

Walter F. Riesen

Institut für Klinische Chemie und Hämatologie,
Kantonsspital, St. Gallen

CETP-Inhibitoren (Torcetrapib und JTT-705)

Summary

Although results from clinical outcome studies and from studies on atherosclerosis progression have convincingly demonstrated that LDL-cholesterol lowering by statins may significantly reduce the incidence of cardiovascular events, these studies have also indicated that LDL lowering alone with standard statin doses leaves a considerable residual cardiovascular risk. Apart from LDL, HDL has been recognized as an important independent risk factor for coronary heart disease and HDL raising has been associated with coronary heart disease reduction, probably by its anti-atherosclerotic properties (HDL-mediated reverse cholesterol transport, anti-inflammatory and anti oxidant properties). Therapies to raise HDL are therefore of major scientific importance.

The most important increase in HDL-cholesterol is presently achieved by inhibition of the cholesterol ester transport protein (CETP), a protein which mediates the transfer of cholesterol esters from HDL to VLDL/LDL and of triglycerides from VLDL/IDL to HDL. At the present time two inhibitors of CETP are under clinical investigation, Torcetrapib and JTT-705. These drugs increase HDL cholesterol by 30 to 100%. They moderately lower VLDL/LDL-cholesterol and they normalize small dense LDL. Raising HDL by CETP inhibition in combination with a statin could prove to be an efficient new approach against atherosclerosis.

Key words: CETP-inhibition; Torcetrapib; JTT-705; HDL-cholesterol; coronary heart disease; atherosclerosis

Zusammenfassung

Trotz eindrücklicher Resultate aus einer Vielfalt von Endpunktstudien und Untersuchungen zur Atheroskleroseprogression mit Statinen haben diese Studien gezeigt, dass die al-

leinige Senkung von LDL-Cholesterin unter Standardstatindosierung ein beträchtliches Restrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse weiter bestehen lässt. Neben LDL ist HDL seit langer Zeit als ebenso bedeutender unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor bekannt. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Erhöhung von HDL mit einer Reduktion der koronaren Ereignisse assoziiert ist. Dies wird auf verschiedene anti-atherosklerotische Eigenschaften von HDL zurückgeführt (der durch HDL vermittelte reverse Cholesterintransport, sowie antiinflammatorische und antioxidative Wirkungen). Therapien zur wirksamen Steigerung von HDL sind deshalb Gegenstand intensiver, wissenschaftlicher Bemühungen auf dem Gebiete der medikamentösen Lipidregulation.

Die grösste Steigerung der HDL-Cholesterinkonzentration wird durch die Inhibition des Cholesterinestertransportproteins (CETP) erreicht. Dieses Protein vermittelt die Übertragung von Cholesterinestern von HDL auf VLDL/LDL und im Gegenzug von Triglyceriden aus VLDL/IDL auf HDL. Zurzeit sind zwei Inhibitoren von CETP in klinischer Erprobung, Torcetrapib und JTT-705. Diese Medikamente erhöhen die HDL-Cholesterinkonzentration zwischen 30 und 100%. Sie bewirken eine leichte Senkung von VLDL und LDL und eine Korrektur der «small dense LDL». Die HDL-Cholesterinerhöhung durch CETP-Inhibition in Kombination mit einem Statin könnte ein wirksamer neuer Ansatz zur Bekämpfung der Atherosklerose sein.

Schlüsselwörter: CETP-Inhibition; Torcetrapib; JTT-705; HDL-Cholesterin; koronare Herzkrankheit; Atherosklerose

Conflict of interest:
Der Autor ist Mitglied
der Advisory Boards von
ASTRA ZENECA AG,
Bristol-Myers Squibb
GmbH, Merck Sharp &
Dohme-Chibret AG,
Pfizer AG, Sanofi-Synthé-
labo (Suisse) SA, Takeda
Pharma AG und Merck
(Schweiz) AG.

Korrespondenz:
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Institut für Klinische Chemie und Hämatologie
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
E-Mail: walter.riesen@ikch.ch

Einleitung

Nach äusserst erfolgsversprechenden Resultaten eines neuen medikamentösen Prinzips zur Erhöhung der HDL-Fraktion durch Inhibition der Aktivität des Cholesterinester-Transfer-Proteins (CETP) zerschlugen sich die Hoffnungen durch die Resultate einer gross angelegten Studie mit dem CETP-Hemmer Torcetrapib, die die klinische Wertigkeit bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte zeigen sollte. Die ILLUMINATE-Studie (Investigation of Lipid Level management to Understand its iMPact IN ATtherosclerotic Events) mit 15 000 Patienten, eine randomisierte Studie, die den CETP-Hemmer Torcetrapib, kombiniert mit Atorvastatin, mit der alleinigen Behandlung durch Atorvastatin verglich, wurde nach 18 Monaten frühzeitig auf Geheiss des Data Safety Monitoring Board wegen einer Überzahl von Todesfällen in der Torcetrapib/Atorvastatin-Gruppe (82 vs 51) durch die Firma Pfizer abgebrochen. Die weiteren Bemühungen zur Markteinführung dieses vielversprechenden Medikamentes wurden in der Folge eingestellt. Die unerwünschten Effekte von Torcetrapib sind derzeit noch ungeklärt. Sie könnten sowohl präparatespezifisch als auch klassenspezifisch sein. Es ist indessen durchaus denkbar, dass andere CETP-Inhibitoren entwickelt werden, welche die ungünstigen Wirkungen von Torcetrapib nicht aufweisen. Der CETP-Inhibitor (JTT 705) wird derzeit mit dem Ziel einer Markteinführung weiter untersucht. Das Prinzip der CETP-Hemmung ist zweifelsohne von Interesse und soll in der folgenden Arbeit trotz der negativen Schlagzeilen von Torcetrapib beleuchtet werden.

Verschiedene epidemiologische Studien haben sowohl LDL- als auch HDL-Cholesterin als bedeutende unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert. Mit der Einführung der Statine wurden wirksame Medikamente zur Senkung der LDL gefunden, die eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erlauben. Der Grad der Risikoverminderung hängt dabei vom Ausmass der LDL-Senkung ab. Mit konventionellen Dosierungen gelingt mit dieser Therapie eine Verminderung der klinischen Ereignisse um ca. 25% [1]. Es bleibt damit aber ein Restrisiko, welches sogar grösser ist als die Risikoverminderung. Höhere Dosierungen und damit tiefere LDL-Cholesterinwerte führen zu einer grösseren Risikoreduktion, wie in verschiedenen Studien durch Vergleich hoher Statin-Dosierung mit einer Standardtherapie gezeigt wurde [2]. Auch bei diesen höheren Dosierungen und

einer entsprechenden stärkeren LDL-Cholesterinsenkung bleibt ein beträchtliches Restrisiko von mehr als 50% bestehen. Die höheren Dosierungen gehen zudem auch mit einem potentiell grösseren Risiko für Nebenwirkungen einher [3].

Neben LDL-Cholesterin stellt HDL-Cholesterin ein weiteres wichtiges Behandlungsziel dar. HDL-Cholesterin weist eine starke negative Korrelation zum Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten auf. Sogar Patienten unter Statin-Therapie, deren LDL-Cholesterinwerte gut kontrolliert sind, können trotzdem ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten aufweisen, auch wenn ihr HDL-Cholesterin unter 1 mmol/l ist. Entsprechend schliessen die derzeitigen Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren HDL-Cholesterin als wichtigen Risikofaktor mit ein und empfehlen die Behandlung tiefer Werte [4, 5]. Dabei ist festzuhalten, dass tiefe HDL-Cholesterinwerte zumindest ebenso häufig sind wie hohe LDL-Cholesterinwerte. Es ist denn auch nicht erstaunlich, dass die wissenschaftlichen Bemühungen der letzten Jahre vermehrt der Steigerung der HDL galten. Leider gibt es dafür nur wenige effektive Therapien. Diese umfassen neben Änderungen der Lebensweise (insbesondere körperliche Aktivität und diätetische Massnahmen) Medikamente wie Niacin und Fibrate. Ein viel versprechender neuer Ansatz ist die Inhibition des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP), welches eine zentrale Stellung im Metabolismus von HDL-Cholesterin einnimmt [6, 7].

Atheroprotektive Mechanismen von HDL

Der inverse Zusammenhang zwischen HDL-Cholesterin und dem Risiko für atherosklerotische Erkrankungen wird durch verschiedene spezielle Eigenschaften von HDL erklärt:

- (1.) HDL kann Cholesterin aus nichthepatischen Zellen aufnehmen und zur Leber transportieren. Dieser Mechanismus wird reverser Cholesterintransport genannt.
- (2.) HDL vermag biologisch aktive und zytotoxische Lipidperoxidationsprodukte aus LDL zu inaktivieren, d.h. aufzunehmen und entweder enzymatisch zu inaktivieren oder zur Leber zu transportieren.
- (3.) HDL besitzt antiinflammatorische Eigenschaften.
- (4.) HDL weist antikoagulante bzw. profibrinolytische Aktivitäten auf.

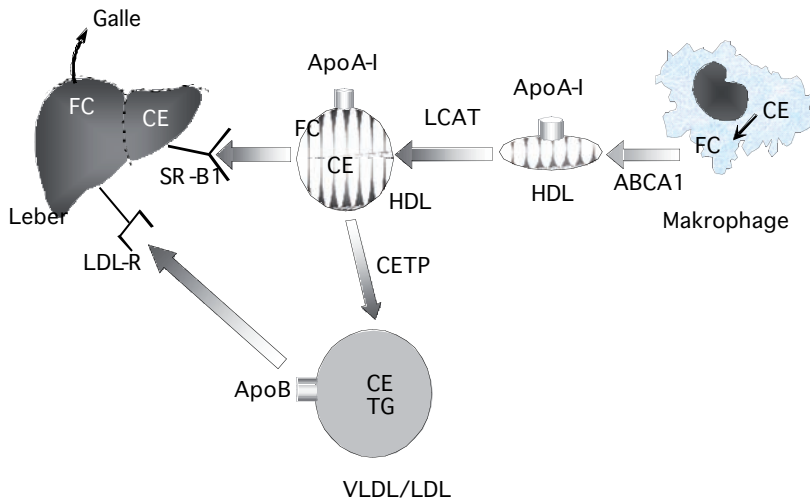


Abbildung 1
Der reverse Cholesterintransport.

Der reverse Cholesterintransport stellt eine der wichtigsten Funktionen von HDL-Cholesterin dar. Er umfasst mindestens 3 verschiedene Mechanismen. Ein erster wichtiger Schritt ist der durch HDL vermittelte Efflux von Cholesterin aus Cholesterin-beladenen Makrophagen. Dieser Efflux kann passiv durch Diffusion erfolgen [8], durch Interaktion mit dem SR-BI-Rezeptor [9] oder durch Bindung an den ABCA1-Transporter [10]. Der bevorzugte Akzeptor für den vom ABCA1-Transporter vermittelten Cholesterin-Efflux ist lipidarmes Apo A-I, welches nach der Veresterung des freien Cholesterins durch die Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT) in sphärische alpha-HDL umgewandelt wird. Cholesterin wird anschliessend auf direktem oder indirektem Weg in die Leber transportiert. Beim direkten Weg erfolgt eine selektive Aufnahme der Cholesterinester durch Hepatozyten über den Scavenger Rezeptor SR-B1. Beim indirekten Weg werden Cholesterinester gegen Triglyzeride in Apo B-haltigen Partikeln, also VLDL, Chylomikronen und LDL, mit Hilfe des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) ausgetauscht. Die Cholesterinester werden dabei als Teil der LDL über den LDL-Rezeptor in die Leber aufgenommen und als Cholesterin oder Gallensäuren ausgeschieden. Die in die HDL-Partikel aufgenommenen Triglyzeride werden durch die hepatische Lipase hydrolysiert. Der reverse Cholesterintransport, durch den Cholesterin aus dem peripheren Gewebe in die Leber transportiert wird, wo es eliminiert wird, ist nicht nur essentiell für den Stoffwechsel der HDL, sondern auch ein wichtiger Mechanismus für die atheroprotektive Wirkung von HDL. CETP spielt dabei eine wichtige Rolle, indem es die Um-

satzrate des reversen Cholesterintransports beeinflusst (Abb. 1).

HDL wirkt aber auch atheroprotektiv durch den Schutz von LDL vor Oxidation. Oxidiertes LDL wird, im Gegensatz zu normalem LDL, durch den Scavenger Rezeptor SR-A oder CD36 auf Makrophagen aufgenommen, was zur Anreicherung von Cholesterinestern in Makrophagen und zur Bildung von Schaumzellen führt [11]. Diese produzieren eine Reihe inflammatorischer Zytokine, stimulieren MCP-1 und endotheliale Zelladhäsionsmoleküle, die alle proatherogen wirken. HDL enthält antioxidative Enzyme und vermag Zelladhäsionsmoleküle, welche die Bindung von mononukleären Zellen an die Gefässwand und dadurch die Entwicklung von Läsionen begünstigen [12], zu vermindern.

Klinische Bedeutung von HDL

Zahlreiche epidemiologische Studien haben eine inverse Beziehung zwischen Plasmawerten von HDL-Cholesterin und dem Risiko einer KHK dokumentiert [13–16]. Die Framingham-Studie ergab eine starke inverse Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und koronarer Herzkrankheit (KHK) bei beiden Geschlechtern über alle Werte von Gesamtcholesterin, einschliesslich solcher unter 5,2 mmol/l [15]. Der protektive Effekt hoher HDL-Cholesterinkonzentrationen blieb bis zu einem Alter von über 80 Jahren erhalten. Ein Anstieg des HDL-Cholesterins um 0,026 mmol senkt das Risiko für KHK um 3% bei Frauen und um 2% bei Männern [16]. Nach Ergebnissen der PROCAM-Studie erleiden etwa dreimal mehr Männer mit einem HDL-Cholesterinspiegel <0,9 mmol/l (Prävalenz 17%) innerhalb von 8 Jahren einen Herzinfarkt als Männer mit einem höheren HDL-Cholesterinspiegel [17]. Wie bei anderen koronaren Risikofaktoren potenziert die Präsenz weiterer Risikofaktoren das mit niedrigem HDL-Cholesterin assoziierte KHK-Risiko. Von besonderem Interesse ist die Kombination von niedrigem HDL-Cholesterin und Hypertriglyzeridämie, die relativ häufig vorkommt (Prävalenz 8%). Die 8-Jahres-Inzidenz koronarer Ereignisse in dieser Subgruppe ist nahezu 16% [18]. Bereits 1993 hat das National Education Program (NCEP) Adult Panel II (ATP II) HDL-Cholesterin als unabhängigen Risikofaktor für KHK erkannt und die Messung von HDL-Cholesterin während des initialen Screenings empfohlen [19]. HDL-Cholesterin unter 1,0 mmol/l wird

heute als hohes Risiko für KHK betrachtet, während HDL-Cholesterin über 1,6 mmol/l als protektiv gilt.

Medikamentöse Steigerung der HDL-Cholesterinkonzentration

Interventionsstudien haben gezeigt, dass Zunahmen von HDL-Cholesterin zu einer Senkung der KHK beitragen, sogar ohne gleichzeitige Änderung der LDL-Cholesterinkonzentration [20, 21]. Verglichen mit der LDL-Cholesterin-senkenden Therapie durch Statine allein oder in Kombination mit Ezetimibe sind die derzeit verfügbaren Medikamente zur Steigerung von HDL allerdings verhältnismässig wenig wirksam. Fibrate sind vor allem Triglyzeridsenker. Sie erlauben Erhöhungen von HDL-Cholesterin bis zu 25%. Statine sind diesbezüglich wesentlich weniger wirksam. Niacin ist derzeit das wirksamste Medikament zur HDL-Steigerung (bis zu 30%). Es weist auch insgesamt ein günstiges Wirkungsprofil auf. Mit der neuen «extended release» Form Niaspan konnte das Nebenwirkungspotential zudem etwas verbessert werden [22].

Neben diesen gut eingeführten Therapien sind neue viel versprechende neue Ansätze in der Erprobung oder stehen vor der Einführung. Darunter gehören die Inhibition des Cholesterinestertransferproteins (CETP) [23–25], die Inhibition des Cannabinoidrezeptor 1 durch Rimonabant [26] und die Infusion von delipidiertem und rekonstituiertem HDL [27] bzw. die Infusion von Apo A-I_{Milano} [28]. Die Inhibition des CB-1-Rezeptors durch Rimonabant führt zu HDL-Cholesterinerhö-

hungen bis zu ca. 25%. Dieses Medikament wirkt auf verschiedene Faktoren des kardio-metabolischen Syndroms, wie Verminderung des viszeralen Fettes und des Körpergewichts und Senkung der Triglyzeride. Eine Senkung klinischer Endpunkte konnte allerdings noch nicht nachgewiesen werden. Durch die Infusion von delipidiertem HDL konnte eine sehr schnelle Verbesserung der Endothelfunktion erzielt werden [27]. Apo A-I_{Milano} hemmt die Progression der Atherosklerose, wie mit IVUS nachgewiesen werden konnte [29].

Die Inhibition von CETP, ein neues therapeutisches Konzept, stellt einen wesentlichen Eingriff in die Mechanismen des Cholesterinrücktransports und im Remodeling von HDL dar. Die CETP-Inhibition bewirkt eindeutig grössere Steigerungen der HDL-Cholesterinkonzentration als die oben erwähnten Medikamente [23–25].

Biochemie von CETP

Der Austausch von Cholesterinestern und das dafür verantwortliche Protein CETP, dessen genetische Variationen und ihre Beziehung zur Regulation der Plasma-HDL, sind seit einiger Zeit bekannt. CETP wird in der Leber produziert und zirkuliert im Blut vor allem an HDL gebunden. Zwei grundsätzliche Wirkungen von CETP sind bekannt: die Übertragung von Cholesterinestern von den protektiven HDL auf proatherogene Apolipoprotein-B-enhaltende Lipoproteine (LDL und VLDL) und im Austausch dazu die Übertragung von Triglyzeriden von den Triglyzerid-reichen Lipoproteinen (VLDL) auf HDL. CETP ist auch an der Umwandlung von HDL₂ in HDL₃ beteiligt und beeinflusst damit die Grösse der HDL-Partikel, ein Mechanismus, der den Rücktransport von Cholesterin in die Leber (reverser Cholesterintransport) begünstigt. CETP reguliert die Plasmakonzentration von HDL. Die Inhibition der CETP-Aktivität resultiert in einer Zunahme von HDL durch einen verzögerten Katabolismus von Apo A-I und Apo A-II, den beiden Hauptapoproteinen von HDL. Auch dies kann zu einer Steigerung des reversen Cholesterintransports führen. Die Inhibition von CETP blockiert den indirekten Abbauweg der Cholesterinester aus HDL praktisch vollständig (Abb. 2).

CETP ist wegen seiner Bedeutung im HDL-Stoffwechsel und durch die Entdeckung von Mutationen und ihrer Beziehung zu den Plasmalipiden und zur koronaren Herzkrankheit auch als Ziel pharmakologischer Inter-

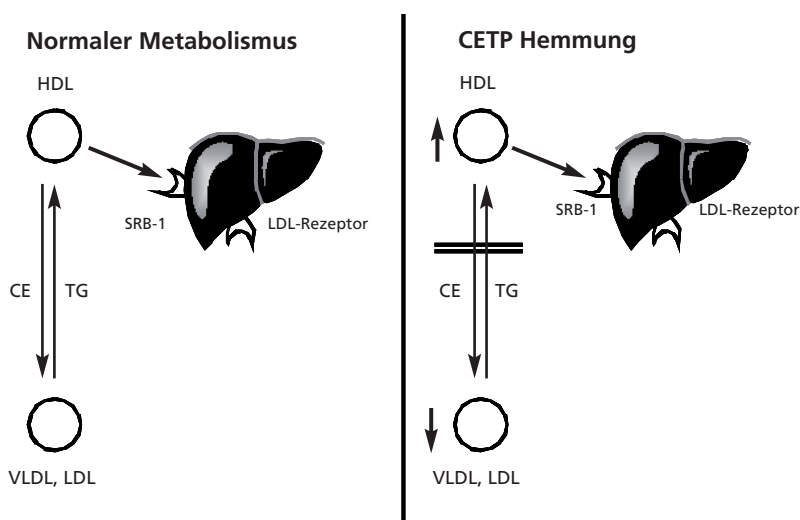


Abbildung 2
Wirkung von CETP und CETP-Inhibition.

ventionen von Interesse. Studien bei Kaninchen, einer Spezies mit von Natur aus hohen CETP-Werten, unterstützen das therapeutische Potential der CETP-Inhibition als Mittel zur HDL-Erhöhung und Verzögerung der Atherosklerose [30–32]. Allerdings wurden diese Tiere meistens mit einer fettreichen Diät gefüttert, um eine Atherosklerose zu induzieren. Studien bei Mäusen, einer Spezies, die von Natur aus kein CETP aufweist, haben gemischte Resultate ergeben [33, 34]. Bei diesen Versuchen handelt es sich allerdings um ein artifizielles Modell, dessen Relevanz für eine klinische Beurteilung unsicher ist.

Insgesamt bestimmen die Voraussetzungen, unter denen diese Modelle getestet werden, ob CETP pro- oder antiatherogen wirkt. Untersuchungen beim Menschen über CETP-Polymorphismen und CETP-Mangel haben ebenfalls widersprüchliche Befunde ergeben. Diese können auf die Untersuchungsgröße, die getestete Population, aber auch auf die jeweiligen untersuchten spezifischen Polymorphismen und deren unterschiedlichen Auswirkungen auf die CETP-Aktivität, auf die HDL-Cholesterinkonzentration und auf das koronare Risiko zurückgeführt werden (vgl. später).

Faktoren, die CETP beeinflussen

Bei verschiedenen Dyslipidämien, die mit beschleunigter Atherosklerose einhergehen, sind die CETP-Konzentration und / oder der Austausch von Cholesterinestern von HDL auf Apo-B-enhaltende Lipoproteine (VLDL, LDL) verstärkt [7]. Die Frage stellt sich dabei, ob die Dyslipidämie zur erhöhten CETP-Konzentration führt oder ob sie eine Folge davon ist. Die CETP-Wirkung selbst ist durch die Zusammensetzung der Lipoproteine bestimmt. Diese Wirkung wird zusätzlich durch die Lebensweise mitbestimmt. Alkohol und körperliche Aktivität, welche typischerweise mit einer Erhöhung von HDL assoziiert sind, gehen mit erniedrigten CETP-Konzentrationen einher [35]. Rauchen auf der anderen Seite führt zu erniedrigtem HDL und erhöhter CETP-Aktivität [36]. CETP und HDL-Cholesterin sind bei hypertriglyzeridämischen Männern invers korreliert, bei normotriglyzeridämischen Männern dagegen nicht [37]. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass Plasma-CETP durch eine Reihe von metabolischen Zuständen und der Lebensart, die ihrerseits mit Änderungen des koronaren Risikos vergesellschaftet sind, beeinflusst wird. Sie wird aber

auch durch genetische Polymorphismen beeinflusst.

Genetische Mutationen von CETP und ihre klinische Bedeutung

Das CETP-Gen ist auf dem Chromosom 16(16q21) lokalisiert. Ein genetisch bedingter CETP-Mangel wurde vor 20 Jahren erstmals bei Japanern mit ausgeprägter Hyperalpha-Lipoproteinämie entdeckt [38]. In der Zwischenzeit sind eine ganze Reihe von genetischen Polymorphismen beschrieben und ihre Beziehung zu Plasma HDL- und CETP-Masse in unterschiedlichen Populationen untersucht worden [39–49]. Dabei wurde festgestellt, dass unterschiedliche Mutationen für die Assoziation mit der HDL-Cholesterinkonzentration bzw. mit der CETP-Aktivität oder dem koronaren Risiko, die voneinander unabhängig sein können, verantwortlich sind [40–43].

Ein wichtiger Aspekt im Hinblick auf die Beziehung zwischen CETP und HDL ist die Verteilung von HDL-Subpopulationen in Probanden mit verschieden ausgeprägtem CETP-Mangel [44]. Das hervorstechendste Resultat dieser Untersuchungen ist die Unterscheidung zwischen schwerer und leichter CETP-Defizienz bezüglich günstigem Effekte auf die KHK. Die Autoren schliessen aus den Resultaten, dass ein heterozygoter CETP-Mangel ein niedrigeres Risiko für KHK beinhaltet. Eine prospektive Studie über HDL-Cholesterin, CETP-Mutationen und KHK zeigte, dass niedriges HDL-Cholesterin auch bei Betagten (71–85jährigen) ein signifikanter Risikofaktor für KHK ist. Darüber hinaus scheint das Risiko für KHK bei Patienten mit einer CETP-Mutation geringer zu sein, vor allem bei solchen mit HDL-Cholesterin $>1,5$ mmol/l [45].

CETP-Mutationen und damit verbundene Aktivitätsmängel sind nicht durchwegs atheroprotektiv. Es gibt Berichte sowohl über Zunahmen [46, 47] als auch über Abnahmen [48, 49] oder über keinen Effekt auf die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit [50] bei Patienten mit CETP-Mangel. Subgruppenanalysen von epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass die Konzentration von HDL und Triglyzeriden die Beziehung zwischen CETP-Mutationen und Atherosklerose beeinflussen können. So fanden Moriyama und Kollegen, dass die Prävalenz der KHK bei Probanden mit CETP-Mangel und HDL über 2 mmol/l vergleichbar war mit derjenigen von Probanden mit erhöhtem HDL ohne CETP-Mangel [49]. Dies ist konsistent mit Daten der Hono-

lulu Heart Study [51], in welcher Probanden mit CETP-Mangel und HDL-Cholesterin über 1,5 mmol/l eine niedrige Prävalenz der KHK aufwiesen. Auf der anderen Seite zeigten Probanden mit HDL-Cholesterin unter 1,5 mmol/l und Triglyzeriden über 1,8 mmol/l eine erhöhte Inzidenz an KHK. Ähnliches wurde auch bei Patienten unter Hämodialyse und bei hyperlipidämischen Finnen beobachtet [52, 53]. Der Genotyp mit CETP-Mangel kann somit bei gewissen Probanden atheroprotektiv sein, während er bei solchen mit geringfügiger HDL-Erhöhung und erhöhten Triglyzeriden mit einer Zunahme des Risikos für KHK assoziiert sein kann.

Die Bedeutung der CETP-Konzentration wurde kürzlich durch die Resultate der Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) zusätzlich betont [54]. In dieser Studie wurde die Plasma-CETP-Konzentrationen zu Beginn und nach 2jähriger Behandlung mit Pravastatin oder Plazebo bei Männern mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit (n = 674) untersucht. Hohe CETP-Konzentrationen waren mit angiographischer Evidenz für eine schnellere Progression der koronaren Atherosklerose assoziiert. Darüber hinaus ergab die Pravastatin-Behandlung die grösste Verbesserung von Lipid- und angiographischen Parametern bei Patienten mit hohen Ausgangswerten von CETP, unabhängig von ihren Lipid-Ausgangswerten, den Veränderungen der Lipidwerte und dem Taq-IB-Genotyp, einem Polymorphismus des CETP-Gens. Dies deutet darauf hin, dass CETP nicht nur ein unabhängiger Prädiktor für KHK-Progression ist, sondern auch eine wichtige Determinante für die Antwort auf eine Statin-Therapie.

CETP und Atherogenität

Seit seiner Entdeckung wurde über die Rolle von CETP in der Entwicklung der Atherosklerose gerätselt. Auf der einen Seite müsste es antiatherogen wirken durch seine umsatzsteigernde Wirkung im reversen Cholesterintransport, der für den Transport des Cholesterins von den peripheren Gefässen in die Leber zur Elimination via Galle sorgt. Dieser Abbauweg bedingt zunächst eine Aufnahme des zellulären Cholesterins durch HDL, wo es verestert und anschliessend durch CETP auf die VLDL und LDL übertragen wird. Die Cholesterinester in den VLDL/LDL werden anschliessend in die Leber transportiert. Damit bestimmt das Ausmass des Umsatzes des re-

versen Cholesterintransports durch CETP seine Antiatherogenität. Andererseits impliziert die Tatsache, dass CETP-Cholesterinester von den nichtatherogenen HDL auf atherogene Lipoproteine wie VLDL und LDL überträgt, dass es auch proatherogen sein kann. CETP beeinflusst aber auch die Konzentration von HDL, welches antiinflammatorisch und antioxidativ wirkt. Da CETP die Konzentration von HDL senkt, kann es die antiinflammatorische und antioxidative Wirkung von HDL beeinträchtigen und damit letztendlich proatherogen wirken. CETP kann damit theoretisch sowohl antiatherogen wie proatherogen wirken, je nachdem, welche der HDL-Funktionen im Vordergrund steht und möglicherweise auch je nach generellem metabolischem Status.

Evidenz für die antiatherogene Wirkung von CETP sind Daten der Honolulu Heart Study [55]. Wenn ein CETP-Mangel mit HDL-Cholesterinkonzentrationen zwischen 1,06 und 1,55 mmol/l assoziiert war, war das KHK-Risiko im Vergleich zu Probanden mit normalem CETP und gleicher HDL-Cholesterinkonzentration erhöht. Bei Probanden mit HDL-Cholesterinwerten >1,55 mmol/l war dagegen das koronare Risiko tief, unabhängig ob ein CETP-Mangel vorlag oder nicht. Dieses Resultat deutet daraufhin, dass ein CETP-Mangel, proatherogen sein kann (möglicherweise infolge eines beeinträchtigten reversen Cholesterintransports), wenn die begleitende Zunahme von HDL bescheiden ist. Wenn dagegen die CETP-Defizienz mit einer bedeutenden Zunahme einhergeht, können die antiinflammatorischen und antioxidativen Effekte die proatherogene Wirkung des eingeschränkten reversen Cholesterintransports übertreffen. Evidenz für antiatherogene Wirkung kommt auch aus Studien an hypertriglyzeridämischen Mäusen, in welchen die Expression des CETP-Gens zu einer Reduktion der Atherosklerose führte [34] sowie bei LCAT-transgenen Mäusen, welche trotz erhöhter HDL-Werte eine erhöhte Empfindlichkeit für Atherosklerose aufwiesen. Die Einführung und Expression von Affen-CETP beseitigte die Atherosklerose in diesen Tieren [37].

Es existieren aber auch Hinweise für eine proatherogene Wirkung von CETP. Bei mit Cholesterin gefütterten Mäusen verschlechterte sich die Atherosklerose nach Einführung und Überexpression eines Affen-CETP-Gens [33]. Die Einführung von humanem CETP-Gen in Apo E- und in LDL-Rezeptor-knockout-Mäusen, welche eine spontane Atherosklerose entwickeln, führte ebenfalls zu einer

Atherosklerose-Zunahme [56]. Wenn indessen CETP in Apo-E-knock-out-Mäusen, die ebenfalls Apo A-I überexprimierten, exprimiert wurde, war die Wirkung von CETP auf die Entwicklung der Atherosklerose trotz der Senkung von HDL nicht signifikant [56]. In diesen Tieren führte die gleichzeitige Expression von CETP und Apo A-I zu einer erhöhten Clearance von Cholesterinestern aus HDL. Der erhöhte Umsatz des reversen Cholesterintransports kompensiert offenbar die Konsequenzen der HDL-Erniedrigung. Hinweise für eine proatherogene Wirkung von CETP ergeben sich auch aus Experimenten mit Kaninchen, die von Natur aus hohe CETP-Konzentrationen aufweisen. Die Inhibition von CETP in diesen Tieren durch antisense Oligonukleotide führte zu einer Reduktion der CETP-Masse, einer Zunahme von HDL- und der LDL-Rezeptor-Aktivität sowie einer Abnahme von Cholesterin [32]. Diese Veränderungen waren mit einer Abnahme des Cholesteringehalts in der Aorta verbunden.

Insgesamt lässt sich aus den verschiedenen Untersuchungen schliessen, dass CETP je nach metabolischer Lage und je nach Spezies sowohl proatherogen als auch antiatherogen sein kann. Die Resultate der Honolulu Heart Study deuten darauf hin, dass die Konsequenzen der Inhibition von CETP in vivo beim Menschen auch von genetischen und Umwelteinflüssen, die die Konzentration von HDL beeinflussen, abhängt. Falls die CETP-Inhibition nicht mit einer Zunahme von HDL einhergeht, scheinen die Folgen proatherogen zu sein. Wenn dagegen die CETP-Inhibition mit einer substantiellen Zunahme der HDL-Konzentration verbunden sind, scheinen die Folgen antiatherogen zu sein.

Die Umstände, welche zu einer proatherogenen bzw. antiatherogenen Wirkung von CETP führen, sind natürlich von grosser Bedeutung für die Auswirkungen der Inhibition der CETP-Aktivität.

Pharmakologische Modulation von CETP – ein neues Ziel in der Behandlung der atherogenen Dyslipidämie

Die Beobachtung, dass Patienten mit sehr hohen HDL-Cholesterinwerten (über 3,9 mmol/l) einen genetischen Mangel an CETP aufweisen [57], hat zur Hypothese geführt, dass durch Medikamente, die die CETP-Wirkung inhibieren oder blockieren, die HDL-Werte bedeutsam gesteigert werden könnten.

Grundsätzlich kann man davon ausgehen, dass die pharmakologische Inhibition von CETP den Cholesterin Rücktransport durch HDL in die Leber beschleunigt. CETP-Inhibition im Tierversuch mit monoklonalen Antikörpern, mit durch Impfung induzierten Antikörpern oder mit Hilfe von Antisense Oligonucleotiden haben günstige Effekte auf die Lipide, vor allem eine Erhöhung von HDL-Cholesterin sowie eine Senkung von VLDL- und LDL-Cholesterin ergeben. Ein erster pharmakologischer CETP-Inhibitor (JTT-705) wurde in Japan (durch Akros Pharma) entwickelt. JTT ist ein Thioester, der die CETP-Aktivität durch Bildung von Disulfidbrücken inhibiert. JTT-705 ergab bei Kaninchen, welche mit 0,2% Cholesterin gefüttert wurden, eine progressive Reduktion der CETP-Aktivität mit steigender Dosierung [58]. JTT-705 inhibierte die CETP-Aktivität um 95%, begleitet von einer 90prozentigen Zunahme von HDL-Cholesterin und einer 40prozentigen Abnahme des Non-HDL-Cholesterins. Diese Veränderungen der Blutlipide waren mit einer 80prozentigen Abnahme atherosklerotischer Läsionen verbunden. In einer nachfolgenden Studie bei stark hypercholesterinämischen Kaninchen (Cholesterin >15,5 mmol/l) wurden zwei Dosierungen von JTT-705 verglichen: 100 mg/kg (niedrige Dosis) und 300 mg/kg (hohe Dosis). HDL-Cholesterin nahm von 0,5 auf 1,3 mmol/l zu, aber das Ausmass der Atherosklerose war nicht unterschiedlich (60% vs 58%) [59]. Die höhere Dosierung induzierte zudem eine Hypertriglyzeridämie. Die Autoren spekulierten, dass die antiatherosklerotischen Mechanismen, welche bei moderater Hypercholesterinämie erfolgreich funktionierten, bei schwerer Hypercholesterinämie durch proatherosklerotische Effekte übertroffen wurden und dass bei schwerer Hypercholesterinämie die Senkung von Non-HDL möglicherweise wichtiger ist als die Steigerung von HDL.

Die Wirkung von JTT-705 wurde auch beim Menschen in einer Studie während 4 Wochen an 198 gesunden Probanden mit milder Hyperlipidämie in Dosierungen von 300, 600 und 900 mg/d untersucht [24]. Die höchste Dosierung ergab eine 37prozentige Senkung der CETP-Aktivität, 34% Zunahme der HDL- und 7% Senkung der LDL-Konzentration ohne Veränderung der Triglyzeride. Das Medikament wurde in allen Dosierungen gut vertragen. Es wurde keine namhafte Toxizität, weder labormässig noch klinisch, festgestellt, mit Ausnahme milder gastrointestinaler Beschwerden. Atherosklerotische Veränderungen oder klinische Endpunkte wurden in dieser Studie nicht bestimmt.

Torcetrapib (Pfizer), ein weiterer CETP-Inhibitor, wurde ebenfalls in klinischen Studien untersucht [23, 25]. In einer ersten Studie wurde die Wirkung der CETP-Inhibition durch Torcetrapib auf die HDL-Konzentration bei 5 Gruppen von 8 gesunden Probanden, randomisiert nach Plazebo (n = 2) oder Torcetrapib (n = 6), in Dosierungen von 10, 30, 60, 120 mg und 2mal 120 mg täglich, untersucht [23]. Mit der höchsten Dosierung von 2mal täglich 120 mg während 14 Tagen nahm die CETP-Aktivität um 80% ab, während seine Konzentration zunahm. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Mechanismus der Inhibition von CETP durch Torcetrapib darin besteht, dass Torcetrapib freies CETP in CETP umwandelt, welches an HDL gebunden ist, wodurch ein inaktiver Komplex gebildet wird. Unter dieser Behandlung nahm LDL um 42% ab, während HDL um 91% zunahm. Das Hauptapoprotein von HDL, Apo A-I, nahm um 27% zu.

In einer zweiten Studie wurde Torcetrapib an 19 normale Probanden mit tiefen HDL-Werten (<1 mmol/l) in einer einfach-blinden, Plazebo-kontrollierten Studienanlage verabreicht [25]. Alle Probanden erhielten Plazebo während 4 Wochen und 120 mg Torcetrapib während der folgenden 4 Wochen. Neun dieser Probanden erhielten zusätzlich 20 mg Atorvastatin täglich. Bei den Patienten, welche nur einmal 120 mg Torcetrapib täglich während 4 Wochen erhielt

ten, nahm HDL um 40% zu. Bei denjenigen, die zusätzlich 20 mg Atorvastatin erhielten, betrug die HDL-Zunahme 61%. Eine wesentlich grössere HDL-Zunahme (106%) wurde bei zweimaliger täglicher Gabe von 120 mg erreicht. Torcetrapib senkte auch die LDL-Cholesterinkonzentration um 17%. In allen Patientengruppen nahm die Partikelgrösse von HDL und LDL («small dense LDL») auf Werte zu, wie sie bei normolipidämischen Probanden beobachtet werden. Dieses Resultat ist interessant im Hinblick auf Befunde bei Probanden mit der 405-Valin-Mutation, die mit verminderter CETP-Aktivität, grossen HDL- und LDL-Partikeln und signifikant mit Langlebigkeit assoziiert ist [60].

In der Studie mit Torcetrapib wurden, im Gegensatz zur Studie mit JTT-705, Probanden mit tiefen HDL-Cholesterinwerten untersucht. Die Wirkung von Torcetrapib scheint dabei sowohl auf HDL-Cholesterin als auch auf LDL-Cholesterin grösser als diejenige von JTT-705 zu sein.

Die Therapie mit Torcetrapib und Atorvastatin war ohne wesentliche Änderungen von klinisch-chemischen oder hämatologischen Parametern. Es wurden keine schweren Nebenwirkungen oder Therapieabbrüche infolge von Nebenwirkungen festgestellt.

Eine Übersicht über klinische Studien mit CETP-Inhibitoren ist in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1
Übersicht über klinische Studien mit CETP Inhibitoren.

Medikament	Art der Studie	Anzahl Probanden	Dosis/Tag	Dauer (Wo)	HDL-Zunahme	LDL-Abnahme
Torcetrapib [23]	gesunde Freiwillige, verschiedene Dosierungen	6 pro Dosis (total = 40)	10–120 mg und 2 × täglich 120 mg	2	16–91%	21–42%
Torcetrapib [25]	einfach-blind, Plazebo-kontrolliert	19–25 (zusätzlich mit Atorvastatin*; n = 9)	120 mg und 2 × täglich 120 mg (n = 6)	4–8	46–106% (61% zusätzlich mit Atorvastatin)	ns (17% zusätzlich mit Atorvastatin)
Torcetrapib [62]	Multizenter doppelblind Plazebo-kontrolliert, versch. Dosierungen	~ 30 pro Dosis, total = 236 (z.T. zusätzlich mit Atorvastatin)	10–90 mg	8	9–54,5%	3–16,5%
JTT-705 [63]	Typ-2-Diabetiker, randomisiert, doppelblind	155	300 mg oder 600 mg + Pravastatin 40 mg	4	12,8 %	0,6%
JTT-705 [24]	milde Hyperlipidämie randomisiert doppelblind, Plazebo-kontrolliert	198	300 mg 600 mg 900 mg	4	15% 27% 34%	7%

ns = nicht signifikant

Ausblick

Die HDL-Erhöhung ist eines der wichtigen Ziele der derzeitigen Lipidtherapie. Die Inhibition der CETP-Aktivität eröffnet ein attraktives und äusserst wirksames Mittel dazu. Die CETP-Inhibitoren können eine Zunahme von HDL in der gleichen Grössenordnung bewirken wie die Senkung von LDL durch Statine. Die bisherigen Studien bei Mensch und Tier deuten daraufhin, dass die Wirkung von CETP und seiner Inhibition wesentlich vom genetischen und metabolischen Umfeld abhängig ist. Dabei scheinen das Ausmass der HDL-Zunahme und die Schwere der Hyperlipidämie, insbesondere einer Hypertriglyzeridämie, von Bedeutung zu sein. Die CETP-Inhibition mit einer geringen HDL-Zunahme und bei massiver Hypertriglyzeridämie könnte möglicherweise nicht protektiv sein, während sie bei einer bedeutenden HDL-Zunahme antiatherogen zu wirken scheint. Der kombinierte Einsatz von CETP-Inhibitoren und Statinen stellt eine wesentlich weiter reichende Regulation des Lipidstoffwechsels dar als die üblichen Therapien. Die gleichzeitige LDL-Senkung und HDL-Erhöhung lässt jedenfalls auf eine wesentlich stärkere klinische Wirkung hoffen als die bisherige alleinige Korrektur von LDL.

Erhebliche Anstrengungen zur Klärung der verschiedenen noch offenen Fragen bezüglich der pharmakologischen Hemmung der CETP-Aktivität und ihrer klinischen Bedeutung sowie der Indikation zur Behandlung mit diesen Medikamenten sind allerdings noch notwendig. So wurde beispielsweise kürzlich berichtet, dass erhöhte CETP-Werte bei scheinbar Gesunden nur bei solchen mit hohen Triglyzeridwerten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bedeuten [61]. Das Ausmass der CETP-Inhibition und die daraus entstehenden Veränderungen im Lipoproteinstoffwechsel wird Gegenstand weiterer Abklärung sein müssen. Immerhin deuten die Resultate daraufhin, dass CETP-Inhibition, die mit einer starken HDL-Erhöhung verbunden ist, zu einem Rückgang der Atherosklerose führt. Die Frage, ob die CETP-Inhibitoren nicht nur HDL-Cholesterin erhöhen, sondern tatsächlich die atherosklerotische Progression verhindern können und ob sie Myokardinfarkte und andere kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren vermögen, wird zu den wichtigsten Problemen auf dem Gebiet der Lipide und der Atherosklerose der nächsten Jahre gehören. Entsprechende Studien an grossen Populationen sind derzeit im Gange.

Note added in proof

Einen Monat nach Einreichung dieses Artikels wurde die ILLUMINATE-Studie abgebrochen und das Programm zur Entwicklung des CETP-Inhibitors Torcetrapib von Pfizer eingestellt. Die Gründe für die schweren unerwünschten Nebenwirkungen von Torcetrapib sind noch unbekannt. Man wusste bereits zu einem früheren Zeitpunkt, dass Torcetrapib den Blutdruck erhöht. Das Ausmass dieser Erhöhung erklärt aber die massive Zunahme von Todesfällen in der Torcetrapib-Gruppe keineswegs. Untersuchungen zur Atherosklerose-Progression/Regression mit bildgebenden Methoden (ILLUSTRATE und RADIANCE 1) [64, 65], die 3 bzw. 4 Monate nach Abbruch der ILLUMINATE-Studie publiziert wurden, ergaben keine Änderung der Progression bzw. Regression der Atherosklerose. Diese Untersuchungen erklären damit die negativen klinischen Wirkungen dieses Medikaments in keiner Weise.

Literatur

- 1 Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
- 2 Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcome trials comparing intensive care versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug.1; 48:438–45.
- 3 Talbert RL. Safety issues with statin therapy. *J Am Pharm Assoc*. 2006;46:479–88.
- 4 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 NCEP (ATP III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421.
- 5 International Atherosclerosis Society: Harmonized Guidelines on prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases, full report. <http://www.athero.org>, April 30, 2003.
- 6 Sikorski JA, Connolly DT. The discovery of new cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2001;4:602–13.
- 7 Le Goff W, Guerin M, Chapman MJ. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia. *Pharmacol Ther* 2004;101:17–38.
- 8 Yancey PG, Bortnick AE, Kellner-Weibel G, De la Llera-Moya M, et al. Importance of different pathways of cholesterol efflux. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2003;23:712–9.
- 9 Williams DL, Connelly AM, Temel RE, Swarnakar S, Phillips MC, de la Llera-Moya M, et al. Scavenger receptor BI and cholesterol. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:329–39.
- 10 Oram JF, Lawn RM. ABCA1: the gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. *J Lipid Res* 2001;42:1173–9.
- 11 Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis*. 1993;104:129–35.

- 12 Barter PJ, Baker PW, Rye KA. Effects of high-density lipoproteins on the expression of adhesion molecules in endothelial cells. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:285–8.
- 13 Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol.* 1992;2:23–8.
- 14 Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of heart disease. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis.* 1996;124:Suppl S11–20.
- 15 Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein levels. The Framingham Study. *JAMA.* 1986;256:2835–8.
- 16 Gordon DJ, Probstfield JL, Neaton JD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation.* 1989;79:8–15.
- 17 Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J.* 1998;19(Suppl A):A2–11.
- 18 Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated levels of Lp(a) are major risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol.* 1996;77:1179–84.
- 19 Summary of the second National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA.* 1993;269:3015–23.
- 20 Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. VA-HIT Study Group. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:1585–91.
- 21 Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for the Investigation of Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER 2): a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation.* 2004;110:3512–7.
- 22 Knopp RH, Alagona P, Davidson M, Goldberg AC, Kafonek SD, Kashyap M, et al. Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism.* 1998;47:1097–104.
- 23 Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, et al. Raising high-density lipoprotein cholesterol in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:490–7.
- 24 de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, de Graaf J, Zwiderman AH, Pasma JL, et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation.* 2002;105:2159–65.
- 25 Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL metabolism. *N Engl J Med.* 2004;350:1505–15.
- 26 Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Rimobant in obesity-lipids Study Group. Effects of rimobant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2121–34.
- 27 Spieker L, Sudano I, Hürlimann D, Lerch PG, Lang MG, Binggeli C, et al. High density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation.* 2002;105:1399–402.
- 28 Chiesa G, Monteggia E, Marchesi M, Lorenzon P, Laucello M, Lorusso V, et al. Recombinant apolipoprotein A-I (Milano) infusion in rabbit carotid artery rapidly removes lipid from fatty streaks. *Circulation Res.* 2002;90:974–80.
- 29 Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant Apo A-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2292–300.
- 30 Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, Minowa T, Maeda K, Shinkai H. A Cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature.* 2000;406:203–7.
- 31 Rittershaus CW, Miller DP, Thomas LJ, Picard MD, Honan CM, Emmett CD, et al. Vaccine-induced antibodies inhibit CETP activity in vivo and reduce aortic lesions in a rabbit-model of atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2106–12.
- 32 Sugano M, Makino N, Sawada S, Otsuka S, Watanabe M, Okamoto H, et al. Effect of antisense oligonucleotides against cholesteryl ester transfer protein on the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *J Biol Chem.* 1998;273:5033–6.
- 33 Marotti KR, Castle CK, Boyle TP, Lin AH, Murray RW, Melchior GW. Severe atherosclerosis in transgenic mice expressing simian cholesteryl ester transfer protein. *Nature.* 1993;364:73–5.
- 34 Hayek T, Masucci-Magoulas L, Jiang X, Walsh A, Rubin E, Breslow JL, et al. Decreased early atherosclerotic lesions in hypertriglyceridemic mice expressing cholesteryl ester transfer protein transgene. *J Clin Invest.* 1995;96:2071–4.
- 35 Hannuksela M, Marcel YL, Kesaniemi YA, Savolainen MJ. Reduction in the concentration and activity of plasma-cholesteryl ester transfer protein by alcohol. *J Lipid Res.* 1992;33:737–4.
- 36 Dullaart RPK, Hoogenberg K, Dikkeschei BD, van Tol A. Higher plasma lipid transfer protein activities and unfavorable lipoprotein changes in cigarette-smoking men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1994;14:1581–5.
- 37 Foger B, Ritsch A, Doblinger A, Wessels H, Patsch JR. Relationship of plasma cholesteryl ester transfer protein to HDL cholesterol: Studies in normotriglyceridemia and moderate hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1430–6.
- 38 Matsuzawa Y, Yamashita S, Kameda T, Kubo M, Tarui S, Hara I. I. Marked hyper HDL2-cholesterolemia associated with premature corneal opacity: a case report. *Atherosclerosis.* 1984;53:207–12.
- 39 Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein and high density lipoproteins: new insights from molecular genetic studies. *J Intern Med.* 1995;237:5–12.
- 40 Thompson JF, Lira ME, Durham LK, Clark RW, Bamberger MJ, Milos PM, et al. Polymorphism in the CETP gene and association with CETP mass and HDL levels. *Atherosclerosis.* 2003;167:195–204.
- 41 Klerkx HEM, Tanck WT, Kasteleijn JJ, Molhuizen HO, Jukema JW, Zwiderman AH, et al. Haplotype analysis of the CETP gene: not TaqIB, but the closely linked-629C A polymorphism and a novel promoter variant are independently associated with CETP concentration. *Hum Mol Genetics.* 2003;12:111–23.
- 42 Kuivenhoven JA, de Knijff P, Boer JM, Smalheer HA, Botma GJ, Seidell JC, et al. Heterogeneity at the CETP gene locus influence on plasma CETP concentrations and HDL cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:560–8.
- 43 Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Schlitt A, Jungmair W, Genth-Zotz S, et al. Einfluss genetischer Variationen des Cholesterinestertransferproteingens auf die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung. *Zeitschr Kardiol.* 2004;93 (Suppl 4):16–23.
- 44 Asztalos BF, Roheim PS, Milani RI, Lefevre M, McNamara JR, Horvath KV, et al. Distribution of Apo A-I containing HDL subpopulations in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2670–6.
- 45 Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Masaki K, Chen R, Sharp DS, et al. A prospective study of HDL-C and cholesteryl ester transfer protein gene mutation and the risk of coronary heart disease in the elderly. *J Lipid Res.* 2004;45:948–53.
- 46 Maruyama T, Sakai N, Ishigami M, Hirano K, Arai T, Okada S, et al. Prevalence and phenotypic spectrum of cholesteryl ester transfer protein gene mutations in Japanese hyperalphalipoproteinemia. *Atherosclerosis.* 2003;166:177–85.

- 47 Borggreve SE, Hillege HL, Wolffenbuttel BH, de Jong PE, Zuurman MW, van der Steege G, et al. An increased coronary risk is paradoxically associated with common cholesteryl ester transfer protein gene variations that relate to higher high-density lipoprotein cholesterol: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3382–8.
- 48 Brousseau ME, O'Connor JJ Jr, Ordovas JM, Collins D, Otvos JD, Massov T, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqI B2B2 genotype is associated with higher HDL cholesterol levels and lower risk of coronary heart disease end points in men with HDL deficiency: Veterans Affairs HDL Cholesterol Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1148–54.
- 49 Moriyama Y, Okamura T, Inazu D, Doi M, Iso H, Mouri Y, et al. A low prevalence of coronary heart disease among subjects with increased high-density lipoprotein cholesterol levels, including those with plasma cholesteryl ester transfer protein deficiency. *Prev Med* 1998;27:659–67.
- 50 de Grooth GJ, Zerba KE, Huang SP, Tsuchihashi Z, Kirchgessner T, Belder R, et al. The cholesteryl ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism in the cholesterol and recurrent events study: no interaction with the response to pravastatin therapy and no effects on cardiovascular outcome: a prospective analysis of the CETP TaqIB polymorphism on cardiovascular outcome and interaction with cholesterol-lowering therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(5):854–7.
- 51 Bruce C, Sharp DS, Tall AR. Relationship of HDL and coronary heart disease to a common amino acid polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein in men with and without hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1998;39:1071–8.
- 52 Kimura H, Geiyo F, Suzuki S, Yamaguchi T, Imura T, Miyazaki R, et al. A common mutation of cholesteryl ester transfer protein gene in dialysis patients. *Kidney Int.* 1999;71(Suppl):S186–9.
- 53 Tenkanen H, Koshinen P, Kontula K, Aalto-Setälä K, Manttari M, Manninen V, et al. Polymorphisms of the gene encoding cholesterol ester transfer protein and serum lipoprotein levels in subjects with and without coronary heart disease. *Hum Genet.* 1991;87(5):574–8.
- 54 Klerkx AH, de Grooth GJ, Zwinderman AH, Jukema JW, Kuivenhoven JA, Kastelein JJ. Cholesteryl ester transfer protein concentration is associated with progression of atherosclerosis and response to pravastatin in men with coronary artery disease (REGRESS). *Eur J Clin Invest.* 2004;34:21–8.
- 55 Zhong S, Sharp DS, Grove JS, Bruce C, Yano K, Curb JD, et al. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutations in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest* 1996;97:2917–23.
- 56 Plump AS, Masucci-Magoulas L, Bruce C, Bisgaier CL, Breslow JL, Tall AR. Increased atherosclerosis in apo E and LDL receptor knock-out mice as a result of human cholesteryl ester transfer protein transgene expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:1105–10.
- 57 Inazu AM, Brown ML, Hesler CB, Agellon LB, Koizumi J, Takata K, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesterol-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med.* 1990;323:1234–8.
- 58 Okamoto H, Iwamoto Y, Maki M, Sotani T, Yonemori F, Wakitani K. Effect of JT-705 on cholesteryl ester transfer protein and plasma lipids in normolipidemic rabbits. *Eur J Pharmacol.* 2003;466:147.
- 59 Huang Z, Inazu A, Nohara A, Higashikata T, Mabuchi H. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor (JT-705) and the development of atherosclerosis in rabbits with severe hypercholesterolemia. *Clin Sci* 2002;103:587–94.
- 60 Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, Schaefer EJ, Cupples AL, Lipton R, et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA.* 2003;290:2030–40.
- 61 Boekholdt SM, Kuivenhoven JA, Wareham NJ, Peters RJ, Jukema JW, Luben R, et al. Plasma levels of cholesteryl ester transfer protein and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circulation.* 2004;110:1418–23.
- 62 Davidson M, McKenney J, Shear C, Revkin J. Efficacy and safety of a torcetrapib a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, in individuals with below average high-density lipoprotein cholesterol levels. *JACC.* 2006;H8:1774–81.
- 63 Kuivenhoven JA, de Grooth GJ, Kawamura H, Klerkx AH, Wilhelm F, Trip MD, et al. Effectiveness of inhibition of cholesteryl ester transfer protein JTT-705 in combination with pravastatin in type II dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2005;95:1085–8.
- 64 Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. ILLUSTRATE Investigators. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1364–6.
- 65 Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, et al. RADIANCE 1 Investigators. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356:1620–30.