

Walter F. Riesen

Institute für Klinische Chemie & Hämatologie  
und Klinische Mikrobiologie & Immunologie,  
Kantonsspital, St. Gallen

## LDL-Cholesterin: tiefer ist besser<sup>1</sup>

### Abstract

Epidemiological studies indicate that low levels of LDL-cholesterol (below 1.8 mmol/l) are associated with a lower incidence of cardiovascular events and that such levels are physiological.

LDL-cholesterol lowering by statins at standard dosage leaves a residual cardiovascular risk of more than 50%. Intensive cholesterol lowering with statins allows a significantly greater benefit in the prevention of fatal cardiovascular events and of stroke with a trend to lowering cardiovascular mortality. Considering an intensive statin therapy, safety aspects should be kept in mind. Higher statin doses are associated with increased undesired effects. In patients under polymedication potential interactions with high statin doses should be considered.

LDL-cholesterol lowering trials with statins indicate, that there is no plateau of a LDL-cholesterol level, below which there would be no further benefit from LDL-cholesterol lowering. These studies rather indicate that lower is better.

*Key words: LDL-cholesterol; lipid lowering therapy; statin; cardiovascular risk; prevention*

### Zusammenfassung

Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass niedrige LDL-Cholesterinwerte (unter 1,8 mmol/l) mit weniger kardiovaskulären Ereignissen einhergehen und dass diese Werte physiologisch sind.

Die Senkung von LDL durch Statine in Standarddosierung lässt ein residuelles kardiovaskuläres Risiko von mehr als 50% übrig. Die intensive LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen gestattet einen signifikant höheren Nutzen gegenüber der Standardtherapie in der Prävention von tödlichen kardiovaskulären Ereignissen und des Schlaganfalls mit einem Trend zur Senkung der kardio-

vaskulären Mortalität. Bei den Erwägungen, eine intensivere Statintherapie einzuführen, sollte allerdings den Sicherheitsaspekten Rechnung getragen werden. Mit höherer Statindosierung nehmen die unerwünschten Wirkungen zu. Im Falle einer Polymedikation sollten mögliche Interaktionen mit hohen Statindosierungen berücksichtigt werden.

Studien zur Senkung von LDL-Cholesterin mit Statinen deuten darauf hin, dass es kein Plateau für LDL-Cholesterin gibt, ab welchem kein zusätzlicher Nutzen durch eine weitere LDL-Senkung entsteht, sondern, dass für LDL-Cholesterin gilt: je tiefer, desto besser.

*Schlüsselwörter: LDL-Cholesterin; lipid-senkende Therapie; Statin; kardiovaskuläres Risiko; Prävention*

### Einleitung

Statine haben in mehreren Studien wiederholt gezeigt, dass sie kardiovaskuläre Ereignisse in verschiedenen Patientenkategorien, welche vom erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bis zur bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit reichten, signifikant zu senken vermögen [1–6]. Der klinische Nutzen einer Statintherapie wurde zudem über eine weite Spanne von Cholesterin- und LDL-Cholesterinwerten vor Behandlung belegt, was dazu führte, dass in neuen Empfehlungen die Statintherapie bei allen Hochrisikopatienten unabhängig von ihrem Cholesterinwert eingesetzt werden sollte [6]. Es ist generell akzeptiert, dass der Nutzen einer Statintherapie mehrheitlich der

<sup>1</sup> Dies ist die Zusammenfassung eines Referates auf der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie im Juni 2007 in Genf.

Der Autor ist Mitglied der Advisory Boards der Firmen AstraZeneca AG, Bristol-Myers Squibb GmbH, Merck (Schweiz) AG, Merck Sharp & Dohme-Chibret AG, Pfizer AG, Sanofi-Aventis (Suisse) SA.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen  
Institute für Klinische Chemie & Hämatologie und  
Klinische Mikrobiologie & Immunologie  
Kantonsspital St. Gallen  
CH-9007 St. Gallen  
Schweiz  
E-Mail: walter.riesen@ikch.ch

Senkung von LDL zuzuschreiben ist. Allerdings sind auch andere biologische Effekte der Statine beschrieben worden, die nicht (direkt) von der LDL-Senkung abhängen, so genannte pleiotrope Effekte. Die entsprechenden Daten stammen aber meistens aus indirekten oder präklinischen Untersuchungen [7, 8].

Es stellt sich somit die Frage: bedeutet eine tiefere LDL-Cholesterinkonzentration tatsächlich einen grösseren klinischen Nutzen und wenn dies zutrifft, welches ist der tiefste LDL-Cholesterinwert, unterhalb welchem kein zusätzlicher Nutzen mehr erwartet werden kann?

### Epidemiologische Daten

Aus verschiedenen epidemiologischen Studien geht hervor, dass tiefes Gesamt- und LDL-Cholesterin mit einer niedrigen Inzidenz an kardiovaskulären Ereignissen vergesellschaftet ist [9–12]. Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass das kardiovaskuläre Risiko ab einem Cholesterinwert von ca. 5 mmol/l zunehmend ansteigt. Bevölkerungen von ländlichen Regionen in China und Japan, die eine geringe Herzinfarkttrate aufweisen, haben Cholesterinwerte, die wesentlich unter 5 mmol/l liegen.

Die epidemiologischen Untersuchungen geben indessen keinen Aufschluss darüber, wie tief LDL-Cholesterin sein müsste, damit keine (lipidbedingten) kardiovaskulären Ereignisse eintreten würden. Die durch die inten-

sive Behandlung mit hochdosierten Statinen möglich gewordene LDL-Senkung in wesentlich tiefere Bereiche gestattet nun weitere Einblicke in die Beziehung zwischen LDL-Cholesterinkonzentration und kardiovaskuläre Ereignisse.

### LDL-Senkung mit Statinen

Eine Metaanalyse von Daten aus 14 randomisierten Studien, welche insgesamt 90056 Teilnehmer einschlossen [13], ergab nach einem Jahr die folgenden klinischen Resultate:

1. Eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 17% pro mmol LDL-Cholesterin-Senkung (Odds Ratio [OR])
2. Eine Reduktion der Gesamtmortalität um 12% pro mmol LDL-Cholesterin-Senkung (OR 0,88; Konfidenzintervall [CI] 0,84–0,91;  $p < 0,0001$ )
3. Eine Reduktion des Todes an koronarer Herzkrankheit um 19% pro mmol LDL-Cholesterin-Senkung (Odds Ratio 0,81; CI 0,76–0,85;  $p < 0,0001$ ).

Insgesamt wurde das LDL-Cholesterin in diesen Studien um ungefähr 30% gesenkt, was mit einer Ereignisreduktion von ca. 30% einherging. Dies bedeutet aber, dass ein Restrisiko von ca. 70% bestehen bleibt.

Die aggressive Senkung von LDL mit Hilfe intensiver Statintherapie, verglichen mit einer Standardtherapie, wurde anhand von 4 Studien in einer weiteren Metaanalyse verglichen [14].

Diese Analyse basierte auf 4 Studien [15–18], die je mindestens 1000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (PROVE-IT TIMI22: 40 mg Pravastatin *vs* 80 mg Atorvastatin und A to Z: 20 mg Simvastatin *vs* 80 mg Simvastatin) bzw. stabilem Koronarsyndrom (IDEAL: 40 mg Simvastatin *vs* 80 mg Atorvastatin; TNT: 10 mg Atorvastatin *vs* 80 mg Atorva-

Tabelle 1

Veränderung der LDL-Cholesterinwerte unter Lipidsenkender-Therapie.

	LDL-C (Beginn)	LDL-C moderat	LDL-C intensiv
Prove-IT	2,8	2,5	1,7
A to Z	2,9	2,6	1,8
TNT	3,9	2,6	2,0
IDEAL	3,2	2,7	2,1
Gesamt	3,4	2,6	1,9

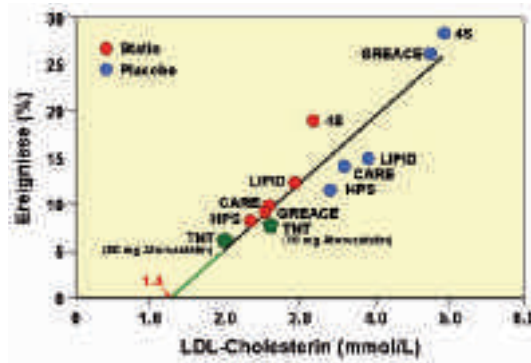
Tabelle 2

Reduktion des Risikos für Koronartod, Myokardinfarkt oder irgendein kardiovaskuläres Ereignis.

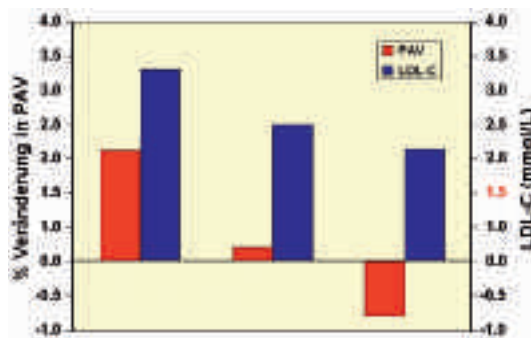
	Koronartod oder Myokardinfarkt		Koronartod oder irgend ein kardiovaskuläres Ereignis	
	Reduktion der Odds Ratio	p-Wert	Reduktion der Odds Ratio	p-Wert
PROVE-IT	-17%	<0,001	-16%	<0,001
A to Z	-15%	n.s.	+7%	n.s.
TNT	-21%	<0,001	-22%	<0,001
IDEAL	-12%	n.s.	-19%	<0,001
Total (95% Konfidenzintervall)	-16% (0,77–0,91)	<0,00003	-16% (0,80–0,89)	<0,0001

**Abbildung 1**

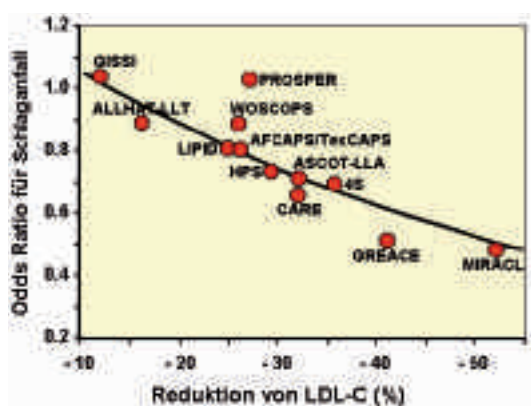
Der klinische Nutzen ist direkt proportional zur LDL-Cholesterinkonzentration.

**Abbildung 2**

Prozent Atheromavolumen und LDL-C-Konzentration in den Studien REVERSAL und ASTEROID. PAV = Prozent Atheromavolumen.

**Abbildung 3**

LDL-Cholesterinkonzentration und Schlaganfallrisiko [adaptiert nach 22].



statin) eingeschlossen. Die Analyse umfasste insgesamt 27548 Patienten.

Die LDL-Cholesterinwerte bei Beginn sowie nach moderater und nach intensiver Behandlung sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Die Resultate des Vergleichs intensiver Therapie mit Standardtherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die OR für weitere Endpunkte waren insgesamt für den kardiovaskulären Tod 0,88 (0,78–1,00;  $p < 0,054$ ), für die Gesamtmortalität 0,94 (0,85–1,04;  $p < 0,20$ ) und für die nicht kardiovaskuläre Mortalität 1,03 (0,88–1,20;  $p < 0,73$ ). Die Metaanalyse ergab somit einen Vorteil für die intensive Senkung des LDL-Cholesterins unter Werte von 2,0 mmol/l und tiefer, ohne, dass ein Ansteigen der nicht-kardiovaskulären Mortalität eingetreten wäre.

Aus der Gesamtheit der verschiedenen klinischen Untersuchungen mit Statinen ergibt sich, dass der klinische Nutzen einer Statintherapie direkt proportional zur Senkung von LDL-Cholesterin ist (Abb. 1). Eine Bestätigung für den Zusammenhang zwischen Senkung von LDL-Cholesterin und der Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse ergibt sich auch aus den Untersuchungen REVERSAL [19] und ASTEROID [20] mit bildgebenden Verfahren (Abb. 2). Diese Untersuchungen deuten daraufhin, dass eine Regression der Plaque erst unterhalb einer LDL-Cholesterinkonzentration von 1,5 mmol/l eintritt. Sie bestätigen damit die Ergebnisse der Sekundärpräventionsstudien (Abb. 1).

Neben LDL-Cholesterin spielt allerdings HDL-Cholesterin ebenfalls eine wichtige Rolle in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko. Eine Post-hoc-Analyse der TNT-Studie hat gezeigt, dass selbst bei sehr tiefem LDL-Cholesterin (unter 1,8 mmol/l) Patienten mit HDL-Cholesterinwerten in der obersten Quintile ein signifikant geringeres Risiko ( $p < 0,03$ ) für kardiovaskuläre Ereignisse hatten, als solche mit tieferem HDL-Cholesterin [21].

### Senkung von LDL-Cholesterin und Schlaganfall

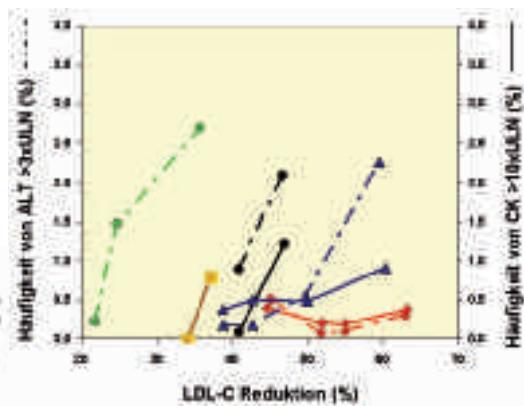
Eine Analyse der Beziehung zwischen dem LDL-Cholesterinwert und dem Risiko für Schlaganfall ergibt ähnliche Resultate wie für das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse (Abb. 3). Die Metaanalyse von Cannon et al. [14], siehe oben, ergab für den Schlaganfall ähnliche Ergebnisse. Die Reduktion der OR betrug 0,82 (0,71–0,96;  $p < 0,012$ ). Die einzelnen Studien ergaben allerdings nicht immer signifikante Ergebnisse. Nur die Gesamtheit der Studien und die TNT-Studie zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil für die intensive LDL-Cholesterinsenkung.

### Sicherheit einer intensiven Statintherapie

Statine gelten als sehr sichere Medikamente. Unerwünschte Nebenwirkungen treten in kontrollierten Studien mit einer Frequenz von weniger als 1% auf. Bei höheren Dosierungen werden aber neben der grösseren Wirkung auch vermehrt Nebenwirkungen festgestellt. Im Folgenden sind die unerwünschten Wirkungen verschiedener Statine auf

**Abbildung 4**

Wirkungen von verschiedenen Statinen in verschiedenen Dosierungen auf Muskel (Kreatinkinase) und Leber (ALT) dargestellt [modifiziert nach 23 und 24].



**Tabelle 3**

Änderung des Serum-Kreatinins vom Ausgangswert bis zur letzten Visite in kontrollierten klinischen Studien mit Statinen.

Absolute Veränderung des Serum-Creatinins (mmol/l)					
Rosuvastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Pravastatin	Plazebo	
5 mg	-1,6	10 mg	-1,5	10 mg	+0,4
10 mg	-1,4	20 mg	-1,4	20 mg	-2,1
20 mg	-1,6	40 mg	-2,0	40 mg	-0,7
40 mg	-1,3	80 mg	-3,8	80 mg	-1,2

Muskeln, Leber und Niere zusammengefasst (Abb. 4).

Die Statine wirken sich grundsätzlich positiv auf die Nierenfunktion, gemessen an der Kreatinin-Konzentration, aus (Tab. 3) [25]. Alle Ausgangswerte und Werte der letzten Visite lagen im Normalbereich, 62–124 µmol/l. Eine Proteinurie wurde in einer kleinen Anzahl von Patienten, die Statine erhielten, festgestellt. Sie ist tubulärer Herkunft, meistens transient, nicht spezifisch für ein bestimmtes Statin und verschwindet oft mit Fortschreiten der Therapie. Sie ist zudem nicht prädiktiv für eine akute oder progressive Nierenerkrankung.

**Literatur**

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Coronary Prevention Study Group: prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301–7.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996; 335:1001–9.
- The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349–57.

- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA*. 1998;279:1615–22.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 6 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;2053:360:7–22.
- Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*. 1998;279:1643–50.
- McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, et al. Clinical review 145: pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1451–8.
- Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2289 deaths in 15 years. *Prev Med*. 1984;13:141–54.
- Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol*. 1992;2:23–8.
- Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *MRFIT Arch Intern Med*. 1992;152:56–64.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*. 1998;Suppl A:A2–11.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. 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.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:438–45.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Prove IT Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–504.
- De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307–16.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437–45.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–35.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071–80.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556–65.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301–10.
- Amarencu P, Labreuche J, Lavallee P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004;35:2902–9.
- Brewer HB Jr. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol*. 2003;92(4B):23–9K.
- Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3:547–57.
- Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol*. 2006;97:748–55.