

# **HDL-kolesteroløkning: Vil farmakoterapi føre til bedret prognose?**



**Av stud. med. John Aalen**

Veileder: Professor Terje Pedersen

**Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet**

**Universitetet i Oslo**

**2010**

# **INNHOLDSFORTEGNELSE**

Forkortelser.....	4
ABSTRACT .....	5
INNLEDNING .....	6
Kolesterol .....	6
Lipoproteiner .....	6
Aterosklerose .....	7
Historikk .....	8
HDLs subfraksjoner.....	8
Metabolisme .....	9
Endringer i metabolisme og funksjon ved dyslipidemi og inflammasjon.....	10
HDL og kardiovaskulær sykdom.....	10
HDLs anti-aterogene egenskaper .....	11
METODE .....	12
RESULTATER OG DISKUSJON .....	12
Livsstilsfaktorer .....	12
<i>Fysisk aktivitet</i> .....	12
<i>Vektreduksjon</i> .....	13
<i>Røyking</i> .....	13
<i>Kosthold</i> .....	13
<i>Alkohol</i> .....	13
<i>Oppsummering livsstilsfaktorer</i> .....	14
Farmakoterapi.....	14
<i>Statiner</i> .....	14
<i>Fibrater</i> .....	15
<i>Niacin</i> .....	16
<i>HDL-lignende peptider</i> .....	17
<i>CETP-hemming</i> .....	18
Bakgrunn .....	18
Dyreforsøk .....	19
Polymorfismer og mutasjoner hos mennesker .....	20
Torcetrapib .....	20
Dalcetrapib .....	22

Anacetrapib.....	22
Diskusjon av prinsippet CETP-hemming.....	22
<i>Framtidige prinsipper</i> .....	24
<i>Oppsummering farmakoterapi</i> .....	25
LITTERATURHENVISNINGER.....	27

## **Forkortelser**

ABCA1 – ATP Binding Cassette Transporter A1

ABCG1 – ATP Binding Cassette Transporter G1

ABCG4 – ATP Binding Cassette Transporter G4

ACAT – Acyl-CoA: cholesterol Acyltransferase

ApoA-1 – Apolipoprotein A1

ApoA-2 – Apolipoprotein A2

ApoB – Apolipoprotein B

ApoE – Apolipoprotein E

CETP – Cholesteryl Ester Transfer Protein

EL – Endothelial Lipase

HDL – High Density Lipoprotein

HL – Hepatic Lipase

IDL – Intermediate Density Lipoprotein

LCAT – Lecithin-cholesterol Acyltransferase

LDL – Low Density Lipoprotein

LPL – Lipoprotein Lipase

LXR – Liver X Reseptor

PLTP – Phospholipid Transfer Protein

PPAR – Peroxisomproliferatoraktivert Reseptor

RKT – Revers Kolesterol Transport

SAA – Serum Amyloid A

SR-B1 – Scavenger Reseptor-B1

SREBP – Sterol Regulatory Element Binding Protein

VLDL – Very Low Density Lipoprotein

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** Through many epidemiological studies it is established that levels of HDL-cholesterol are inversely related to the risk of cardiovascular disease. Pharmacological intervention to increase the level of HDL-cholesterol therefore has potentially great benefit in patients at high risk. This review gives an update on interventions towards raising HDL-cholesterol.

**METHODS:** Non-systematic literature searches were conducted in PubMed and Embase.

**RESULTS:** Lifestyle interventions, like aerobic exercise, smoking cessation, weight reduction and moderate alcohol consumption are all able, though modestly, to raise the level of HDL-cholesterol. For many patients this effect will be inadequate to achieve a significant risk reduction. Established lipid-modifying agents like statins and fibrates raise the HDL-cholesterol to some extent. It is, however, difficult to decide whether their positive impact on cardiovascular disease is to any extent due to the effect on HDL-cholesterol. Niacin is today the most potent drug for elevating HDL-cholesterol. Clinical trials have suggested good effect, but there is a lack of new large-scale randomised controlled trials. CETP inhibition with torcetrapib has been shown to raise the levels of HDL-cholesterol with more than 70 %. However, torcetrapib significantly increased the mortality in patients at high risk of cardiovascular events. New evidence indicates that this was most likely due to off-target effects. Another CETP-inhibitor (dalcatrapib) is now undergoing a phase 3 trial.

**CONCLUSION:** It has not been shown that pharmacological interventions to raise the levels of HDL-cholesterol reduce morbidity and/or mortality.

## **INNLEDNING**

I de senere år har det pågått intens forskning rettet mot å utvikle medikamenter som øker HDL-kolesterolet. Denne oppgaven tar for seg bakgrunnen for HDL-kolesterol som terapeutisk mål og gir en oversikt over status på feltet.

### **Kolesterol**

Kolesterol er et steroid som er viktig for en rekke funksjoner i kroppen. Det er forstadium til steroidhormonene (kjønnshormonene, kortisol og aldosteron), vitamin D og gallesyrer. I tillegg inngår det i lipidtransport via sin rolle i lipoproteinene og det er en viktig bestanddel i cellemembranene. Mennesker får kolesterol via kosten og fra produksjon i cellene. Den cellulære produksjonen er regulert via negativ feedback, slik at et lavt kolesterolnivå i cellen gir høy egenproduksjon og et høyt kolesterolnivå gir lav egenproduksjon. Dette betyr at inntak av kolesterol via kosten egentlig ikke er nødvendig. Feedbackreguleringen skjer via transkripsjonsfaktoren SREBP som er sentral for transkripsjonen av HMG-CoA-reduktase. Dette enzymet utgjør det hastighetsbegrensende trinnet i kolesterolsyntesen. Ved lagring og transport forestres store deler av kolesterolet til kolesteryl ester via enzymene LCAT (HDL-bundet) eller ACAT (intracellulært). Utskillelse av kolesterol går via leveren og ut i gallen, enten som fritt kolesterol eller gallesyrer.

### **Lipoproteiner**

Lipoproteiner er komplekser av proteiner og lipider. De kjennetegnes av evnen til å holde seg vannløselige og står for hoveddelen av lipidtransport i blodet. Et lipoprotein består av en kjerne med kolesteryl ester og triglycider som er uløselige i vann (hydrofobe). Rundt denne kjernen finnes kolesterol, fosfolipider og apolipoproteiner. Disse har en hydrofob del som vender innover mot kjernen og en hydrofil (vannløselig) del som vender utover og sørger for at lipoproteinpartikkelen er vannløselig. Apolipoproteinene er proteindelen av lipoproteinene og fungerer som bindingssted for cellereseptorer, samt aktiverer og binder enzymer. Lipoproteinene deles inn i kylomikroner, VLDL, IDL, LDL og HDL basert på tetthet. Kylomikronene dannes i tarmen og transporterer triglycider til fett- og muskelvev. Restene av kylomikronene transporteres til leveren hvor de nedbrytes. Noen av de nedbrutte triglycidene fra kylomikronene fraktes via blodet til leveren som frie fettsyrer. Her gjøres de på nytt om til triglycider og inkorporeres i VLDL-partikler som transporterer dem ut igjen til fett- og muskelvev. VLDL tømmes etter hvert for triglycider og restpartiklene LDL og

IDL dannes. IDL tas opp i lever eller omdannes til LDL, hvis hovedfunksjon er å transportere kolesterol til levercellene. Når disse trenger kolesterol oppreguleres transkripsjonsfaktoren SREBP og dette gir (i tillegg til økt endogen kolesterolsyntese) økt transkripsjon av LDL-reseptor. Konsekvensen blir større opptak av LDL og mer kolesterol til cellene. LDL inneholder relativt sett lite triglycider og mye kolesterol sammenlignet med VLDL. Mesteparten av kolesterolet i blodet befinner seg i LDL. HDL (mer utførlig beskrivelse senere) har som hovedoppgave å transportere kolesterol fra de forskjellige vevene og tilbake til lever hvor det kan utskilles via gallen. LDL, IDL og VLDL er vist å fremme aterosklerose (1). De karakteriseres derfor som aterogene lipoproteiner. Felles for disse lipoproteinene er at de også inneholder apolipoprotein B (1). På den andre siden finner vi HDL, som derimot er vist å beskytte mot aterosklerose (2-4) og følgelig kan beskrives som et anti-aterogent lipoprotein.

### **Aterosklerose**

Aterosklerose er hovedårsaken til kardiovaskulær sykdom. I 2008 utgjorde kardiovaskulær sykdom årsaken til 33,9 % av dødsfallene i Norge (5). Den høye morbiditeten og mortaliteten har ført til massiv forskning på hvordan aterosklerose oppstår. Her gis et kort resymé: Tidlig i den aterosklerotiske prosess oppstår det en dysfunksjon i arterienes endotel (6). LDL tar seg inn i arterieveggenes intima og blir der utsatt for oksidasjon (7). Årsaken til oksidasjon er en betydelig overvekt av prooksidanter versus antioksidanter (8). Oksidert LDL setter deretter i gang en rekke prosesser med det resultat at monocytter tilkommer og videredifferensieres til makrofager (7). Disse bidrar til å vedlikeholde og forsterke inflammasjonen i arterieveggen. Makrofagene tar opp det oksiderte LDL via sin konstitutivt uttrykte scavenger reseptor og blir til slutt så fulle av lipider at de betegnes som skumceller. Det er da fare for at cellene kan sprekke og bidra til ytterligere inflammasjon. Etter hvert som det akkumuleres stadig mer lipider og inflammasjonsresponsen får bestå vil faktorer som ekstracellulær kolesteroldeponering, proliferasjon av glatte muskelceller samt forkalkning gjøre seg gjeldende i det aterosklerotiske plaket. Aterosklerose kan i det hele ses på som en kronisk inflammatorisk sykdom i arterieveggen (8).

## **Historikk**

På 1970-tallet kom de første bevisene på en invers korrelasjon mellom HDL-kolesterol og kardiovaskulær sykdom. En av de første studiene som viste dette var ”The Tromsø Heart Study”. Artikkelen “The Tromsø heart-study. High-density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study” ble publisert i Lancet i 1977 av forfatterne Miller, Førde, Thelle og Mjøs. I 1986 skapte Pocock og medarbeidere tvil rundt assosiasjonen mellom HDL-kolesterol og kardiovaskulær sykdom med artikkelen ”High-density lipoprotein is not a major risk factor for ischaemic heart disease in British men” i British Medical Journal. Debatten stilnet imidlertid da Gordon og medarbeidere i 1989 publiserte en analyse av 4 forskjellige prospektive studier som viste en klar sammenheng (4). I dag anser man assosiasjonen mellom kardiovaskulær sykdom og HDL-kolesterol for å være signifikant og sterk (2). Det har opp i gjennom årene vært heftig debattert hvorvidt HDL-kolesterol er en konfunderende faktor ved kardiovaskulær sykdom eller om det virkelig er en kausal sammenheng. I denne forbindelse har det vært foreslått forskjellige mekanismer for hvordan HDL virker protektivt mot aterosklerose. Miller og Miller foreslo allerede i 1975 at HDL beskyttet mot aterosklerose ved å fasilitere kolesteroltransport fra de forskjellige vevene og til leveren for utskillelse i gallen (9). Dette er i dag den antatte hovedmekanismen bak anti-aterogen effekt av HDL (6).

## **HDLs subfraksjoner**

HDL oppstår som diskoidale partikler med noen få apolipoproteinmolekyler i kompleks med kolesterol og fosfolipider (10). Kolesteryl estere tilkommer etter hvert som HDL tar til seg kolesterol fra cellemembraner og andre lipoproteiner. HDL blir da større og inntar en mer sferisk form. Det er denne formen for HDL som er den dominerende i plasma. Ved ultrasentrifugering kan sferisk HDL deles inn i to subfraksjoner: HDL2 og HDL3. Førstnevnte er større og har mindre tetthet enn HDL3. En annen inndeling av HDL kan gjøres på basis av dominerende apolipoprotein: (A-1)HDL inneholder bare apoA-1, mens (A-1/A-2)HDL inneholder både apoA-1 og apoA-2. HDL kan også inneholde andre apolipoproteiner som for eksempel apoE. Ved elektroforese med agarosegel basert på overflateladning vil sferisk HDL migrere til alfa-posisjon, mens diskoidal HDL samt fritt apoA-1 og apoA-2 vil migrere til prebeta-posisjon.



## Metabolisme

Det skjer en betydelig remodellering av HDL som følge av aktiviteten til enzymene LCAT, CETP, PLTP, HL og EL (10). Dette beskrives nærmere i den påfølgende gjennomgangen av revers kolesterol transport. RKT består i at kolesterol tas opp fra perifere vev for så og transporteres til lever for utskillelse via gallen. Prosessen er regnet som en sentral del av kolesterolhomeostasen i kroppen (6). HDL kan ta opp kolesterol fra cellemembranene via:

1. ABCA1 til apoA-1 (10). Det dannes da diskoidale, prebeta HDL-partikler (6). ApoA-1 produseres for det meste i lever, noe kommer også fra tarm (7).
2. Passiv diffusjon (10).
3. SR-B1 til alfamigrerende partikler (10).
4. ABCG1 og ABCG4 til HDL2-partikler (6, 11).

LCAT omdanner kolesterol til kolesteryl estere etter hvert som det tas opp. De stadig mer kolesterolrike HDL-partiklene vokser slik at diskoidale partiklene etter hvert blir til sferiske HDL3, mens HDL3 blir til HDL2 (6). Det finnes i prinsippet 3 måter for avlevering av kolesterol til leveren:

1. CETP-mediert overføring av kolesteryl estere i bytte mot triglycider til LDL, VLDL og IDL. Disse apoB-holdige lipoproteinene kan så tas opp av LDL-reseptor i lever (6). I den senere tid har det tilkommet bevis som indikerer at denne mekanismen for kolesterolutskillelse er av stor betydning hos mennesker (6).
2. Direkte avlevering av kolesterol og kolesteryl estere til lever via:
  - a. LDL-reseptor – dersom HDL inneholder apoE (6)
  - b. SR-B1 (6)Dette resulterer i fritt apoA-1 samt sferiske HDL-partikler med lavt kolesterolinnhold. Disse kan gå inn i en ny runde med kolesteroltransport og således resirkuleres. ApoA-1 vil imidlertid også være et substrat for glomerulær filtrasjon og påfølgende renal utskillelse (6).

3. Hele HDL-partikkelen kan endocytteres i lever (6).

HL og EL kan remodelere HDL ved å spalte triglycerider og fosfolipider. Dette fører til mindre partikler. I tillegg kan HL bidra til at det frigis apoA-1 (10). PLTP transporterer fosfolipider internt mellom HDL-partikler samt til og fra VLDL. I likhet med HL bidrar også PLTP til frigivelse av apoA-1 (10).

### **Endringer i metabolisme og funksjon ved dyslipidemi og inflammasjon**

Inflammasjon og dyslipidemi fører til redusert HDL-funksjon (8). Forhøyede nivåer av VLDL er et typisk trekk ved dyslipidemi. Dette, sammen med høyere CETP-aktivitet enn normalt (12), fører til økt innhold av triglycerider i HDL (6). I tillegg til en konformasjonsendring av selve partikkelen (8), bidrar dette til økt nedbrytning av HDL (13). Sistnevnte skyldes at HL og EL spalter triglycerider slik at det dannes små og tette HDL-partikler som lettere kataboliseres renalt (14, 15). Dette bidrar til å forklare de reduserte HDL-kolesterolnivåene som sees ved denne typen tilstander. Konformasjonsendringen kan være med på å forklare at den antioksidative effekten er redusert (8). Den anti-inflammatoriske effekten reduseres også (8). I tillegg kan akutfaseproteinet SAA erstatte apoA-1 i HDL-partikler ved inflammatoriske tilstander. Dette bidrar muligens til den reduserte RKT som observeres (8). Det er forøvrig vist at SAA er økt hos pasienter med diabetes type 2 og at høye nivåer av SAA representerer en kardiovaskulær risikofaktor (8). Et annet moment ved metabolsk syndrom og diabetes er glykosylering av apoA-1 som trolig også reduserer RKT (6).

### **HDL og kardiovaskulær sykdom**

Gjennom tallrike kliniske og epidemiologiske studier er det etablert en klar sammenheng mellom HDL-kolesterolnivå og risiko for kardiovaskulære hendelser. Dette er bakgrunnen for at norske retningslinjer anser HDL-kolesterolnivå under 1,0 mmol/l hos menn og under 1,3 mmol/l hos kvinner som en kardiovaskulær risikofaktor (15). I en systematisk oversikt fra 2009 fant forfatterne at 48 av 58 studier viste et statistisk signifikant og inverst forhold mellom HDL-kolesterol og kardiovaskulær risiko. Tilsvarende forhold ble også funnet da man så på mortalitet. Resultatet var uavhengig av kjønn. Det ble imidlertid diskutert om forholdet kan være U-formet, i den betydning at svært høye nivåer av HDL-kolesterol er ugunstige. Kun 7 av studiene hadde sjekket om resultatene var konsistente på tvers av andre lipidrisikofaktorer som for eksempel LDL-kolesterol. 6 av 7 fant en slik konsistens, men

forfatterne etterlyser her flere studier (2). En post-hoc analyse av TNT-studien viste at HDL-kolesterolnivået predikerte kardiovaskulære hendelser også hos statinbehandlede pasienter med svært lave LDL-nivåer (3). Hvor mye betyr så HDL-kolesterolet? Gordon og medarbeidere fant at en økning på 0,026 mmol/l (1 mg/dl) i HDL-kolesterol ga en signifikant reduksjon i kardiovaskulær mortalitetsrate på 3,7 % hos menn og 4,7 % hos kvinner. Den samme økningen ga 2 % redusert risiko for koronar hjertesykdom hos menn og 3 % hos kvinner (4). I Framinghamstudien fant man at HDL-kolesterol var den mest potente risikofaktoren for koronar hjertesykdom hos hjertefriske individer i alderen 49-82 år (6). HDL-kolesterol var altså en større risikofaktor enn LDL-kolesterol, triglycider og totalt kolesterol. Det finnes indikasjoner på at det er ulik protektiv effekt av HDLs ulike subfraksjoner, men det eksisterer foreløpig ikke entydige bevis for at noen subfraksjoner er bedre enn andre (7, 10, 12). Imidlertid kan det nevnes at ratioen mellom apoB og apoA-1 er vist å være en meget god prediktor for kardiovaskulær risiko (16, 17). Å kartlegge HDLs subfraksjoner videre med hensyn på kardiovaskulær risiko vil være av stor interesse i forbindelse med utvikling av nye terapeutiske strategier. Et sentralt spørsmål er hvorvidt høyt HDL-kolesterolnivå i seg selv er tilstrekkelig for beskyttelse mot kardiovaskulær sykdom eller om den protektive effekten i vel så høy grad bestemmes ut ifra HDLs evne til å utøve sine anti-aterogene funksjoner.

### **HDLs anti-aterogene egenskaper**

Revers kolesterol transport er, som tidligere nevnt, antatt å være HDLs viktigste anti-aterogene egenskap (6). HDL-partiklene tar opp kolesterol fra makrofager i aterosklerotiske plakk og frakter dette til leveren. Dette bidrar til både stabilisering og regresjon av plakkene. I tillegg til RKT har det blitt påvist en rekke andre anti-aterogene egenskaper ved HDL (se tabell 1). Felles for de fleste av disse er at de griper direkte inn og bremser/reverserer den aterosklerotiske prosess. Det er imidlertid uklart hva som er den relative betydningen av de forskjellige egenskapene in vivo (7). Å knytte de anti-aterogene funksjonene opp mot HDLs subfraksjoner er av stor interesse for potensielle terapier. Eksempelvis har det blitt vist at store sferiske HDL-partikler er den foretrukne mottager av kolesterol fra makrofager via ABCG1, mens ABCA1 er kolesterolets hovedvei til apoA-1 (10).

TABELL 1: HDLs anti-aterogene egenskaper

Revers kolesterol transport (RKT) (6)
Hindrer oksidasjon av LDL (6)
Fremmer reparasjon av endotel (10)
Bedrer endotelets funksjon (6)
Anti-trombotisk (6)
Anti-inflammatorisk (6)
Hindrer binding av monocytter til endotel (10)
Anti-infeksiøs (6)

## **METODE**

Det ble gjort ikke-systematiske litteratursøk i PubMed og Embase. Oversiktsartikler, meta-analyser og randomiserte kontrollerte studier som omhandlet farmakologisk HDL-økning (særlig CETP-hemming) ble prioritert. Relevante artikler ble også funnet ved gjennomgang av litteraturlistene. Dette ble supplert av Terje Pedersens omfattende samling av artikler om temaet.

## **RESULTATER OG DISKUSJON**

Til tross for optimal behandling av risikoindivider med statiner, livsstilsendring og en rekke andre medikamenter gjenstår det fortsatt en betydelig risiko for kardiovaskulære hendelser. Med bakgrunn i HDL-kolesterolnivåets assosiasjon til kardiovaskulær sykdom er det naturlig å tenke seg at en farmakologisk økning vil kunne redusere den resterende risiko betydelig. Det finnes pr i dag flere medikamenter og livsstilsfaktorer som kan påvirke HDL-kolesterolnivået, om enn i moderat grad. I tillegg er eller har flere prinsipper vært under utprøving. I det følgende vil disse gjennomgås. Det er forøvrig verdt å merke seg at noen medikamenter, som for eksempel betablokkere, reduserer HDL-kolesterolnivået (6).

### **Livstilsfaktorer**

#### *Fysisk aktivitet*

En meta-analyse fra 2007 tok for seg 25 randomiserte studier for å finne effekten av aerob fysisk aktivitet på HDL-kolesterolnivået. Man fant en signifikant økning på gjennomsnittlig 0,065 mmol/l. Minimum ukentlig treningsmengde for å oppnå effekt var 120 minutter. Det

viste seg å være en sammenheng mellom økning av HDL-kolesterol og varighet av øktene, mens ingen sammenheng ble observert for intensitet og hyppighet av treningen. Personer med BMI under 28 og totalkolesterol over 5,7 mmol/l hadde størst effekt på HDL-kolesterolnivået (18).

#### *Vektreduksjon*

Det er vist at overvekt er assosiert med lavt HDL-kolesterolnivå og at det er en negativ korrelasjon mellom HDL-kolesterol og BMI (19). En meta-analyse fant en 0,009 mmol/l økning i HDL-kolesterol for hver kg kroppsvekten ble redusert. Dette gjaldt imidlertid kun når vekten hadde stabilisert seg. Ved pågående vekt nedgang ble det istedenfor funnet en reduksjon på 0,007 mmol/l for hver kg kroppsvekten hadde gått ned (20). Mekanismer for HDL-kolesteroløkning ved stabil vektreduksjon er foreslått å være økt RKT samt høyere produksjon av prebeta HDL (19).

#### *Røyking*

En meta-analyse fra 2003 fant at røykeslutt økte HDL-kolesterolnivået med 0,10 mmol/l (21). Det er også vist at røyking reduserer aktiviteten til LCAT (22) og til en viss grad CETP (23). Man kan tenke seg at den reduserte LCAT-aktiviteten bidrar til lavere HDL-kolesterol.

#### *Kosthold*

Et kosthold med høyt fettinntak gir et høyere nivå av HDL-kolesterol enn et kalorimessig tilsvarende kosthold med lavere fettinnhold. Dette forholdet gjelder imidlertid også for LDL-kolesterol, hvilket muligens overgår den negative effekten av lavere HDL-kolesterol (19). Mettet fett gir en større økning enn umettet (7). Høyt inntak av flerumettede fettsyrer og samtidig lavt inntak av hurtige karbohydrater kan trolig likevel anbefales for å øke HDL-kolesterolet (19). Kolesterol i kostholdet bidrar også til økt HDL-kolesterol, men det vites ikke om denne effekten er gunstig (7).

#### *Alkohol*

Det er vist at inntak av alkohol øker HDL-kolesterolnivået, først og fremst gjennom HDL3 (7). En meta-analyse fra 1999 anslår en økning på 0,1 mmol/l ved inntak av 30 gram alkohol daglig (24). Dette tilsvarer ca 2 enheter (25). Personer som drikker 1-3 drinker daglig har

høyere HDL-kolesterol og lavere risiko for hjerteinfarkt enn personer som drikker mindre, selv etter justering for sannsynlig konfunderende faktorer (19). Det er antatt at økningen i HDL-kolesterol er en av hovedmekanismene for alkoholens gunstige kardiovaskulære effekt (26). Mekanismene bak økningen er trolig økt cellulær kolesterol efflux samt økt esterifisering av plasmakolesterol (19).

### *Oppsummering livsstilsfaktorer*

Det er solid bevis for at livsstilsfaktorer har effekt. Men hvor mye vil dette kunne bety hos enkeltindividet? En person som slutter å røyke, begynner å drikke 2 alkoholenheter daglig, går ned 5 kg i vekt og begynner å trene minst 120 minutter i uka vil ut ifra ovenfornevnte tall øke sitt HDL-kolesterol med gjennomsnittlig 0,31 mmol/l. Dersom utgangspunktet var en verdi på 1,0 mmol/l, vil økningen utgjøre ca 30 %. Hvor mye vil dette så bety for den kardiovaskulære risiko? Ved å bruke tallene fra Gordon og medarbeidere (4) finner vi at en økning av HDL-kolesterolet på 0,31 mmol/l skulle gi en reduksjon i kardiovaskulær mortalitetsrate på ca 44 % hos menn, enda mer for kvinner. Denne måten å regne på har selvsagt en rekke svakheter, men gir likevel en klar indikasjon på at det er noe å hente med livsstilsintervensjon. Dette gjelder imidlertid i første rekke personer som har muligheten til betydelig modifikasjon av en eller flere livsstilsfaktorer. Verdt å merke seg er det at de aktuelle livsstilsintervensjoner også har andre gunstige effekter enn virkningen på HDL-kolesterolet og således bør anbefales uansett. Det er forøvrig vist at omlegging av livsstil har mest effekt hos de som fra før av har det høyeste HDL-kolesterolnivået (19). Til tross for at livsstilstiltak (med unntak av alkohol) kan anbefales alle er det åpenbart at dette vil være utilstrekkelig for en stor andel.

## **Farmakoterapi**

### *Statiner*

Statinene virker ved å hemme enzymet HMG-CoA-reduktase. Dette er, som tidligere nevnt, det hastighetsbegrensende trinnet i endogen kolesterolsyntese. Når hepatocyttenes kolesterolsyntese og påfølgende kolesterolinnhold avtar, syntetiseres det (via SREBP) mer LDL-reseptor. Dette fører til opptak av LDL og VLDL fra sirkulasjonen og dermed lavere LDL-kolesterol i plasma. En meta-analyse viste at statinene i moderate doser gjennomsnittlig reduserte LDL-kolesterol med 1,09 mmol/l etter 1 års behandling. Videre ble risikoen for koronare hendelser redusert med 23 % og risikoen for iskemiske hendelser redusert med 21 % for hver mmol/l nedgang i LDL-kolesterol. Ved 5 års gjennomsnittlig oppfølging var

totalmortaliteten redusert med 12 % (27). Statinene har i dag en etablert plass i primær- og sekundærprofylakse ved kardiovaskulær sykdom. Det har vist seg at statinene også øker HDL-kolesterolet med opptil 16 %, oftest i området 5-10 % (12). Forholdet følger imidlertid ikke en dose-respons kurve (25). Mekanismene er fortsatt noe uklare, men redusert CETP-aktivitet bidrar. En reduksjon i de apoB-holdige lipoproteinene fører til at CETP har færre mottagere for kolesteryl ester og gjør at mer kolesterol blir igjen i HDL-partiklene (12). I tillegg reduseres leverens produksjon av CETP (12). Det er også vist at apoA-1 produksjonen øker med 10-15 % (12). Et viktig spørsmål er hvorvidt det økte HDL-kolesterolet bidrar til den gunstige kardiovaskulære effekten. Dette er foreløpig ikke tilstrekkelig besvart (12). Statinenes komplekse virkninger på hele lipidstoffskiftet gjør det vanskelig å finne betydningen av en beskjeden økning i HDL-kolesterol.

### *Fibrater*

Fibratene virker hovedsaklig på PPAR-alfa som gir økt transkripsjon av gener involvert i karbohydrat- og lipidmetabolisme. De er svake agonister, med noe virkning også på andre PPAR. En meta-analyse av 10 randomiserte kontrollerte studier fant at fibratene sammenlignet med placebo ga en økning i HDL-kolesterol på ca 9 %, en reduksjon i total kolesterol på ca 8 % og en reduksjon i triglycerider på om lag 30 % (28). En systematisk oversikt fra 2009 fant at økningen i HDL-kolesterol lå mellom 0,029 og 0,465 mmol/l (29). Økningen er avhengig av lipidstatus ved oppstart av behandling (12). Fibratene virker på HDL-kolesterolet via flere mekanismer (se tabell 2). Både den reduserte ekspresjonen av CETP og reduksjonen i VLDL fører til mindre CETP-mediert overføring av kolesteryl ester fra HDL til apoB-holdige lipoproteiner. Dette betyr at mer kolesterol blir værende i HDL-partikkelen og at den nedbrytes saktere. Hvordan er så effekten av fibrater på kardiovaskulære endepunkter? Ovenfornevnte meta-analyse og systematiske oversikt viser begge at oddsen for ikke-dødelig hjerteinfarkt reduseres med 22 %. De viser samtidig at fibrater ikke har signifikant effekt på andre kardiovaskulære endepunkter og heller ikke total mortalitet (28, 29). Fibratene har generelt en større effekt på triglyceridene enn HDL-kolesterol og de har i tillegg et vidt spekter av anti-inflammatoriske effekter. Det er derfor, i likhet med statinene, uklart om og eventuelt i hvilken grad effekten på HDL-kolesterol er ansvarlig for fibratenes gunstige effekt (12).

TABELL 2: Effekter av fibrater på HDL-kolesterolnivået. De 2 øverste synes å være viktigst.

Redusert ekspresjon av CETP-genet (12)
Reduksjon i VLDL (12)
Økt syntese av apoA-1 og apoA-2 (11)
Økt aktivitet av LPL (11)
Oppregulert ekspresjon av SR-B1 og ABCA1 (12)

### *Niacin (= nikotinsyre og vitamin B3)*

Oppdagelsen av at niacin som farmakoterapi kunne ha en gunstig effekt på kardiovaskulær sykdom er gammel. Problemene har imidlertid vært tilknyttet bivirkninger, spesielt i form av rødming (flushing). Dette har man i de senere år forsøkt å løse, først ved introduksjonen av den såkalte ”extended release” (ER) formuleringen. Bedring ble registrert, men fortsatt opplevde en rekke pasienter problemer da man skulle opp i terapeutisk dose (30). Det har vist seg at deler av, om ikke hele, problemet med rødming skyldes effekter mediert via prostaglandin D2. Derfor har det nå blitt utviklet en prostaglandin D reseptor antagonist (laropiprant) som har vist seg å ha god effekt. Etter 6-8 ukers behandling var andelen dager med moderat eller kraftig rødming lik mellom de behandlet med ER niacin/laropiprant versus placebo (30). Niacin er i dag det mest effektive tilgjengelige middelet for å øke HDL-kolesterolet (12). Ved doser på 2 gram daglig øker HDL-kolesterolet med 20-25 %, triglycridene reduseres med 30 % og LDL-kolesterolet reduseres med omtrent 5 % (30). Det er sterke bevis for at niacin kan øke HDL-kolesterolet dose-avhengig med opptil 30 % (12). I tillegg reduserer niacin plasmakonsentrasjonen av lipoprotein(a) som er assosiert med kardiovaskulær risiko (31). Mekanismene for økning av HDL-kolesterolet er vist i tabell 3. Hva er så effekten av niacin på kardiovaskulære endepunkter? Det er kun gjort en stor randomisert kontrollert studie med harde endepunkter. Dette var ”the Coronary Drug Project” (CDP) som ble utført i 1970-årene. Studien viste en signifikant reduksjon på 19 % i oddsen for ikke-dødelig hjerteinfarkt samt en 23 % reduksjon i mortalitet av alle typer 15 år etter randomisering (30). Det er verdt å merke seg at studien ble utført før statinene kom på markedet og det er således ikke sikkert at effekten vil være additiv ved samtidig statinbehandling. En meta-analyse fra 2009 konkluderer med at niacin viser positiv effekt på alle typer kardiovaskulære hendelser og på utviklingen av aterosklerose (31). Analysen inkluderte både studier med niacin alene og som kombinasjonsbehandling. Det kan imidlertid innvendes at analysen er basert på et lite og til dels gammelt datagrunnlag. En studie som sammenlignet ER niacin og ezetimibe konkluderer med at ER niacin forårsaker en signifikant



regresjon av carotis intima-media tykkelse når det kombineres med statin. Man finner videre at ER niacin er bedre enn ezetimibe (32). En ny randomisert kontrollert studie (HPS2-THRIVE) som skal sammenligne harde endepunkter ved inntak av to tabletter ER niacin/laropirant 1 gram mot placebo gjennomføres nå. Studien omfatter 25 000 pasienter med etablert karsykdom og alle deltagerne får 40 mg simvastatin (30). Resultatene fra denne studien vil styrke kunnskapsgrunnet vedrørende niacin betraktelig. Det er av stor interesse å avklare effekten av kombinasjonsbehandling med statin og niacin på harde endepunkter, da monoterapi med niacin neppe vil være aktuell behandling for særlig mange pasienter.

TABELL 3: Effekter av niacin på HDL-kolesterolnivået.

Økt produksjon av apoA-1 (12)
Hemming av lipolyse med påfølgende redusert hepatisk VLDL-produksjon (12)
Redusert ekspresjon av CETP-genet (12)
Redusert hepatisk opptak av HDL-partikler (12)
Økt kolesterolopptak fra makrofager til HDL (12)

#### *HDL-lignende peptider*

Prinsippet er direkte infusjon eller inntak av HDL eller HDL-lignende peptider til høyrisikoindivider. Man tenker seg at dette relativt raskt skal gi positiv effekt på pasientenes aterosklerose. Særlig har den såkalte apoA-1 Milano har vært aktuell til dette formålet. Begrepet apoA-1 Milano stammer fra en liten landsby nord i Italia. Her bor det rundt 40 innbyggere som er heterozygote for en naturlig forekommende variant av apoA-1. Disse menneskene har mye mindre aterosklerose enn forventet ut ifra deres meget lave verdier av HDL-kolesterol (33). Faktisk er det ikke vist noen forskjell i carotis-media tykkelse mellom bærerne og deres nære slektninger med normale eller høye verdier av HDL-kolesterol (34). Dette indikerer at apoA-1 Milano har en ateroprotektiv effekt til tross for lavt HDL-kolesterol. Det viser seg at forskjellen mellom vanlig apoA-1 og apoA-1 Milano er en arginin mot cystein substitusjon i posisjon 173 som medfører dannelse av homo- og heterodimerer (med apoA-2). ApoA-1 Milano har i tillegg vesentlig lenger halveringstid enn sin langt vanligere vildtype. Den antatte hovedmekanismen for apoA-1 Milanos protektive effekt er økt effektivitet i første trinn i RKT (34). Har så prinsippet vist noen klinisk effekt? Det er utført flere lovende dyrestudier som har gitt grunnlag for klinisk utprøving (35). En randomisert kontrollert studie på mennesker ble utført i 2003. Studien viste at infusjon av apoA-1 Milano/fosfolipid kompleks i 5 uker ga signifikant regresjon av koronar aterosklerose målt

med intravaskulær ultralyd hos pasienter med nylig gjennomgått akutt koronar syndrom (33). Det kan anmerkes at studien var liten og ikke testet for harde endepunkter. En annen randomisert kontrollert studie fra 2007 viste at infusjon av gjenvunnet HDL (rHDL) ikke ga signifikant plakkregresjon. Man fant imidlertid en signifikant forbedring av plakkstabiliteten sammenlignet med placebo (36). Det er behov for større studier med kliniske endepunkter for å kunne bekrefte positiv effekt. Felles for apoA-1 Milano og rHDL er at de må gis intravenøst. For å unngå dette er det utviklet såkalte mimetiske peptider, av langt mindre størrelse, som skal inneha den gunstige effekten til apoA-1. Et slikt peptid er undersøkt i fase 1 utprøving (35).

### *CETP-hemming*

Felles for fibrater, statiner og niacin er en relativt beskjeden HDL-kolesteroløkning. For å oppnå fullt utbytte av de potensielle gevinstene ved økt HDL-kolesterol har det blitt utviklet en ny gruppe medikamenter, CETP-hemmerne. Disse kjennetegnes av en langt kraftigere økning av HDL-kolesterolet. I det følgende gjennomgås prinsippet bak CETP-hemming og det gis en beskrivelse av de forskjellige CETP-hemmerne.

### Bakgrunn

Som tidligere nevnt er CETPs hovedfunksjon å overføre kolesteryl estere, triglycider og til en viss grad fosfolipider mellom lipoproteiner. Det foregår primært en utveksling av kolesteryl estere fra HDL til LDL og VLDL, mens triglycider går motsatt vei. LDL og VLDL tas videre opp av LDL-reseptor i lever og kolesterolet er dermed klart for utskillelse via gallen. Ca 70 % av kolesterolet som transporteres til lever avleveres via denne mekanismen (12). Dette er altså en sentral komponent i RKT. Ved relativt normal CETP-aktivitet oppstår det sannsynligvis lett likevekt i kolesteryl ester innhold mellom HDL og LDL. Dette er imidlertid neppe tilfellet for HDL og VLDL, da sistnevnte har en mye raskere katabolisme. Det betyr at CETP-aktiviteten er helt avgjørende for hvor mye kolesterol som transporteres fra HDL til VLDL (37). Når det gjelder innvirkning på aterosklerose kan man tenke seg at CETP har både positive og negative effekter. Viktige pro-aterogene egenskaper ved CETP er:

- CETP-mediert transport av kolesteryl ester reduserer mengden kolesterol som går direkte til lever via de andre transportmekanismene. At store mengder kolesterol

transporteres via aterogene lipoproteiner som LDL og VLDL øker sannsynligheten for at noen av disse ender i arterieveggen (12).

- Ved hypertriglyceridemi vil HDL (som tidligere beskrevet) motta store mengder triglycider fra tallrike VLDL-partikler. Triglyciderike HDL-partikler blir gjenstand for hydrolyse og ender opp som dysfunksjonelle, små og tette. De er også langt mer utsatt for renal katabolisme. Resultatet er reduserte nivåer av apoA-1 og HDL-kolesterol samt redusert HDL-funksjon (12). I tillegg vil VLDL-partiklene bli enda rikere på kolesteryl estere og således mer aterogene (37).

På den andre siden har vi de potensielt anti-aterogene egenskapene:

- CETP bidrar i vesentlig grad til RKT ved å transportere kolesterol til apoB-holdige lipoproteiner som kan tas opp av LDL-reseptor i lever (12). RKT er antatt å være HDLs viktigste anti-aterogene egenskap.
- CETP er kritisk for strukturen til LDL-partikkelen og konformasjonen til apoB100. Disse faktorer er viktige for god binding til LDL-reseptor (12).

Det er forøvrig verdt å merke seg at CETP-aktiviteten er økt ved dyslipidemi (metabolsk syndrom, type 2 diabetes osv) (12).

TABELL 4: CETPs innflytelse på aterosklerose

<b>Pro-aterogene effekter av CETP</b>	<b>Anti-aterogene effekter av CETP</b>
Store mengder kolesterol transporteres via aterogene lipoproteiner	Bidrar til RKT
Reduserte nivåer av HDL-kolesterol og apoA-1	Viktig for LDLs binding til LDL-reseptor
Redusert HDL-funksjon	
Mer aterogene VLDL-partikler	

### Dyreforsøk

Det er gjort en rekke forsøk med CETP hos dyr. I mus, som til vanlig har svært liten CETP-aktivitet, har økning av CETP-aktiviteten vist seg å gi doseavhengig reduksjon i HDL og en liten økning i apoB-holdige lipoproteiner. Det viste seg også at musene med økt aktivitet utviklet mer "fatty streaks" enn kontrolldyrene (37). Dette synet på CETP som pro-aterogen

er bekreftet i andre musestudier (37). Imidlertid har det i noen spesielle situasjoner (eksempelvis ved overekspresjon av apoC-3) vist seg at CETP har hatt en anti-aterogen effekt i mus (37). I kaniner, som normalt har meget høy CETP-aktivitet, er det gjentatte ganger vist at CETP-hemming gir redusert aterosklerose (37).

#### Polymorfismer og mutasjoner hos mennesker

Når det gjelder mennesker, er det vist at flere mutasjoner i CETP-genet gir økt HDL-kolesterol. Særlig er disse mutasjonene utbredt i Japan. Hos homozygote er det ingen målbar CETP-aktivitet, mens det er sterkt økt HDL-kolesterol (3-4 ganger) og apoA-1 (1,7 ganger), samt redusert LDL-kolesterol (ca 40 %) og apoB. Den direkte årsaken til økt HDL-kolesterol synes, ikke uventet, å være redusert katabolisme (37). Funnet av en stor HDL-kolesteroløkning hos individer med genetisk CETP-defekt har vært en viktig del av grunnlaget for CETP-hemming som farmakoterapeutisk target (38). Hvorvidt individer med CETP-defekt er beskyttet mot aterosklerose er et omstridt spørsmål. Det har tidligere blitt rapportert at HDL fra CETP-defekte individer har vært dysfunksjonell med hensyn på å motta kolesterol fra makrofager (9). Dette kunne i så fall betydd en negativ effekt på RKT (og dermed aterosklerose), men det er nå tilkommet bevis for at evnen til å motta kolesterol er like god, om ikke bedre, hos CETP-defekte personer (9, 39). Muligens beskytter en defekt bare hos de som får en stor økning i HDL-kolesterolet (37). Konklusjonen må bli at dette spørsmålet er uavklart (9). Det eksisterer en rekke polymorfismer i CETP-genet, og det er funnet sammenheng mellom flere av disse og HDL-kolesterolet (37). Antagelig forklarer slike polymorfismer en betydelig del av den arvelige variasjonen i HDL-kolesterol, som er anslått å være omkring 40 % (6). Det er imidlertid heller ikke for polymorfismene klarlagt noen entydig sammenheng med forekomst av kardiovaskulær sykdom (37). Likevel heller nok bevisbyrden i retning av en beskjeden positiv effekt for individer med redusert CETP-aktivitet (40).

#### Torcetrapib

Den første CETP-hemmeren som kom ut i store kliniske forsøk var torcetrapib. Den virker gjennom å danne kompleks med CETP (40). I forsøk med kaniner fant man at torcetrapib hemmet utviklingen av aterosklerose (41). Med mennesker gikk det imidlertid langt dårligere:

- En randomisert kontrollert studie (ILLUSTRATE) undersøkte torcetrapibs effekt på koronararteriene ved hjelp av intravaskulær ultralyd. Det ble ikke funnet noen signifikant reduksjon i progresjonen av koronar aterosklerose. Imidlertid ble det detektert en signifikant blodtrykksøkning i intervensjonsgruppen (42).
- To randomiserte kontrollerte studier undersøkte effekten på carotis intima-media tykkelse. Det ble ikke funnet signifikant forbedring. Også her var det signifikant blodtrykksøkning i torcetrapibgruppen (43, 44).
- En stor randomisert kontrollert studie (ILLUMINATE), som undersøkte torcetrapibs effekt på harde endepunkter, inkluderte over 15 000 deltagere med høy risiko for koronare hendelser. Studien ble stoppet før planlagt fullføring som følge av overdødelighet i torcetrapibgruppen (41). Dette var slutten for torcetrapib som et potensielt middel mot kardiovaskulær sykdom. De skuffende resultatene førte også til at Pfizer (et av verdens største legemiddelfirmaer) trakk seg fra all kardiovaskulær forskning. Se tabell 5 for resultater fra studien.

Alle de ovenfornevnte studiene ble utført med statinbehandling i både intervensjons- og kontrollgruppen.

TABELL 5: Data fra ILLUMINATE-studien. Resultater etter 12 måneders behandling med torcetrapib + atorvastatin hvis ikke annet er oppgitt. Sammenligning med baseline = (B), mens sammenligning med kontrollgruppe = (K). Alle resultater er signifikante.

Variabel	Endring
HDL-kolesterol (B)	+ 72,1 %
LDL-kolesterol (B)	- 24,9 %
Total kolesterol (B)	+ 7,0 %
Triglycerider (B)	- 9 %
ApoA-1 (B)	+ 25,3 % etter 3 mnd
Systolisk blodtrykk (B)	+ 5,4 mmHg
Aldosteron (B,K)	Økt
Kardiovaskulære hendelser (K)	Hazard ratio = 1,25 (95 % KI: 1,09-1,44)
Død uansett årsak (K)	Hazard ratio = 1,58 (95 % KI: 1,14-2,19)

### Dalcetrapib

Sammenlignet med torcetrapib har dalcetrapib en annen virkningsmekanisme for sin CETP-hemming. Den interagerer med CETP, men danner ikke komplekser og har en svakere CETP-hemmende effekt. Det er vist positiv effekt av dalcetrapib på lesjoner i aortabuen hos kaniner (12). Dalcetrapib er videre testet ut i randomiserte kontrollerte studier på mennesker der medikamentet har vært godt tolerert uten tegn til blodtrykksstigning (12). I en av disse studiene fant man en signifikant økning i HDL-kolesterol på 34 %, noe som bekrefter en svakere virkning sammenlignet med torcetrapib. En fase 3 studie (dal-OUTCOMES) hvor dalcetrapib skal testes mot harde endepunkter er i rekrutteringsfasen (45).

### Anacetrapib

Virkningsmekanismen til anacetrapib ligner torcetrapibs ved at det induseres tett binding til CETP. Anacetrapib regnes som en potent hemmer av CETP. I en fase 2 studie ble 589 pasienter med hyperkolesterolemi randomisert til forskjellige doseringer anacetrapib eller placebo med eller uten atorvastatin som tilleggsterapi. Høyeste dose anacetrapib som monoterapi ga en HDL-kolesteroløkning på 133 % og en reduksjon i LDL-kolesterol på 39 %. Det var like mange bivirkninger blant de behandlede som det var i placebogruppen. Ingen blodtrykksøkning ble registrert (46). Resultatene av en større fase 2 studie (DEFINE) er forventet i løpet av 2010 (47).

### Diskusjon av prinsippet CETP-hemming

I tabell 6 så vi at torcetrapib hadde en svært positiv effekt på HDL-kolesterolet, med klare forbedringer av også LDL-kolesterol og triglycider. Hvorfor endte det da med en økning i totaldødelighet på nesten 60 % sammenlignet med kontrollgruppen? Det er prinsipielt to forskjellige forklaringsmodeller. Enten er det effekter mediert via CETP-hemmingen eller det kan være såkalte "off-target" effekter av torcetrapib (48). Å avklare dette er av fundamental interesse, da det er bestemmende for hvorvidt CETP-hemming har livets rett som terapeutisk prinsipp. Følgende negative effekter er tenkbare som følge av CETP-hemming:

- Redusert RKT. Det har vært foreslått at CETP-hemming ville føre til store og dysfunksjonelle HDL-partikler ute av stand til å ta imot kolesterol (40). For individer behandlet med torcetrapibdoser på 60 mg (som brukt i ILLUMINATE) er det, in vitro, vist at HDLs evne til å motta kolesterol er like god som normalt. Ved

doser på 120 mg er evnen bedre, muligens forårsaket av spesielt mange HDL2-partikler med høyt innhold av apoE (39). Mottak av kolesterol til store HDL-partikler skjer, som tidligere beskrevet, primært via ABCG1. Denne mekanismen er antagelig meget sentral i RKT hos CETP-hemmede individer, mens det er mulighet for at kolesteroloverføringen mediert via ABCA1 til lipidfattig apoA-1 er redusert (49). Sistnevnte kan gi en negativ effekt dersom den ikke kompenseres tilstrekkelig via ABCG1, men dette er foreløpig ikke klart (49). Et annet aspekt er avleveringen av kolesterol til lever. Ved CETP-hemming vil mindre kolesterol gå via apoB-holdige lipoproteiner til LDL-reseptor og man blir derfor mer avhengig av de andre avleveringsmekanismene. Dersom disse ikke har kapasitet til økt opptak kan resultatet bli redusert RKT (40).

- Kompleksbinding mellom CETP og torcetrapib kunne tenkes å gi HDL-dysfunksjon da CETP er bundet til HDL. Dette avvises imidlertid som usannsynlig da konsentrasjonene av CETP og HDL er slik at maksimalt 1 % av HDL-molekylene kunne inngå i slike komplekser (12).

Det er altså ingen klare bevis for at HDL-funksjonen skulle svekkes av CETP-hemming, men det kan likevel ikke utelukkes. Det har vært mye fokus på spesielt en ”off-target” effekt av torcetrapib:

- Blodtrykksøkning. En signifikant økning av blodtrykket ble funnet i alle de ovenfornevnte studiene av torcetrapib hos mennesker. Det er i tillegg funnet doseavhengig blodtrykksøkning hos rotter med naturlig manglende CETP-aktivitet (40). Flere forhold taler imot at blodtrykksøkningen skulle skyldes CETP-hemmingen. Eksempelvis fikk rottene blodtrykksstigning til tross for manglende CETP-aktivitet og verken anacetrapib eller dalcetrapib har vist effekt på blodtrykket (49). Men kan en økning i systolisk blodtrykk på 5,4 mmHg (tabell 5) forklare hele den skadelige effekten av torcetrapib? Kanskje ligger forklaringen i at undergrupper har hatt en langt større blodtrykksøkning enn gjennomsnittet (49). I ILLUSTRATE fant man at 9 % av pasientene hadde en økning i systolisk blodtrykk på mer enn 15 mmHg (42).

- Hos rottene med manglende CETP-aktivitet ble det ved torcetrapibbehandling oppdaget en samtidig stimulering av renin angiotensin systemet (RAS) (40). Dette kan være med på å forklare det økte aldosteronivået i ILLUMINATE (41). Økt RAS-aktivitet har som kjent flere negative effekter på kardiovaskulær sykdom og blodtrykksøkning utgjør bare en av disse.

La oss et øyeblikk anta at dysfunksjonelt og pro-aterogent HDL-kolesterol var forklaringen på den skadelige effekten av torcetrapib. Da ville det være logisk at de som oppnådde den største HDL-kolesteroløkningen hadde høyest dødelighet og forekomst av kliniske hendelser. Det viste seg imidlertid at de med høyere økning i HDL-kolesterol eller apoA-1 enn medianen i ILLUMINATE hadde lavere forekomst av kardiovaskulære hendelser og død forårsaket av koronar hjertesykdom (41). I tillegg viste en post-hoc analyse fra ILLUSTRATE at de torcetrapibbehandlede pasientene med høyest HDL-kolesterol hadde regresjon av koronar aterosklerose (48). Det er altså relativt gode holdepunkter for at deler av eller hele den skadelig effekten av torcetrapib skyldes ”off-target” effekter. Men dersom det virkelig finnes en underliggende stor positiv effekt av CETP-hemming ville kanskje skadelige ”off-target” effekter ha blitt nøytralisert i større grad? Konklusjonen må bli at CETP som terapeutisk target ikke er dødt, men derimot skal opp til endelig eksamen når data fra fase 3 studier av anacetrapib og dalcetrapib etterhvert fremlegges.

TABELL 6: Mulige årsaker til torcetrapibs skuffende resultater

”Off- target” effekter	Effekter mediert via CETP-hemming
Økt blodtrykk	Redusert RKT (usikkert)
Stimulering av RAS (usikkert)	HDL-dysfunksjon (mindre trolig)

### *Framtidige prinsipper*

Ut i fra den stadig økende kunnskapen om HDLs metabolisme og anti-aterogene egenskaper har det blitt foreslått en rekke nye prinsipper for farmakologisk intervensjon. Felles for mange av prinsippene er at de er mer opptatt av å fremme anti-aterogene prosesser enn HDL-kolesterolnivået i seg selv. Nedenfor gis eksempler på noen av disse:

- Infusjon av vesikler med fosfolipid. Det har vist seg at dette gir økt kolesterol efflux og hindrer plakkdannelse i dyremodeller. Sammensetningen av fosfolipider er antagelig av stor betydning (14).



- Hemming av EL. Som tidligere nevnt hydrolyserer EL triglycider og fosfolipider i HDL-partikkelen. Det er bevis for at dette er med på å generere apoA-1 som er spesielt utsatt for renal katabolisme (14). Faktisk er det vist et invert forhold mellom EL-aktivitet og HDL-kolesterol hos mennesker og hos dyr har genetisk delesjon hindret dannelsen av aterosklerotiske lesjoner (14).
- LXR-agonister. Denne reseptoren danner en heterodimer med retinoid X reseptor og oppregulerer ekspresjonen av ABCA1 og ABCG1. Økte mengder ABCA1 og ABCG1 vil kunne fremme RKT og dermed fungere anti-aterogent. Eksempelvis har overekspresjon av ABCA1 i mus gitt en signifikant reduksjon i aterosklerose (9). Det er imidlertid foreløpig betydelige problemer med dette terapeutiske prinsipp grunnet bivirkninger som hepatisk steatose og økt LDL-kolesterol (14).

### *Oppsummering farmakoterapi*

HDL-kolesteroløkning: Vil farmakoterapi føre til bedret prognose? Spørsmålet var utgangspunkt for denne oppgaven. En nylig publisert meta-analyse i British Medical Journal satte seg fore å besvare dette. Forfatterne inkluderte randomiserte kontrollerte studier hvor det ble gitt lipidmodifiserende intervensjoner for å redusere kardiovaskulær risiko. Til sammen ble 108 studier med nesten 300 000 deltagere analysert. Resultatene var nedslående: Alle analyser som korrigerer for endringer i LDL-kolesterol viste ingen assosiasjon mellom behandlingsindusert endring i HDL-kolesterol og risiko for koronare hendelser, koronar hjertedød eller total dødelighet. Videre forklarte endringer i HDL-kolesterol under 1 % av variabiliteten for alle utkommer. Forfatterne konkluderer med at økning av HDL-kolesterol ikke reduserer risikoen for koronare hendelser, koronar hjertedød eller død uansett årsak (50). Dette må sies å være et hardt slag i ansiktet for HDL-kolesteroløkning i farmakoterapeutisk øyemed. Ved nærmere granskning har imidlertid meta-analysen betydelige svakheter:

1. Det brukes gjennomsnittstall fremfor data fra enkeltindividene (12).
2. I de fleste av de inkluderte studiene er det små forandringer i HDL-kolesterol, mens det samtidig er langt større endringer av andre lipidparametre.

3. De to studiene med overveiende størst effekt på HDL-kolesterolet er av torcetrapib og vil ha en uforholdsmessig stor innvirkning på resultatet i negativ retning. Dette gjelder særlig dersom de skuffende resultatene av torcetrapib, som sannsynliggjort tidligere, skyldes ”off-target” effekter.
4. Selv om analysen tar for seg randomiserte kontrollerte studier leter den ikke etter en effektstørrelse, men derimot etter hva som formidler effekten. Dette gjør at studien blir en form for observasjonsstudie, hvor muligheten for konfundering bestandig må has i mente.

De overfornevnte svakheter indikerer at det bør utvises stor forsiktighet med å trekke konklusjoner ut ifra denne meta-analysen. Imidlertid er forfatterne inne på et sentralt poeng når de hevder at å øke HDL-kolesterolet uten å tenke på funksjonen virker å ha lite for seg (50). HDL-kolesterolnivået er ikke nødvendigvis et uttrykk for verken antall HDL-partikler, relativ fordeling mellom de ulike subfraksjoner eller partiklenes funksjon. ApoA-1 Milano er et utmerket eksempel på at HDL-kolesterolnivået i seg selv ikke betyr alt. Endringene i HDL-funksjon ved dyslipidemi og inflammasjon (omtalt tidligere) er en av flere momenter som taler i retning av HDL-funksjon som en sentral komponent. De tallrike anti-aterogene egenskapene til HDL samt den tydelige inverse relasjonen til kardiovaskulær sykdom indikerer at det er noe å hente med farmakoterapi. Imidlertid gjør den komplekse metabolismen og den fortsatt begrensede kunnskapen at det er vanskelig å avgjøre hvilket terapeutisk mål som er det beste. Det er gode muligheter for at CETP-hemming, i likhet med HMG-CoA-reduktase-hemming, vil vise seg å være et riktig angrepspunkt. Tross alt mislyktes jo også det første statinet. Det bør uansett ikke være sånn at ideen om farmakoterapi rettet mot HDL står og faller på CETP-hemming (9). Selv om kunnskapsgrunnlaget fortsatt er begrenset, er det mye som tyder på at samspillet mellom de forskjellige lipoproteinene og deres innhold av kolesterol og triglycider er nøkkelfaktorer i den aterosklerotiske prosess. Vellykket modifisering av denne prosessen, eksempelvis gjennom intervensjon mot HDL, vil kunne forlenge livet til tusener av mennesker.

## **LITTERATURHENVISNINGER**

1. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III-2-III-7.
2. Chirovsky DR, Fedirko V, Cui Y et al. Prospective studies on the relationship between high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 404-23.
3. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301-10.
4. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
5. Statistisk sentralbyrå: Dødsårsaker 2008.
6. Chapman MJ. Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease. *Pharmacol Ther* 2006; 111: 893-908.
7. Barter P, Kastelein J, Nunn A et al. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis* 2003; 168: 195-211.
8. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 342-74.
9. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest* 2006; 116: 3090-100.
10. Rye KA, Bursill CA, Lambert G et al. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. *J Lipid Res* 2009; 50: S195-200.
11. Davidson MH, Rosenson RS. Novel targets that affect high-density lipoprotein metabolism: the next frontier. *Am J Cardiol* 2009; 104: 52E-57E.
12. Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M et al. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J* 2010; 31: 149-64.
13. Watts GF, Hugh P, Barrett R et al. HDL metabolism in context: looking on the bright side. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 395-404.
14. Nicholls SJ, Nissen SE. New targets of high-density lipoprotein therapy. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18: 421-6.
15. Norheim OF, Gjelsvik B, Kjeldsen SE et al. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. Helsedirektoratet 2009.
16. Walldius G, Jungner I, Holme I et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026-33.
17. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
18. Kodama S, Tanaka S, Saito K et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167: 999-1008.

19. Ashen MD, Blumenthal RS. Low HDL-cholesterol levels. *N Engl J Med* 2005; 353: 1252-60.
20. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 320-8.
21. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med* 2003; 37: 283-90.
22. Imamura H, Teshima K, Miyamoto N et al. Cigarette smoking, high-density lipoprotein subfractions, and lecithin: cholesterol acyltransferase in young women. *Metabolism* 2002; 51: 1313-6.
23. Mero N, Van Tol A, Scheek LM, et al. Decreased postprandial high density lipoprotein cholesterol and apolipoproteins A-I and E in normolipidemic smoking men: relations with lipid transfer proteins and LCAT activities. *J Lipid Res* 1998; 39: 1493-1502.
24. Rimm EB, Williams P, Fosher K et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523-8.
25. Langslet G, Reikvam Å. Kan økning av HDL-kolesterolnivået forebygge hjerte- og karsykdom? *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 1519-23.
26. Kawano Y. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension Research* 2010; DOI: 10.1038/hr.2009.226.
27. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
28. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A et al. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease--a pooled meta-analysis of long term randomized controlled clinical trials. *Am Heart J* 2007; 154: 943-53.
29. Abourbih S, Filion KB, Joseph L et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2009; 122: 962.e1-8.
30. HPS2-THRIVE (Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events): A randomized trial of the long-term clinical effects of raising HDL cholesterol with extended release niacin/laropiprant.
31. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.023.
32. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361: 2113-22.
33. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM et al. Effect of recombinant apoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292-2300.
34. Chiesa G, Sirtori CR. Apolipoprotein A-I Milano: current perspectives. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 159-63.
35. Meyer P, Nigam A, Marcil M et al. The therapeutic potential of high-density lipoprotein mimetic agents in coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11: 329-33.
36. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1675-82.

37. Barter PJ, Brewer HB jr., Chapman MJ et al. Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 160-7.
38. Barter PJ, Kastelein JJ. Targeting cholesteryl ester transfer protein for the prevention and management of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 492-9.
39. Tall AR. The effects of cholesterol transfer protein inhibition on cholesterol efflux. *Am J Cardiol* 2009; 104: 39E-45E.
40. Neeli H, Rader DJ. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors: is there life after torcetrapib? *Cardiol Clin* 2008; 26: 537-46.
41. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
42. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1304-16.
43. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 1620-30.
44. Bots ML, Visseren FL, Evans GW et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 153-60.
45. Schwartz GG, Olsson AG, Ballantyne CM et al. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2009; 158: 896-901.
46. Bloomfield D, Carlson GL, Sapre A et al. Efficacy and safety of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor anacetrapib as monotherapy and coadministered with atorvastatin in dyslipidemic patients. *Am Heart J* 2009; 157: 352-60.e2.
47. Cannon CP, Dansky HM, Davidson M et al. Design of the DEFINE trial: determining the efficacy and tolerability of CETP inhibition with anacetrapib. *Am Heart J* 2009; 158: 513-519.e3.
48. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis: insights from ILLUSTRATE (investigation of lipid level management using coronary ultrasound to assess reduction of atherosclerosis by CETP inhibition and HDL elevation). *Circulation* 2008; 118: 2506-14.
49. Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N. The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 257-60.
50. 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.