

# Lipidprevention av kranskärlssjukdom utan sänkning av LDL-kolesterol

Två nya interventionsstudier visar att de gamla sanningarna måste modifieras

Fem storskaliga interventionsstudier med statiner har nu dokumenterat värdet av kolesterolsänkning vid kranskärlssjukdom eller då en ökad risk för kranskärlssjukdom föreligger [1-5]. Tre av studierna har också visat på en stark relation mellan LDL-kolesteroleffekten och minskningen av kranskärlshändelser [6-8]. Ett gemensamt drag hos resultaten i alla dessa studier är en reduktion av kliniska händelser i storleksordningen 25–35 relativa procent. Trots denna effektiva lipidbehandling drabbas dock alltjämt många av infarkt.

Man har därför frågat sig: Är de lipoproteinförändringar som induceras av statinerna ej tillräckliga? Kan det finnas andra framkomliga vägar att förhindra sjukdomsutvecklingen?

Ett förslag har varit att LDL-kolesterol skall bringas ned mer än vad som åstadkoms i interventionsstudierna. Sådana tankegångar har tidigare ventilerats i Läkartidningen [9].

## Nya möjligheter framkommer i nya studier

På sistone har två sekundärpreventiva interventionsstudier inom lipidfältet publicerats med positiva resultat på kranskärlssjukdom utan att några minskningar i medel-LDL-kolesterol har förelegat; i en av studierna fann man till och med en signifikant höjning. De visar därmed på en annan möjlighet att ytterligare förbättra utsikterna att undgå kranskärlssjukdom. Det kan därför vara av intresse att skärskåda dessa studier närmare.

The Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) [10] riktade in sig på den risk som dokumenterats med ett lågt HDL-kolesterol. Ca 2 500 män med nyligen genomgången hjärtinfarkt och med HDL-kolesterol under 1 mmol/l, LDL-kolesterol under 3,6 mmol/l och triglycerider under 3,4 mmol/l följdes i drygt fem år. Hälften randomiserades till behandling med gemfibrozil, hälften till placebo. Alla moderna krav på studieuppläggning uppfylldes, bl a databehandling enligt principen »intention to treat» och dubbelblindhet.

Utgångsvärden och effekter på lipiderna framgår av Tabell I. GISSI-Prevenzione [11] enrullerade över 11 000 patienter efter hjärtinfarkt. Man studerade tillskott av såväl de n-3 fleromättade fettsyror (PUFA) eikosapentaensyra och docosahexaensyra i den ganska blygsamma dosen 1 g dagligen som E-vitamin i dosen 300 mg dagligen. En fyrfältsdesign användes med behandling av substanserna var för sig, i kombination samt placebobehandling, en fjärdedel i varje grupp. Här relateras bara gruppen som behandlades med enbart n-3 PUFA i jämförelse med placebo. Patienterna följdes i tre och ett halvt år.

Utgångsvärden och effekter på lipiderna framgår av tabellen. Medelvärde för LDL-kolesterolförändringen påverkades antingen inte alls (VA-HIT) eller snarare ökade (GISSI-P). En beskedlig ökning av HDL-kolesterol sågs i VA-HIT, medan detta lipoprotein var oförändrat i GISSI-P. Triglyceriderna gick ned signifikant i båda studierna, mest i VA-HIT.

Det primära effektmåttet var kranskärlsdöd + icke dödlig hjärtinfarkt i VA-HIT, och totaldödlighet + icke dödlig hjärtinfarkt + slaganfall i GISSI-P. Den absoluta minskningen i det primära effektmåttet var 4,4 procent i VA-HIT. Minskningen i relativ risk var 22 procent (95 procents konfidensintervall, 7–35 procent, P=0,006). I GISSI-P

### Sammanfattat

- Två interventionsstudier för prevention av hjärt-kärlsjukdom inom lipidområdet visar minskad insjuknandefrekvens under aktiv behandling utan att den genomsnittliga blodkoncentrationen av »low density lipoprotein» (LDL)-kolesterol påverkades.
- I den ena studien, där behandlingen utgjordes av n-3 fleromättat fettsyratillskott, var verkningsmekanismen troligen en minskad arytmitendens.
- Gemfibrozil, som framför allt påverkar triglycerider och »high density lipoprotein» (HDL)-kolesterol, användes i den andra studien. Dess effekt medieras troligen av förändringar i dessa lipoproteiner.
- Nya studier behövs för att studera hur dessa behandlingar står sig dels i jämförelse med, dels i kombination med statinbehandling.



### Författare

ANDERS G OLSSON

professor, institutionen för medicin och vård, GE-kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping.

E-post: andol@kfc.liu.se

var den absoluta riskminskningen 2,3 procent, vilket motsvarar en 15-procentig relativ riskreduktion (95 procents konfidensintervall, 2–26 procent,  $P=0,023$ ).

Den bästa jämförelsen mellan studieeffekterna kanske erhålls om man tar kombinationen dödlig + icke dödlig infarkt + slaganfall, som redovisades i båda studierna och som visade absoluta riskminskningar på 5,6 procent ( $P<0,001$ ) respektive 2,2 procent ( $P=0,008$ ). Den relativa riskminskningen blev med detta effektmått 24 procent i VA-HIT (95 procents konfidensintervall, 11–36 procent), och 20 procent i GISSI-P (95 procents konfidensintervall, 5–32 procent).

Vi finner alltså kliniska effekter som visserligen inte fullt når upp till statinernas men väl närmar sig. I CARE-studien visade exempelvis det primära effektmåttet en reduktion med 24 relativa procent. Detta erhålls alltså utan några synbara effekter på LDL-kolesterol.

### Effekt på ventrikulära arytmier

Vad kan då ligga bakom dessa effekter? Vi kan få vissa ledtrådar om vi tittar på de kliniska händelserna mer i detalj. Det visar sig då att vinsten i n-3 PUFA-behandlingen framför allt härrör från en minskning av antalet fall av plötslig död. Den absoluta riskreduktionen var visserligen bara 1,6 procent, men den relativa var så stor som 45 procent! Däremot påverkades inte icke dödliga kardiovaskulära händelser.

Detta tyder på att n-3 PUFA-behandlingen kanske påverkar arytmitendens, möjligen även trombosbildning, men i lägre grad ingriper i processer som vi normalt förknippar med lipidbehandling, dvs effekter på känsliga (vulnerabla) koronaraterosklerotiska plack.

Till stöd för hypotesen att en låg halt av n-3 PUFA gynnar uppkomst av dödliga arytmier kan nämnas att offer för plötslig död har visat sig ha låga halter av dessa fettsyror i sina kranskärler [12]. Nyligen visades också att n-3 PUFA gynnsamt påverkar hjärtfrekvensvariabiliteten [13]; en låg sådan utgör riskfaktor för plötslig död.

Påtagliga kliniska effekter av lipidbehandling kan således nås trots att LDL-kolesterol faktiskt ökar. Eftersom HDL-kolesterolhalten ej förändrades, och triglyceridhalten påverkades endast i begränsad om än signifikant grad, är det osannolikt att förändringar i dessa lipoproteiner kan förklara de positiva effekterna av n-3 PUFA-behandlingen. Vi ser här ett skäl att vidga vyerna och inse att lipidbehandling inte enbart handlar om att påverka aterosklerotiska plack.

### Effekter på HDL-kolesterol/triglyceridaxeln

I VA-HIT-studien uppnåddes effekter som i storleksordning var likartade dem i CARE, trots att medelvärdet för LDL-kolesterol inte förändrades.

VA-HIT utgör således det kliniska kvittot på tidigare iakttagelser från re-

gressionsstudierna BECAIT [14] och LOCAT [15], där ingen [14] eller obetydlig [15] förändring av medel-LDL-kolesterol ändå var förenad med stora effekter på koronarateromatosen. Triglyceridrika lipoproteiner, särskilt med intermediär densitet (IDL), relaterade till angiografisk progression i BECAIT [16], medan HDL-subfraktionen HDL<sub>3</sub> verkade antiaterogent.

Ett oförändrat medel-LDL-kolesterol under behandling med fibrat utesluter dock inte att förändringar av kvantitativ eller kvalitativ karaktär inom LDLs täthetsområde kan bidra till den positiva effekten. Vi har tidigt visat att fibratbehandling tenderar att dels sänka förhöjda LDL-kolesterolhalter, dels höja låga halter vid hypertriglyceridemi [17]. En sådan effekt i VA-HIT skulle kunna ligga bakom ett oförändrat medelvärde under gemfibrozilbehandling.

På grund av LDL-kolesterols kurvlinjära relation till kranskärllsjukdom (risken för LDL-kolesterolrelaterad kärlsjukdom ökar geometriskt vid ökande koncentrationer) kan därvid en minskning av ett högt LDL-kolesterol ha en större preventiv inverkan med sänkt risk än en höjning från ett lågt värde skulle öka risken. Vi vet också att den särskilt aterogena subfraktionen »small dense LDL» minskar med korrigerad hypertriglyceridemi, vilket skulle kunna bidra till en minskad risk medierad inom LDLs täthetsområde.

Det faller sig dock naturligt att tolka

**Tabell I.** Utgångsvärden och förändringar jämfört med placebo i behandlingsgrupperna i VA-HIT-studien respektive GISSI-Prevenzione-studien.

Studie		Kolesterol	Triglycerider	LDL-kolesterol	HDL-kolesterol
VA-HIT	Utgångsvärde, mmol/l,	4,6	1,9	2,9	0,8
	Förändring, procent	-4	-31	0	+6
	P	<0,001	<0,001		<0,001
GISSI-P	Utgångsvärde, mmol/l	5,4	1,8	3,5	1,1
	Förändring, procent	+1	-5	+3	0
	P	>0,05	<0,001	<0,01	

resultaten som att en höjning av HDL-kolesterol och en sänkning av triglyceriderna medierar denna effekt. Ett lågt HDL-kolesterol är sedan länge en etablerad lipidriskfaktor, och det står allt klarare att triglyceridrika lipoproteiner också utgör en oberoende riskfaktor för kärlsjukdom [18, 19].

Vi får därför belägg för att inte bara behandling av LDL-kolesterol utan också förändringar av de andra lipoproteinerna, dvs en sänkning av triglycerider och en höjning av ett lågt HDL-kolesterol, har kliniska effekter och således är önskvärdt från preventionssynpunkt.

En subgruppsanalys av 4S-studien [6] visar också att den inducerade HDL-kolesterolhöjningen bidrar till preventionseffekten, även om den var av lägre signifikans och storlek än den LDL-kolesterolmedierade effekten [6].

## Slutsatser

Vilken behandlingsstrategi för kranskärlspatienter kan då dessa nya studier komma att leda till? För det första måste vi konstatera att den gamla sanningen, dvs statinbehandling till patienter med LDL-kolesterolhöjning och fibratbehandling till patienter med hypertriglyceridemi, inte håller. I 4S visade det sig att patienter med initialt höga triglycerider och typ 2-diabetiker var de patientkategorier som svarade allra bäst på simvastatinbehandling. I genomsnitt ökade också HDL-kolesterol mer efter simvastatinbehandling i 4S än efter gemfibrozilbehandling i VA-HIT! Därför torde idag statiner vara att föredra framför fibrater, åtminstone vid måttlig hypertriglyceridemi och vid måttligt låga HDL-kolesterolvärden.

Vi vet inte om fibrat-effekten kan läggas till statineffekten för ökad preventiv kraft. Därtill måste studier genomföras. En angelägen uppgift borde då vara att i en storskalig interventionsstudie jämföra effekten på klinisk sjukdom i en patientkategori med lågt HDL-kolesterol, hypertriglyceridemi och ett LDL-kole-

sterol som inte överstiger ca 3 mmol/l. Många hjärtinfarktpatienter i Sverige torde falla inom den kategorin. För att klargöra huruvida fibratbehandling eller n-3 PUFA-behandling kan tillföra ytterligare skydd borde också en behandlingsarm innefatta kombinationsbehandling statin/fibrat alternativt n-3 PUFA.

## 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, Lorimer 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, Moye LA, 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. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
5. Downs J, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
6. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-60.
7. Sacks FM, Moye 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. 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.

9. Olsson A. Den nya kolesteroldebatten: Är lägst bäst? *Läkartidningen* 1999; 96: 648-52.
10. Bloomfield-Rubins H, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
11. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
12. Luostarinen R, Boberg M, Saldeen T. Fatty acid composition in total phospholipids of human coronary arteries in sudden cardiac death. *Atherosclerosis* 1993; 99: 187-9.
13. Christensen JH, Christensen MS, Dyerberg J, Schmidt EB. Heart rate variability and fatty acid content of blood cell membranes: a dose-response study with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 331-7.
14. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849-53.
15. Frick M, Syväne M, Nieminen M. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL cholesterol. *Circulation* 1997; 96: 2137-43.
16. Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, Karpe F, Grip L, Svane B et al. Treatment effects on serum lipoprotein lipids, apolipoproteins and low density lipoprotein particle size and relationships of lipoprotein variables to progression of coronary artery disease in the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1648-56.
17. Olsson A, Rössner S, Walldius G, Carlson L, Lang P. Effect of BM 15.075 on lipoprotein concentrations in different types of hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1977; 27: 279-87.
18. Hokanson J, Austin M. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-9.
19. Jeppesen J, Hein H, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentrations and ischemic heart disease: an eight year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36.