

Den nya kolesteroldebatten:

Är lägst bäst?

I subgruppsanalyser av interventionsstudier med statiner har man relaterat lipideffekter till graden av minskad krans-kärlssjukdom. I 4S-studien erhöles ett kurvlinjärt förhållande med bättre effekt ju lägre LDL-kolesterol (LDL) kunde bringas ned, i CARE sågs ingen minskad sjukdom om LDL nått under 3,2 mmol/l, i WOSCOPS sågs ingen ytterligare minskad sjuklighet om LDL bringades längre ned än 24 procent. Resultaten i 4S och CARE är entydiga i att risken minskar med LDL-kolesterolsänkning till ca 3 mmol/l. Analyserna pekar emellertid också på osäkerheten i subgruppsanalys och manar till fortsatta interventionsstudier med specifikt mål att studera om ett lägre LDL förmedlar en ytterligare sjukdomsminskning.

Nya nationella och internationella riktlinjer som nyligen publicerats i preventiv kardiologi formulerar ett LDL-kolesterolmål på ca 3 mmol/l både i primär och sekundär prevention, vilket är så långt som samstämmighet råder mellan här refererade resultat. Riktlinjerna är därför vetenskapligt välgrundade.

Mellan 1994 och 1996 publicerades de tre första studierna av effekten av statiner på krans-kärlssjukdom. Dessa läkemedel är kraftiga kolesterolsänkare, som verkar genom att hämma hydroxymetylglutaryl (HMG)-CoA-reduktas. De tre studierna är Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [1], West of Scotland Coronary Prevention Study

(WOSCOPS) [2] och Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE) [3]. Man kunde för första gången i dubbelblinda randomiserade studier entydigt visa att kolesterolsänkande behandling i primär och sekundär prevention minskar dödlighet och sjuklighet i krans-kärlssjukdom. De nya läkemedlen hade också påtagligt få biverkningar. Statinbehandling har därmed inneburit ett definitivt genombrott i behandlingen av högt kolesterolvärde inom den preventiva kardiologin. Kolesteroldebatten kunde avslutas i glädjande enighet [4].

Avvikelser

I april 1998 presenterades i Circulation relationer mellan effekter på blodfetter och ischemiska sjukdomsmanifestationer under studierna [5-7]. Artiklarna åtföljdes av en kommentar av lipidologen Scott Grundy [8]. Även om slutsatserna i de tre studierna på många sätt överensstämmer finns dock på flera punkter avvikelser, som förtjänar att kommenteras. På grund av dessa olika slutsatser har en ny kolesteroldebatt uppstått.

I alla tre fallen rör sig de aktuella resultaten om subgruppsanalys. Man måste bedöma resultaten med detta i minnet, och ha klart för sig att denna typ av dataanalys inte är konklusiv. Genom att undergrupper i materialet nödvändigtvis innebär färre observationer blir resultaten osäkra och skakiga. Fältet lämnas då öppet för allehanda spekulationer om varför resultaten ser ut som de gör. Författare kan hemfalla åt önsketänkande.

Till grund för den kolesterolsänkande behandlingen ligger lipidhypotesen. Denna illustreras kanske allra klarast avseende de medelålders amerikaner som på 1970-talet utgjorde screening-grupp för Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [9]. Styrkan i den studien är framför allt att den baserade sig på ett mycket stort antal screenade individer – över 350 000. Dödligheten i krans-kärlssjukdom i relation till kolesterolvärdet beskrev en kurvlinjär funktion, med en brantare riskrelation vid högre kolesterolvärden, (Figur 1). Kurvan låg på en högre risknivå och blev brantare om andra riskfaktorer

DEBATT

”Det är då bara att beklaga att så många svenska patienter med krans-kärlssjukdom alltjämt är underbehandlade med avseende på sina lipidnivåer. Mer kraft behöver läggas ned för att svenska patienter med krans-kärlssjukdom skall få en adekvat preventiv lipidbehandling.”

också förelåg. Denna kurvlinjära funktion kan extrapoleras både nedåt och uppåt: nedåt genom att populationer med lägre kolesterolvärden än västerlänningar studeras, t ex kinesisk lands-ortsbefolkning där samma riskrelation kan återfinnas men i väsentligt lägre kolesterolorråde [10]; uppåt genom att naturens egen illustration av denna relation granskas, dvs familjär heterozygot och homozygot hyperkolesterolemi, som innebär mycket stora risker för utveckling av krans-kärlssjukdom [11]. Denna riskfunktion är därför global och allmängiltig oavsett t ex orsaken till att kolesterolkoncentrationen är vad den är. Lipidhypotesen postulerar att risken för krans-kärlssjukdom är direkt relaterad till kolesterolvärdet, och att en förändring av det habituella kolesterolvärdet förflyttar personens risk i förhållande till denna relation.

Vad visade då de tre olika studierna i detta avseende?

Även om författarna kommer till delvis olika slutsatser överväger dock enligt mitt sätt att se ett gemensamt fynd: en kolesterolsänkning behövs för att nå de positiva resultaten.

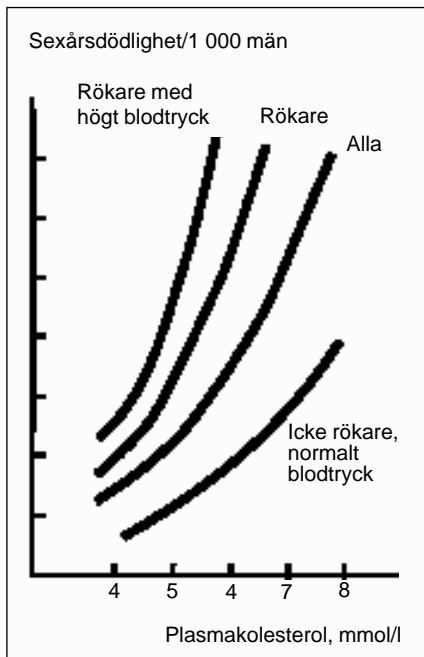
Vad visade 4S-studien?

I 4S-studien studerades relationerna mellan halten av lipider och lipoproteiner i serum före behandlingsstart samt ett år efter behandlingsstart, när dos-titrering var avslutad. Den procentuella förändringen mellan dessa båda kon-

Författare

ANDERS G OLSSON

professor, institutionen för medicin och vård, Hälsouniversitetet, Universitetssjukhuset, Linköping.



Figur 1. Åldersstandardiserad sexårsdödlighet i kranskärlsjukdom per 1 000 amerikanska män, som screenades i MRFIT-studien [9]. Dödlighet i olika riskfaktorexponeringar. Observera den kurvlinjära relationen utan trösklar.

centrationer och risken för en större kranskärlshändelse analyserades [5]. Den senare definierades som dödlig/ icke dödlig, definitiv och sannolik akut hjärtinfarkt inklusive tyst infarkt, plötslig hjärtdöd och hävt hjärtstillstånd. Initialt LDL-kolesterol var mellan 3,0 och 6,0 mmol/l, dvs koncentrationer som typiskt ses i en skandinavisk kranskärlspopulation. 622 patienter (28 procent) respektive 431 (19 procent) hade drabbats av sådana händelser i placebo- respektive den simvastatinbehandlade gruppen. I en tidigare publikation visades att effekten av simvastatin var oberoende av initialt LDL-kolesterol [12].

I den nu aktuella relationsanalysen användes Cox proportionella »hazard»-analys av lipider och lipoproteiner efter ett år i studien och ålder, kön, rökning, hypertoni och diabetes inkluderades som co-variater. Signifikanta relationer mellan ettårsvärdena av totalkolesterol, LDL-kolesterol (Figur 2, övre delen), icke-HDL-kolesterol, total-/HDL-kolesterol samt apolipoprotein B och kranskärlshändelser erhöles. Ingen signifikant relation erhöles med motsvarande värden av triglycerider och apolipoprotein A-1, inte heller var relationen signifikant med HDL-kolesterol. Relationerna som kom fram var inte linjära.

Modellen förutsäger en 45-procentig reduktion av kranskärlshändelser vid en 35-procentig minskning av LDL-kolesterol. 4S-resultaten överensstämmer med den observationella MRFIT-

studien såtillvida att en kurvlinjär relation mellan LDL-kolesterol och risk erhöles utan några hållpunkter för en tröskelnivå av LDL-kolesterol för behandlingseffekt.

Skillnaden mellan CARE och 4S en tolkningsfråga

I CARE, som är en sekundärpreventiv studie med pravastatin, medtogs fler patienter med lägre LDL-kolesterol än i 4S. Inklusionsgränserna var 3,0–4,5 mmol/l [7]. Det primära effektmåttet, dödlig och icke dödlig hjärtinfarkt, användes som effektmått även i denna studie och överensstämmer väsentligen med motsvarande i 4S. Detta minskade med 24 procent i den pravastatinbehandlade gruppen. Cox proportionella analys användes även i CARE, och väsentligen samma co-variater användes i ekvationen. Dock gjordes tidsberoende analys i stället för ettårsvärdet som användes i 4S.

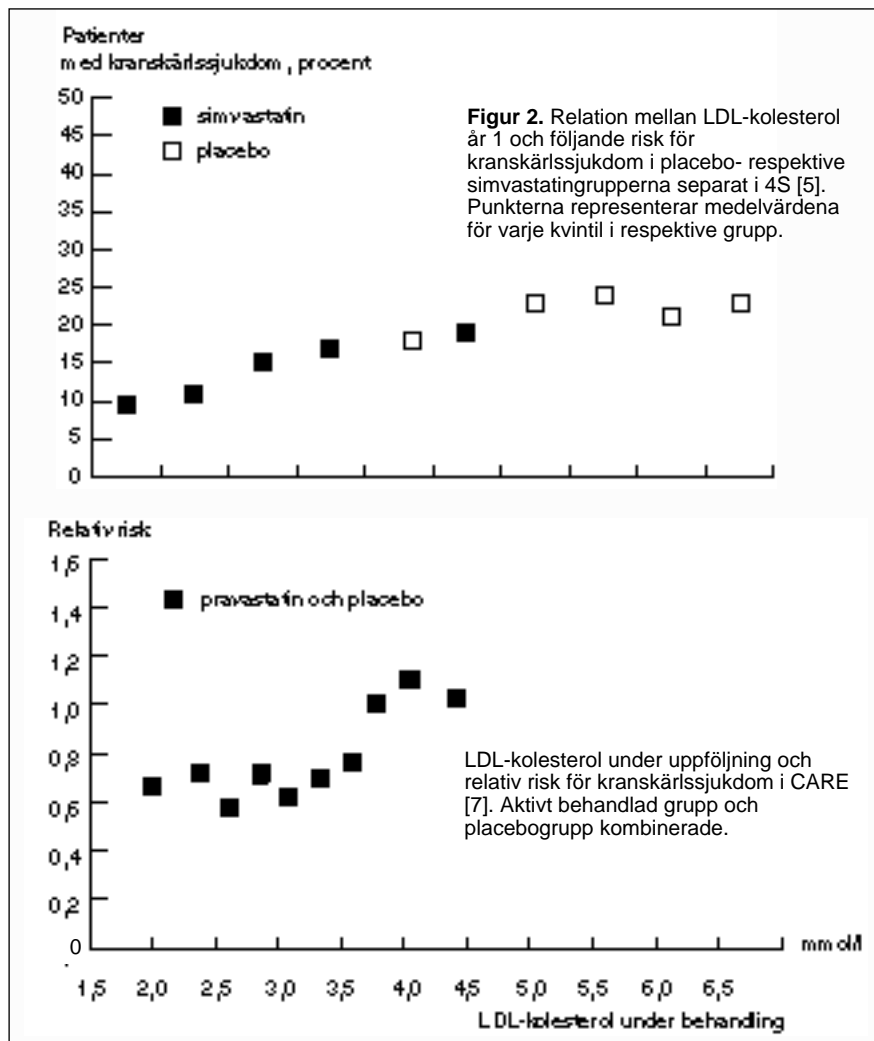
I univariat analys framkom åter LDL-kolesterol som den mest signifikanta prediktorn, men till skillnad från i 4S var triglyceriderna också en signifikant prediktor. Det förtjänar att påpekas att triglycerider var signifikanta också i

4S om tidsberoende analys användes. I CARE hade man klara effekter av LDL-sänkningen från basalvärden på 3,2 mmol/l och uppåt, men inte om LDL-kolesterol var lägre än detta värde [3]. Sambandet mellan medel-LDL-kolesterol under uppföljningen och kranskärlshändelser i hela kohorten var också i CARE icke-linjär (Figur 2, nedre delen).

Skillnaden mellan 4S och CARE ligger mer i författarnas tolkning av resultaten. CARE-studiens författare hävdar på grundval av iakttagelsen i Figur 2, nedre delen, att ingen fortsatt minskning av kranskärlshändelserna sågs under den sjätte decilen. Författarna kommer tvärtom fram till att om LDL-kolesterol under behandling understeg 3,2 mmol/l erhöles ingen ytterligare riskreduktion. Författarna drar därmed också slutsatsen att LDL-sänkningar över 17 procent ej bidrar med ytterligare risksänkning inom det aktuella LDL-kolesterolintervallet. CARE-studiens resultat avviker i så måtto från observationella erfarenheter.

WOSCOPS en primärpreventiv studie

WOSCOPS-studien var primärpreventiv och omfattade 6 595 randomise-



ANNONS

rade män, varav hälften fick pravastatin [6]. Initiala LDL-kolesterolvärden spände mellan 4 och 6 mmol/l. Som effektmått i denna bearbetning användes alla kardiovaskulära händelser – dvs dödlig infarkt, annan kardiovaskulär död, icke dödlig infarkt samt kranskärlsoperationer inklusive perkutan transluminal koronarangioplastik (PTCA). Liksom i 4S sågs lika god effekt på kranskärlshändelser vid höga som vid låga initiala LDL-kolesterolvärden. Vid beskrivning av effekten av behandlingen valde författarna att använda den procentuella förändringen mellan utgångsvärdet och medelvärdet av alla lipidbestämningar under behandlingen fram till en klinisk händelse eller tills studien avslutades.

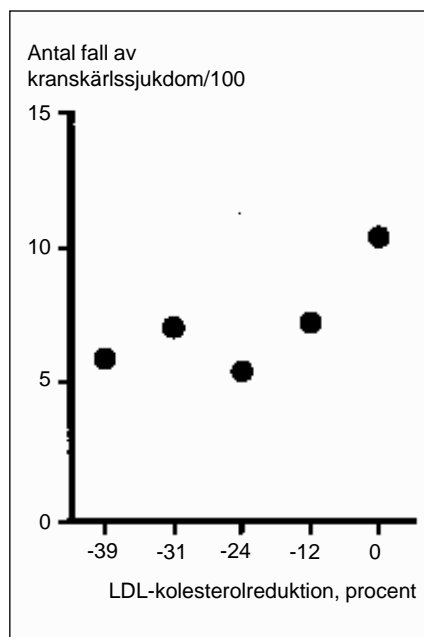
Man fann ett tämligen varierat svar på pravastatin och indelade den procentuella förändringen i kvintiler. Till sin förvåning fann författarna att den bästa effekten med det minsta antalet ischemiska manifestationer erhöles i kvartil 3 med en LDL-sänkning på 24 procent. Ingen ytterligare signifikant riskminskning noterades med större LDL-sänkning, som uppgick till i medeltal 39 procent för kvartil 5 (Figur 3). Liknande effekter erhöles om man räknade på absoluta LDL-kolesterolsänkningar. Ingen signifikant relation sågs följaktligen mellan minskningen av LDL-kolesterol och en reduktion av antalet kranskärlshändelser.

Bekräftar lipidhypotesen

Alla tre studierna visar alltså en relation mellan storleken på LDL-kolesterolsänkning och framtida risk för kranskärlsjukdom. Sådantillvida bekräftar alla tre studierna lipidhypotesen. 4S gör detta mest oförbehållsamt med ett klart budskap att ju lägre LDL-kolesterol, desto lägre risk. CARE drar slutsatsen att LDL-sänkning under 3,2 mmol/l inte lönar sig, och WOSCOPS pekar på att maximal effekt nås när 24 procents LDL-kolesterolsänkning erhöles.

I sin kommentar tar Grundy upp just problematiken med subgruppsanalyserna. I dylika studier kan en stor mängd data uppdelas på många olika sätt, och ett nästan oändligt antal frågor kan ställas. Data kan »torteras tills de erkänner», enligt ett gammalt talesätt. Trots dessa begränsningar kan subgruppsanalys vara av värde, eftersom analysen kan ställa nya frågor, vara »hypotesgenererande» och därmed ge uppslag till nya studier. Detta har dessa tre subgruppsanalyser redan gjort, på basis av presentationer som författarna gjort före publicering.

Grundy påminner om de tre modeller som man uppställt för att beskriva relationen LDL-kolesterol–kranskärlsjukdom (Figur 4): den linjära model-



Figur 3. Förhållandet mellan LDL-kolesterolsänkning och minskning av risk för kranskärlssjukdom (MCE) i WOSCOPS (6). Den procentuella förändringen i LDL-kolesterol har delats upp i kvintiler.

len, tröskelmodellen och den kurvlinjära modellen. Enligt den första modellen skulle en sänkning av LDL-kolesterol sänka risken för sjukdom linjärt över hela spannet. Enligt denna modell skulle en patient med relativt låga LDL-värden vinna lika stor riskreduktion som en med höga. LDL-värdet skulle löna sig att sänka även under t ex 2,6 mmol/l eller 100 mg/100 ml, som är målvärdet för kranskärlspatienter enligt det amerikanska National Cholesterol Education Program [13]. I kontrast till detta, om tröskelmodellen skulle gälla, skulle ingen ytterligare sänkning av risken ske om LDL-kolesterol bringades under tröskelvärdet.

Den tredje möjligheten, den kurvlinjära modellen, överensstämmer med MRFIT-studiens stora uppföljning. Enligt denna modell skulle en ytterligare minskning av LDL-kolesterol till mycket låga värden ge fortsatt reduktion av

risken, men med mindre klinisk nytta per LDL-minskning vid låga värden.

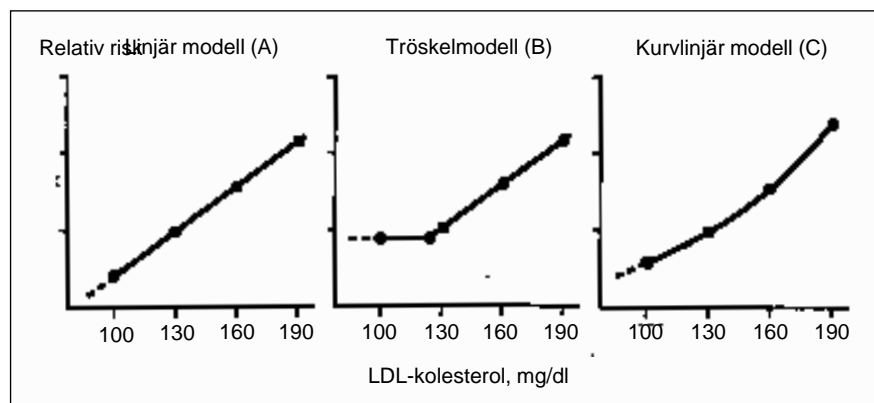
Resultaten i 4S är mer i överensstämmelse med observationella studier, t ex de screenade i MRFIT [9]. Författarna till de andra två studierna drar slutsatser som avviker från vad man kunde förvänta sig med hänsyn till våra kunskaper om sjukdomens naturlförlopp. Mot den bakgrunden är det med viss förvåning man lyssnar till företrädarna för CARE och WOSCOPS, som båda med viss emfas förfäktar relevansen av sina subgruppsanalyser. En blick på konfidensintervallen i Figur 5 visar ju att inom 95 procents sannolikhet återfinns även i CARE den kurvlinjära relation mellan LDL-kolesterol och kranskärlssjukdom som med sådan tydlighet framkom avseende MRFIT-screenade (Figur 1). Tydligt kan den kurvlinjära förklaringen mycket väl rymmas inom CARE-studiens felmarginaler.

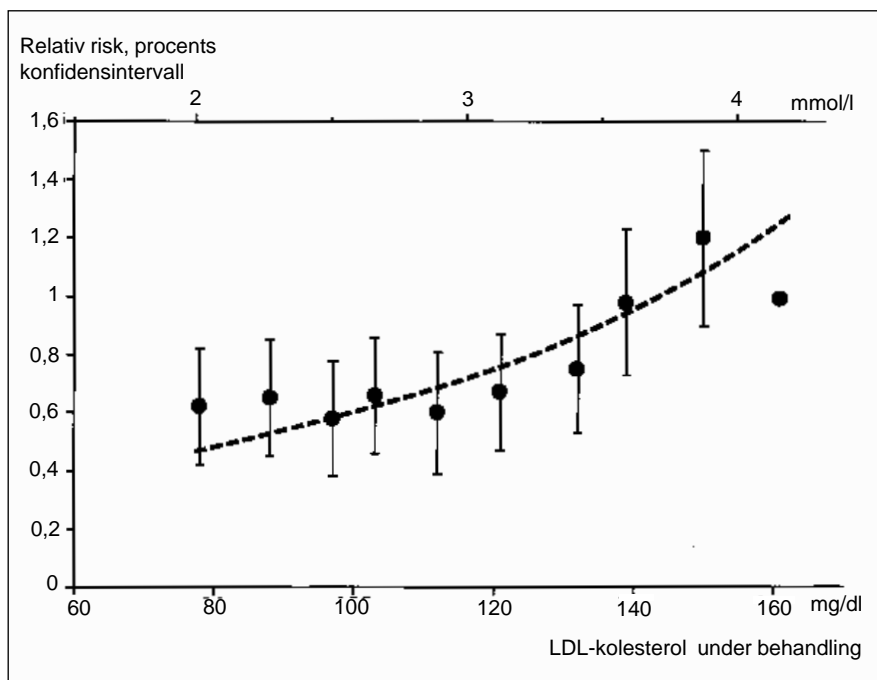
Subgruppsanalyser kan inte slutligt avgöra vem som har rätt. Frågan huruvida en större effekt på LDL-kolesterol leder till lägre risk för kranskärlssjukdom måste studeras utifrån sina egna villkor. Hittills publicerade studier har ju endast ställt frågan: Har en kolesterolsänkande behandling med statin effekt på kranskärlssjukdom? En andra generationens interventionsstudier har därför redan startats. Man jämför helt enkelt två olika doser av statin – en relativt låg dos, som ofta överensstämmer med konventionell statinbehandling, och en väsentligt högre dos med kraftigare LDL-kolesterolsänkande effekt. Hypotesen är att fler kranskärlshändelser undviks i högdosgruppen. Flera studier med denna design har redan igångsatts i Skandinavien och annorstädes [5].

Hur överensstämmer resultaten med svenska riktlinjer?

Svenska riktlinjer för behandling av hyperlipidemi utgavs senast 1996 av

Figur 4. Tre teoretiska modeller för effekten av LDL-kolesterolsänkning på relativa risken för kranskärlssjukdom. Modell A visar ett linjärt förhållande, modell B ett tröskelförhållande och modell C ett kurvlinjärt förhållande [8].





Figur 5. CARE-studien. Enligt författarna ses ingen effekt av LDL-sänkning under den sjätte percentilen. Den streckade kurvan är ett förslag till relation och visar att ett kurvlinjärt förhållande kan föreligga med kurvan helt inom 95 procentns konfidensintervall. Bilden från [7] illustrerar svårigheten att dra säkra slutsatser av subgruppsanalys med aktuella studiestorlekar.

Läkemedelsverket i samarbete med dess norska motsvarighet [14], och baseras beträffande sekundärprevention i hög grad på 4S primärresultat, dvs evidensbaserad medicin. Nyligen har också Socialstyrelsen utgivit nationella riktlinjer för kranskärslsjukvård, där målvärden för lipider anges i sekundärprevention [15]. I Läkemedelsverkets rekommendationer sätts gräns för behandling med kolesterolsänkande läkemedel vid kranskärslsjukdom till 5,5 mmol/l, medan ett sådant värde ej formuleras i Socialstyrelsens riktlinjer. I ljuset av resultaten från CARE-studien skulle den gränsen kunna sänkas till 4,5–5,0 mmol/l utan att göra avkall på evidensbaserade studier som grund för rekommendationerna.

I båda rekommendationerna formulerades målvärden vid sekundärprevention till kolesterol <5,0 mmol/l, LDL-kolesterol <3,0 mmol/l och triglycerider <2,0 mmol/l. Dessa målvärden är något mindre ambitiösa än de amerikanska [13], men överensstämmer med de nya europeiska riktlinjerna [16], som utformats av den gemensamma expertgrupp från de europeiska sällskapen för kardiologi, ateroskleros och hypertoni. Dessa riktlinjer presenterades nyligen på det europeiska kardiologmötet i Wien, och är nu publicerade.

Alla de tre senast utgivna riktlinjer-

na anger alltså målvärden för kolesterol till under 5 mmol/l, LDL-kolesterol till under 3 mmol/l. Dessa värden stämmer väl med den lägsta nivå för LDL-kolesterol som de tre interventionsstudierna är eniga om medför minskad kranskärslsjukdom. Målvärdet 3 mmol/l har därför god täckning vetenskapligt. Det är då bara att beklaga att så många svenska patienter med kranskärslsjukdom alltså är underbehandlade med avseende på sina lipidnivåer. Mer kraft behöver läggas ned för att svenska patienter med kranskärslsjukdom skall få en adekvat preventiv lipidbehandling.

Referenser

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
2. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles CG, Lormer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
3. Sacks F, Pfeffer M, Moyé L, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG 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.
4. Oliver MF. Statins prevent coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1378-9.
5. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjeldsen S, Wedel H, Berg K et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-60.
6. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440-5.
7. Sacks FM, Moyé LA, Davis BR, Cole TG,

Rouleau JL, Nash DT et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events Trial. *Circulation* 1998; 97: 1446-52.

8. Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation* 1998; 97: 1436-9.
9. Stamler J, Wentworth D, Neaton J. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-8.
10. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentrations and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303: 276-82.
11. Goldstein J, Hobbs H, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis in inherited diseases*; vol II. New York: McGraw-Hill, 1995.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345: 1274-5.
13. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the 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.
14. Beerman B, Strandberg K, Madsen S, Waersted A, Westbye O, eds. *Workshop. Treatment of hyperlipidaemia*. Stockholm, Oslo: Läkemedelsverket. Statens Legemiddelkontroll, 1996:2.
15. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för kranskärslsjukvård. Artikelnr 1998-00-062, 1998.
16. Wood D, DeBacker G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.