol levels. *UpToDate*. Literature review current through: Jun 2012. This topic last updated: Jul 16, 2012. Online: www.uptodate.com (Letzter Aufruf 12.08.2012)
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. February 2007. Online available: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf> (Letzter Aufruf 12.08.2012)
10. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, 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: b92
11. New York State Department of Health. Prevention of secondary disease: lipid screening and cardiovascular risk. New York (NY): New York State Department of Health; June 2007
12. Michigan Quality Improvement Consortium. Screening and management

- of hypercholesterolemia. Southfield (MI): Michigan Quality Improvement Consortium; August 2011
13. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Lipid Disorders in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. June 2008. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/lipid/lipidrs.htm>
 14. New Zealand Guidelines Group. New Zealand Cardiovascular Guidelines Handbook: A summary resource for primary care practitioners. 2nd ed. Wellington: New Zealand Guidelines Group; 2009
 15. Rosenson RS. ATP III guidelines for treatment of high blood cholesterol. UpToDate. Literature review current through: Jun 2012. This topic last updated: Jan 5, 2010. Online: www.uptodate.com
 16. Timo Strandberg und Hannu Vanhanen. Behandlung der Hyperlipidämie. EbM-Guidelines. 3.8.2010 Artikel ID: ebd00463 (024.054). Online: www.ebm-guidelines.de
 17. J Genest, R McPherson, J Frohlich, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. Can J Cardiol 2009; 25: 567–579
 18. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143



Die Rolle von Antibiotika in der Prävention von rheumatischen Streptokokken-Folgeerkrankungen

The Role of Antibiotics to Prevent Non-Suppurative Complications of Streptococcal Infections

Frage

Ist es gerechtfertigt, eine Infektion mit Gruppe-A-Streptokokken wie z.B. eine Tonsillitis alleine deshalb antibiotisch zu behandeln, um damit nicht-eitrigen Folgeerkrankungen (Glomerulonephritis, Akutes rheumatisches Fieber mit Karditis) vorzubeugen?

Antwort

Die internationalen Leitlinien sind sich darüber einig, dass in unseren Breiten der Einsatz von Antibiotika mit dem einzigen Ziel der Prävention einer nicht-eitrigen Komplikation bei Streptokokkeninfekten nicht gerechtfertigt ist. Eine antibiotische Therapie ist dagegen sehr wohl indiziert bei entsprechender klinischer Schwere der Primärerkrankung, dem Auftreten von eitrigen Komplikationen und potenziell gefährlichen Verläufen, bei Risikopatienten sowie unter besonderen Umständen, wie z.B. epidemischem Auftreten.

Question

Is it justified to treat group A beta-haemolytic streptococcal infections with antibiotics, specifically to prevent non-suppurative complications (acute glomerulonephritis, acute rheumatic fever)?

Answer

The international guidelines substantially agree, that in industrialised countries, the use of antibiotics, specifically to prevent non-suppurative complications is not justified. However antibiotics should not be withheld in severe cases of primary infection, if suppurative complications arise, in potentially dangerous situations, in patients at risk as well as in certain unusual circumstances, such as epidemics.

Hintergrund

Beta-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A (GAS) sind die häufigsten bakteriellen Erreger von Pharyngitis/Tonsillitis sowie die Erreger des Scharlachs. Es wird geschätzt, dass 15 % der Schulkinder und 4–10 % der Erwachsenen min-

destens einmal jährlich eine Infektion mit diesem Erreger durchmachen. Gefürchtet ist hierbei weniger die Infektion an sich, sondern etwaige eitrige Komplikationen (z.B. Peritonsillarabszess) sowie **nicht-eitrige Folgeerkrankungen**. Zu letzteren zählen das Akute Rheumatische Fieber (**ARF**) und die

Akute Post-Streptokokken-Glomerulonephritis (**APSGN**). Diesen gefürchteten nicht-eitrigen GAS-Folgeerkrankungen ist gemeinsam, dass es sich um infekttiggerete, autoimmunologische Prozesse handelt. Dabei spielen die genetische Disposition des Wirtes und das rheumatogene Potenzial des Bakterien-