

# LDL-sänkning – nivå och tid

## Kanske två lika viktiga parametrar för skydd mot åderförkalkning



**JOHAN HERLITZ**, professor, PhD, område hjärta-kärl, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg  
johan.herlitz@gu.se

När undertecknad kom till Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg som nyexaminerad läkare för precis 30 år sedan var »lipidsänkning efter hjärtinfarkt« en förbjuden formulering. Det ansågs »farligt« att sänka blodfetterna efter hjärtinfarkt.

Bakgrunden var den då nyligen avslutade europeiska multicenterstudien med substansen klofibrat (Atromidin). En överdödlighet hade framkommit i behandlingsgruppen, där man funnit ökad förekomst av cancer i lever- och gallvägar.

I medicinhistoriska sammanhang har det hävdats att medicinska landvinningar inte sällan föregås av teknologiska landvinningar. Lipidhypotesens renässans vid åderförkalkningssjukdom är kanske ett exempel på detta.

### 4S-studien ett trendbrott

Införandet av koronarangiografi som rutinåtgärd möjliggjorde mindre omfattande studier där man kunde visa att långtidsbehandling med nyare och mera kraftfullt kolesterolsänkande läkemedel föreföll att hejda aterosklerosprocessen, ja ibland till och med reversera den [1].

Kritiker menade dock att de gynnsamma förändringar som kunde påvisas med koronarangiografi var surrogatmått och att man måste visa att kolesterolsänkning verkligen resulterade i ett mera gynnsamt kliniskt förlopp.

Sådana resultat presenterades första gången vid American Heart Associations årliga möte i november 1994, denna gång i Dallas. För oss nordbor är det glädjande att resultaten kom från en skandinavisk studie, den s k 4S-studien (Scandinavian simvastatin survival study) [2].

I 4S kunde man för första gången visa att hos patienter med etablerad kran- skärslsjukdom var en cirka 30-procentig

reduktion av LDL-kolesterol associerad med såväl ökad överlevnad som minskad risk för ytterligare hjärt-kärlhändelser.

Intressant nog dröjde det några år innan överlevnadskurvorna började divergera, ett fynd som är i överensstämmelse med de resultat som presenteras i den artikel som publiceras i veckans nummer av Läkartidningen.

### Var går gränsen för optimalt LDL-värde?

Redan 1994 stod det klart att ett par nyckelfrågor måste besvaras:

- När skall behandlingen påbörjas?
- Hur långt skall man sträva efter att sänka LDL-kolesterol?

Vad gäller sekundärprevention har vi under det senaste decenniet lärt oss att på-

börja behandlingen snarast efter insjuknandet i hjärtinfarkt [3]. Dessutom vet vi att de målvärden för LDL-kolesterol som gäller idag med största sannolikhet är otillräckliga [4].

Kliniska studier har också lärt oss att med en nästan kuslig precision kunna förut säga hur många kardiovaskulära händelser som kan förhindras för varje mmols sänkning av LDL-kolesterol [5].

Vi vet däremot inte var gränsen går, dvs där skada ersätter nytta eller där nytta inte längre föreligger. I arti-

keln i veckans nummer antyds, i överensstämmelse med kliniska studier, att denna gräns ligger långt nedanför den övre gräns för det idag definierade normalområdet.

### Lång behandlingstid tycks ge ännu mer

En fråga som belysts ganska sparsamt i litteraturen – och som adresseras i veckans artikel – är hur länge lipidsänkande behandling skall pågå. I artikeln antyds att låga lipidnivåer under 15 års tid är förenade med mindre risk för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom än vad högre värden inom normalområdet ger.

Såväl inom primär som sekundär prevention har vi begränsad kunskap vad gäller betydelsen av längden av lipidsänkande behandling. Vi känner till effekten

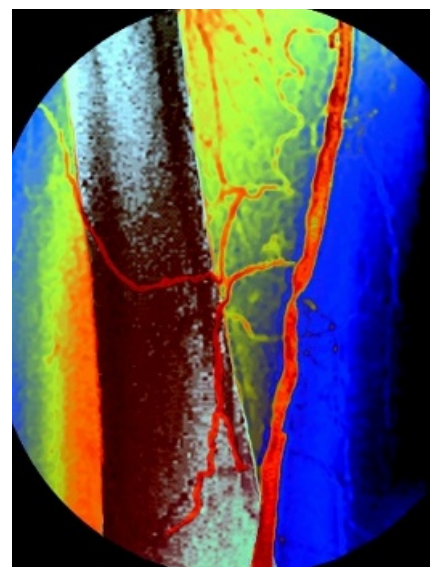


Foto: Zephyr/Science Photo Library

Att farmakologisk sänkning av LDL (det »onda« kolesterolet) förebygger hjärt-kärlsjukdom är klarlagt. Frågan är bara vilken nivå som är den optimala, kanske är den faktiskt lägre än vad man hittills trott. Och kanske blir effekten bättre ju längre tid behandlingen ges. (Bildens visar förträngning av femoralartären till följd av ateroskleros.)

av lipidsänkning i sekundärpreventivt syfte upp till 5 år.

Inte osannolikt underskattar tillgängliga studier potentialen av lipidsänkande behandling, eftersom uppföljningstiden varit begränsad.

Å andra sidan kan det sannolikt även i framtiden visa sig vara svårt att genomföra interventionsstudier med längre uppföljningstid än 5 år, inte minst av logistiska skäl.

Möjligen kan vi i framtiden inom ramen för befintliga register få en bättre uppfattning om betydelsen av lipidsänkande behandling i ett långtidsperspektiv.

Man kan utifrån »evidensbaserat me-

### SAMMANFATTAT

**Inställningen** till LDL-kolesterolsänkning vid kran- skärslsjukdom har dramatiskt förändrats de senaste 30 åren. **Kanske** är behandlingstidens längd en väl så viktig parameter som graden av LDL-kolesterolsänkning för skydd mot åderförkalkning.

dicinskt tänkande« ifrågasätta med vilken rätt vi rekommenderar livslång behandling med läkemedel vars effekt studerats som längst under endast 5 år. Det låter logiskt och rimligt att tro att man har ytterligare vinster att hämta i ett längre behandlingsperspektiv.

Kostnaderna i relation till nyttan vid livslång behandling med exempelvis lipidsänkande läkemedel saknar vi emellertid kunskap om.

### I framtiden riktas mer fokus även på HDL

Sannolikt kommer de målvärden som idag gäller vid lipidsänkande behandling att ytterligare reduceras. Ju tidigare behandlingen sätts in och ju längre den pågår, desto bättre torde förutsättningarna vara för att ytterligare förhindra uppkomst av och komplikationer till hjärt-kärlsjukdom.

Samtidigt pågår studier som utvärderar värdet av en höjning av HDL-kolesterol i syfte att förhindra hjärt-kärlkomplikationer. Detta med målsättningen att förändra kvoten mellan »det onda och det goda« kolesterolet i gynnsam riktning.

Denna relation har starkt visats korrelera med risken att insjukna i hjärtinfarkt, bedömd såsom halten mellan apolipoprotein B och apolipoprotein A1.

Det sistnämnda kommer sannolikt att i framtiden utgöra effektmåttet på våra ansträngningar att gynnsamt påverka lipidstatus för att förhindra hjärt-kärlsjukdomar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har tidigare erhållit forskningsstipendium från Pfizer.*

### REFERENSER

1. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM, Sanmarco ME, Azen SP, Blankenhorn DH. Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis. *JAMA*. 1990;264:3013-7.
2. 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.
3. Schwartz G, Olsson AG, Ezekowitz M, Ganz P, Oliver M, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.

## Välkommen till Läkartidningens symposium

»Forskningsfusk – skymningslandet mellan påhittade data, selektiva analyser och mänskligt slarv«

på Läkaresällskapets riksstämma onsdagen den 29 november kl 14.30 till 16.00

Utifrån konkreta fall kommer vi att belysa gråzonen mellan tillrättalagda resultat och fusk. Förutom problemet hur man avgränsar slarv från fusk, tar vi upp frågan om individens kontra forskarsamhällets ansvar och vems skyldighet det är att utreda och beivra fusk. Beror fusket på att enskilda individer felar, eller har en ökad konkurrens om resurser och anslag skapat en mer tånjbar forskarkultur? Svenska forskares värderingar och attityder samt undervisningen i etik under forskarutbildningen kommer också att diskuteras.

**Som åhörare** får du goda möjligheter att diskutera just ansvarsfrågorna – hur fusk skall utredas, vems ansvar det är och vilka sanktioner och straff som skall utmätas – med en inbjuden expertpanel. Panelen representerar en bred expertis inom fältet med bl a professorerna Gisela Dahlquist, Niels Lynöe, Mats G Hansson och Adam Taube.

**Du är välkommen** att mejla in frågor, tankar eller önskemål om egna förhandsanmälda inlägg till [forskningfusk@lakartidningen.se](mailto:forskningfusk@lakartidningen.se)

**Josef Milerad**  
medicinsk chefredaktör och moderator för symposiet