

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Cholesterin: Je tiefer, um so besser!

Slany J

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2005; 12 (Supplementum B), 5-6*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Cholesterin: Je tiefer, um so besser!

J. Slany

■ Einleitung

Die Arteriosklerose entwickelt sich über Jahrzehnte stumm und unbemerkt. Ihre klinischen Manifestationen beginnen in größerem Stil erst nach dem 50. Lebensjahr, wenn als Folge der jahrzehntelangen Hyperlipidämie die Gefäßwandschäden ein hohes Ausmaß erreicht haben. Arteriosklerose als Hauptursache der Herz-Kreislauf-Erkrankungen entsteht primär durch Einlagerung von überschüssigen Fetten und Cholesterin in die Gefäßwand. Hochdruck, Diabetes, Zigarettenrauch, Feinstaub, Streß etc. sind im wesentlichen aggravierende Faktoren. Sie haben wohl deswegen einen anscheinend unabhängigen hohen Stellenwert, weil in den untersuchten westlichen Populationen in Folge der „Durchseuchung“ mit wahrscheinlich viel zu hohen Lipidwerten die Mehrzahl bereits vom frühen Erwachsenenalter an arteriosklerotische Plaques aufweist. Eindrucksvoll ließ sich in transplantierten Herzen mittels intravaskulärem Ultraschall das Ausmaß der präklinischen Koronarsklerose dokumentieren. Dabei fand sich in den Spenderherzen, die von Teenagern stammten, in jedem sechsten eine Koronarsklerose, in den Herzen von über 50-jährigen Herz-Kreislauf-gesunden Spendern war nur mehr jedes sechste frei von arteriosklerotischen Plaques [1]!

In Österreich und anderen westlichen Überflußgesellschaften stirbt etwa die Hälfte der Bevölkerung an Herz-Kreislauf-Erkrankungen [2]. Die durchschnittlichen Cholesterinspiegel liegen über 200 mg/dl, also bei mehr als der Hälfte der Bevölkerung im anerkannt atherogenen Bereich.

Das letzte Jahrzehnt war geprägt von Studien zur Senkung des Cholesterins, die, ausgehend von relativ hohen Ausgangswerten, zu immer tieferen Werten stets eine weitere Risikosenkung nachgewiesen haben. Damit erhebt sich die Frage, bis zu welchen Cholesterinwerten eine Absenkung sinnvoll ist bzw. welche Grenzwerte für eine primäre Vermeidung von Arteriosklerose zu fordern sind.

Die Frage nach den optimalen Gesamt- bzw. LDL-Cholesterinspiegeln läßt sich durch Evaluierung von „physiologischen“ Werten, durch epidemiologische Untersuchungen von Gesellschaften mit sehr geringer Infarktinzidenz und letztlich durch die Ergebnisse rezenter Interventionsstudien beantworten.

■ Physiologische Cholesterinspiegel

Die Cholesterinspiegel freilebender Säugetiere liegen durchwegs im Bereich zwischen 70 mg/dl und 140 mg/dl, entsprechend LDL-Spiegel von 35–70 mg/dl [3]. Menschliche Neugeborene kommen mit einem Cholesterinspiegel von ca. 70 mg/dl auf die Welt [4]. Im Säuglingsalter liegen die Werte knapp über 100 mg/dl.

In einer Reihe von Jäger- und Sammlergesellschaften, in denen Arteriosklerose so gut wie unbekannt ist, wurden Cholesterinwerte von 110–140 mg/dl gemessen [3]. Cholesterinspiegel von in Japan lebenden Japanern sowie von Bewohnern des Mittelmeerraums liegen im Durchschnitt um 160 mg/dl; ihre Infarktinzidenz beträgt etwa 25 % der unsrigen [5].

■ Rezente Studien

Rückbildung der koronaren Herzkrankheit

In der REVERSAL-Studie [6] wurden im Verlauf von 18 Monaten Untersuchungen mit intravaskulärem Ultraschall an jenen Koronarien durchgeführt, die bei der ersten Untersuchung nicht dilatiert wurden. Der Teil der Studienpopulation, bei dem das LDL-Cholesterin von 150 mg/dl auf 110 mg/dl gesenkt wurde, zeigte trotz der relativ schönen Senkung der Lipide eine signifikante Progression der koronaren Herzkrankheit mit Zunahme des Atheromvolumens um fast 3 %. In der Gruppe mit intensiver Senkung des LDL-Cholesterins auf durchschnittlich 79 mg/dl änderte sich das Atheromvolumen mit –0,4 % nicht signifikant. Im Kontext mit anderen, ähnlichen Studien zeigt sich im Bereich von 180–70 mg/dl LDL-Cholesterin eine enge Korrelation zwischen Cholesterinwerten und Progression der Koronarsklerose [3]. Diese Studien waren allerdings zu klein, um eine überzeugende Abnahme klinischer Ereignisse nachzuweisen. Dies gelang hingegen in mehreren Megastudien.

Untersuchungen zur Senkung der Inzidenz koronarer Ereignisse

Beginnend mit der 4S-Studie, die von durchschnittlich 190 mg/dl LDL ausging, bis zur rezenten PROVE-IT-Studie, die das LDL bis 62 mg/dl absenkte, zeigt sich eine lineare Beziehung zwischen Höhe der erreichten Lipidspiegel und Neuauftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (Abb. 1) [3]. In der PROVE-IT-Studie, wurde bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, ausgehend von einem LDL-Wert knapp über 100 mg/dl, dieser mit Pravastatin im Durchschnitt auf 95 mg/dl, mit Atorvastatin auf 62 mg/dl gesenkt. Im Verlauf von knapp über 2 Jahren traten in der intensiver behandelten Gruppe um 16 % weniger Todesfälle oder schwere kardiovaskuläre Ereignisse als in der immerhin nach Expertenempfehlungen optimal therapierten Vergleichsgruppe auf ($p = 0,005$) [7].

Eine Bestätigung findet dieses Ergebnis in der HPS-Studie, in der über 20.000 Hochrisikopatienten mit Simvastatin oder Placebo behandelt wurden: Auch hier wurde bei Patienten mit einem Ausgangs-LDL-Wert von unter 100 mg/dl durch eine

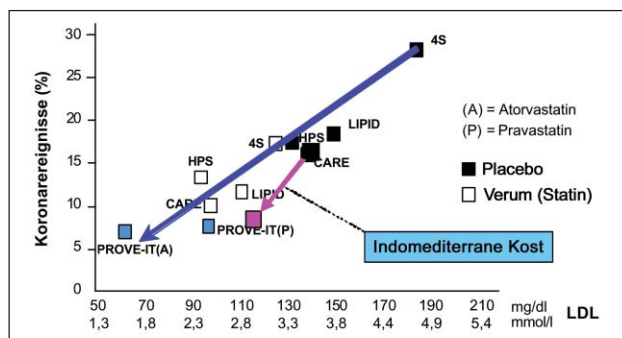


Abbildung 1: Beziehung zwischen Koronarereignissen und Senkung von LDL; Daten aus Statin-Studien („Sekundärprävention“). Mod. nach [3] und [Singh RB et al. Lancet 2002; 360: 1455].

Tabelle 1: Gesamt-/LDL-Cholesterin-Zielwerte (erstellt nach Daten aus [13–15])

NCEP/ATP III, 2004 (LDL)	Europäische Empfehlungen, 2003 (Gesamt-/LDL-Chol.)	Österreichischer Konsensus, 2002 (Gesamt-/LDL-Chol.)
Geringes Risiko < 160 mg/dl	Asymptom. Personen < 190/< 115 mg/dl	Primärprävention < 200/< 130 mg/dl
Mittleres Risiko < 130 mg/dl	–	–
Hochrisiko < 100 mg/dl optional < 70 mg/dl	Hochrisiko inkl. Diabetes < 175/< 100 mg/dl –	KHK/Jugendliche < 160/< 100 mg/dl –

weitere LDL-Senkung um 37 % eine 23%ige Ereignisreduktion erreicht. Damit unterschied sich die relative Ereignisreduktion in dieser Niedrigrisikogruppe nicht von der mit LDL-Ausgangswerten von über 130 mg/dl [8].

Die letzten Zweifel über die Sinnhaftigkeit einer LDL-Cholesterinsenkung deutlich unter 100 mg/dl räumt die ganz rezente TNT-Studie aus. 10.001 Patienten mit chronischer KHK erhielten entweder 10 mg oder 80 mg Atorvastatin, ihr LDL-C wurde auf 98 mg bzw. 77 mg/dl gesenkt. Erfolg der radikaleren Cholesterinsenkung war eine absolute Ereignisreduktion um 2,2 % und eine relative Risikoreduktion um 22 % [9].

Zusammenfassend zeigt sich aus epidemiologischen Studien,

1. daß Populationen mit Gesamtcholesterinwerten um 150–160 mg/dl sehr selten an Arteriosklerosemanifestationen erkranken,
2. daß unter cholesterinsenkender Therapie erst ab LDL-C-Durchschnittswerten von 70 mg/dl mit keiner weiteren Progression der koronaren Herzkrankheit zu rechnen ist, teilweise sogar eine Regression auftritt und
3. daß bei Koronarkranken bis zu einer LDL-C-Senkung auf 62 mg/dl eine signifikante Reduktion koronarer Ereignisse nachweisbar ist.

Diese Erfolge wurden vorwiegend, aber nicht ausschließlich mit Statinen erreicht. Studien mit Lebensstiländerungen sind schwerer durchführbar, haben aber durchwegs vergleichbare Ergebnisse gezeigt [10–12].

Unter Kenntnis dieser Daten ist zu hinterfragen, ob die zur Zeit publizierten, mitunter komplexen und voneinander abweichenden Konsensusempfehlungen aufrecht zu erhalten sind (Tab. 1).

Sowohl in Hinblick auf eine Vermeidung von Atherosklerose als auch der Stabilisierung manifester Erkrankungen sind aus den vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen Gesamtcholesterinwerte von unter 160 mg/dl bzw. LDL-Cholesterinwerte unter 70 mg/dl anzustreben. Eine Vereinheitlichung der Empfehlungen für Primär- und Sekundärprävention erscheint logisch und ist außerdem aus praktischen Überlegungen wünschenswert.

Die Schritte zur Erreichung dieser Ziele sollten durchaus differenziert gesehen werden: In der Primärprävention ist in erster Linie auf Lebensstilmaßnahmen zu setzen, die in der Sekundärprävention durch geeignete Medikation zu ergänzen sind. Die rezenten Interventionsstudien haben genügend Über-

zeugungskraft, um die geforderten Zielwerte, die in der Vergangenheit bestenfalls bei der Hälfte der Fälle erreicht wurden [16], ernsthaft anzustreben. Die Ergänzung des bisherigen therapeutischen Armentariums durch Ezetemib sollte die Ziele leichter als bisher erreichbar machen.

■ Zusammenfassung

Absenkung erhöhter Lipidspiegel in annähernd physiologische Bereiche und somit unter die derzeit offiziellen Zielwerte bringt Arteriosklerose zum Stillstand und reduziert klinische Ereignisse. Neue Interventionsstudien weisen zusammen mit epidemiologischen Studien darauf hin, daß sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention die Zielwerte für Gesamtcholesterin ≤ 160 mg/dl, für LDL-Cholesterin ≤ 70 mg/dl, anzusetzen sind.

Literatur:

1. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103: 2705–10.
2. www.sozialversicherung.at
3. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2142–6.
4. Boulton TJ, Craig IH, Hill G. Screening of cord blood low-density-lipoprotein cholesterol in the diagnosis of familial hypercholesterolaemia: a study of 2000 infants. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 363–70.
5. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 131–6.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004; 291: 1071–80.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; 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.
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
9. Larosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352. Epub ahead of print.
10. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 2001–7.
11. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779–85.
12. Knoop KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 1433–9.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720–32.
14. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnson K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D; Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–10.
15. Bauer K, et al. Cholesterin – 2. ACCC 2002 – Konsensusstatement. *Clinicum* 2002; Sonderheft.
16. Kotseva K, Wood DA, De Bacquer D, et al. Cardiac rehabilitation for coronary patients: lifestyle, risk factor and therapeutic management. Results from the EUROASPIRE II survey. *Eur Heart J (Suppl)* 2004; 6: J17–J26.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Slany

II. Medizinische Abteilung, Krankenanstalt Rudolfstiftung
A-1030 Wien, Juchgasse 25

E-Mail: joerg.slany@wienkav.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)