

# Lipidsänkning och cerebrovaskulär sjukdom – nytta och risker?

I ytterst få studier av lipider och behandling med statiner vid hjärt-kärlsjukdom har en uppdelning gjorts med avseende på cerebrovaskulär sjukdom. Allvarligast är misstanken om en korrelation mellan lågt kolesterolvärde och risken för hjärnblödning. I avvaktan på nya studier bör man kanske vara försiktig med ytterligare kolesterolsänkning, t ex hos personer med känd hjärnskada efter stroke.

JAN-EDVIN OLSSON

professor, överläkare, avdelningen för neurologi, institutionen för nervsystem och rörelseorgan (INR), Hälsouniversitetet, Linköping  
[jan-edvin.olsson@inr.liu.se](mailto:jan-edvin.olsson@inr.liu.se)

■ I den debatt som länge pågått i Läkartidningen om lipider och statinbehandling vid hjärt-kärlsjukdom nämns ibland även cerebrovaskulär sjukdom (CVS) och att behandling reducerar risken för stroke. Som neurolog och därmed inte primärt endokrint sakkunnig men intresserad av strokevård efterfrågar man dels diagnostiken av stroke samt får en känsla av en viss fixering till hur många mmol/l som totalkolesterol och i synnerhet LDL-kolesterol sänks.

Är man dessutom så gammal att man minns hur det var för 30 år sedan, när den förra behandlingseran försvann över en natt när Atromidin och några andra preparat visade sig öka risken för levercancer, så uppstår lätt en mängd frågor som jag skall försöka belysa med detta inlägg.

## Naturliga och syntetiska statiner

Att statiner sänker kolesterolhalten i blodet tycks vara helt klart, liksom att detta sker via enzymatiska förändringar i levern. Att några statiner är »naturliga« och har en enhetlig kemisk struktur, medan andra är »tillverkade« substanser med olika kemisk molekyelstruktur samt att en del är vattenlösliga medan andra är mer fettlösliga, har troligen stor betydelse för transporten till hjärnan. Att de också har olika halveringstider gör att risken för interaktion ökar, vilket tycks mindre uppmärksamma, eftersom flertalet strokepatienter idag står på ett 10-tal läkemedel.

Inte minst den sistnämnda faktorn har stor betydelse för strokepatienterna, som ofta befinner sig tio år efter de första symtomen på hjärt-kärlsjukdom och därför redan har multipel antihypertensiv behandling, kanske peroral diabetes-

behandling, ACE-hämmare mot hjärt- och/eller njursvikt samt 1–2 trombocythämmare medel, tillsammans inte sällan ett 10-tal substanser. Det vanligaste nedbrytningssystemet, cytochrom P 450 i levern, är således redan hårt belastat.

När man börjar granska underlaget för studien, där den aktuella substansen sägs reducera risken för stroke, finner man att flertalet kliniska prövningar inte primärt inkluderar patienter med CVS, utan i allmänhet har studiepersonen haft en »hjärtattack«, som inte alltid behöver vara en verifierad myokardinfarkt, eller enbart har en riskfaktor för kärlsjukdom, vanligen hypertoni eller diabetes, och ibland är helt »frisk«, frånsett en lätt ökning av totalkolesterolvärdet.

## Brister i definitionen

Vid sammanräkning av studien får man en viss reduktion av stroke som är mer eller mindre kalkylerad. Därav följer att de flesta studier inte från början har någon mer preciserad beskrivning av vad »stroke« är, vanligen inte ens en differentiering mellan hemorragisk (blödning) eller ischemisk (infarkt) stroke. Någon enstaka studie har en ytterligare uppdelning i kardioembolisk, lakunär eller aterotrombotisk stroke, vilka är väl beskrivna undergrupper av hjärninfarkt sedan åtminstone 20 år tillbaka.

Även om ateroskleros finns i bakgrunden till såväl blödning som infarkt, åtminstone i Nordamerika och Europa där de flesta studier är utförda, är patofysiologiska mekanismer viktiga att utreda, inte minst för val av lämplig sekundärprofylax.

## Artärernas intima tjocklek (IMT)

Ett sätt att närma sig hjärnans blodförsörjning är att studera karotisartären på halsen i närheten av dess delning i interna och externa. Detta kan göras med ultraljud, varvid man i lipidstudier mäter antingen »intima media-tjockleken« (IMT) eller studerar förekomsten av plack i karotisdeleningen. I bägge fallen

finns ett stort subjektivt inslag. Ytterligare en möjlighet är att studera innehållet i ett plack efter uttag i samband med karotistrombendartäktomi (CEA).

Den mest intressanta studien är från Sverige, av Milita Crisby från neurologikliniken på Huddinge sjukhus, där 24 patienter med uttalad karotisförträngning (>70 procent) i väntan på CEA behandlades under ca 3 månader med kolesterolsänkande diet och antingen 40 mg pravastatin (n=11) eller placebo (n=13), varvid man fann flera positiva effekter, bl a minskad kolesterolinlagring och inflammation i plack från den statinbehandlade patientgruppen [1, 2].

## ASAP-studien

Exempel på ultraljudsmätning av IMT är den nyligen publicerade ASAP-studien av 325 personer med familjär hyperkolesterolemi [3]. Alla hade LDL-kolesterol >4,5 mmol/l och ett basmått på 0,92–0,93 mm av den kombinerade mätningen av karotisartären och dess delning bilateralt på halsen. De behandlades under två år med antingen 80 mg atorvastatin (n=160) eller 40 mg simvastatin (n=165). Ny ultraljudsmätning efter två år visade att IMT minskat i atorvastatingruppen med 0,031 mm, medan värdet ökade i simvastatingruppen med 0,036 mm i genomsnitt (P=0,0001).

Ett annat exempel är från »The LIPID Atherosclerosis Substudy«; i en delrapport från Auckland beskrivs 522 hjärtsjuka patienter, varav 75 procent haft hjärtinfarkt och måttlig kolesterolkänkning till i genomsnitt 5,7 mmol/l. De följdes

*Det mest allvarliga är dock misstanken om att det finns en korrelation mellan lågt kolesterolvärde och risken för hjärnblödning, vilket är välkänt i strokesammanhang.*

initialt och efter två respektive fyra år med ultraljudsmätning av karotis 1 cm proximalt om bulben (och delningen) varvid ett mått på karotidsväggens tjocklek (CWT) beräknades [4].

Lumendiametern förändrades ej, medan CWT ökade i placebogrupper med 0,048 mm efter fyra år, och stod konstant i pravastatingruppen under de första åren för att sedan minska totalt med 0,014 mm efter fyra år räknat på kvarvarande 404 patienter.

### Stroke och subpopulationer

Kliniskt rapporterades dock först i den skandinaviska simvastatinstudien (4S) 1994 – bland olika tredje gradens »end points« och utförd som sk post-hoc-analys – en signifikant ( $P=0,024$ ) sänkning av stroke med 70 registrerade fall i behandlingsgruppen mot 98 i placebogrupper [5]. Man skilde också på hemorragisk, embolisk och oklassificerad stroke samt TIA (transischemisk attack). Anmärkningsvärt är dock att gruppen »hemorragisk + oklassificerad stroke« tillsammans var 15 i varje grupp.

I den nyligen publicerade korttidsstudien MIRACL fick 3 086 patienter behandling, inom 24 timmar efter en hjärtattack, med antingen 80 mg atorvastatin eller placebo de följande 16 veckorna. Det inträffade signifikant färre stroke i behandlingsgruppen, 12 mot 24, varav dock 25 procent ( $n=3$ ) var letala i behandlingsgruppen mot 8 procent ( $n=2$ ) i placebogrupper [6].

Det redovisas inte om det rörde sig om blödningar eller infarkt, men eftersom blödningar är allvarligare kan ej uteslutas att de letala fallen kan ha varit hemorragiska stroke.

### CVS i tre långtidsstudier

Mer ingående har dock förekomsten av CVS studerats i tre publicerade långtidsstudier med pravastatin efter hjärtattack på ca 20 000 patienter i den skotska WOSCOPS-studien [7], »the CARE trial« [8] och den ovan nämnda LIPID-studien [9], vilka lagts samman till PPP, The Prospective Pravastatin Pooling project [10]. Redovisning av stroke föreligger dock endast från CARE- och LIPID-studierna, där 221 patienter fick stroke under pravastatinbehandling mot 280 under placebo.

Skillnaden var signifikant för icke-hemorragiska stroke, medan det inte fanns någon skillnad i förekomsten av hemorragiska stroke – 19 patienter under behandling mot 15 på placebo. Ej heller fanns någon skillnad mellan letala stroke, 31 under pravastatinbehandling mot 32 under placebo.

Hela den signifikanta skillnaden låg således på den icke-letala och icke-he-

**Tabell I.** Översikt av studier med olika statiner, som redovisat stroke med subgrupper.

| Studie, typ av stroke                                                                   | Antal patienter | Tid               | Placebo           | Statinbehandling  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>4 S [5]</b>                                                                          | <b>4 444</b>    | <b>5,4 år</b>     |                   |                   |
| 40 mg simvastatin/placebo, alla stroke                                                  |                 |                   | 95 (4,3 procent)  | 61 (2,7 procent)  |
| Icke-embolisk                                                                           |                 |                   | 33                | 16                |
| Embolisk                                                                                |                 |                   | 6                 | 13                |
| Hemorragisk                                                                             |                 |                   | 2                 | 0                 |
| Ospecifierad                                                                            |                 |                   | 13                | 15                |
| Interventionsorsakad                                                                    |                 |                   | 10                | 3                 |
| TIA                                                                                     |                 |                   | 29                | 19                |
| <b>MIRACLE [6]</b>                                                                      | <b>3 086</b>    | <b>16 veckor</b>  |                   |                   |
| 80 mg atorvastatin/placebo, alla stroke                                                 |                 |                   | 24                | 12                |
| Letala                                                                                  |                 |                   | 2                 | 3                 |
| Icke letala                                                                             |                 |                   | 22                | 9                 |
| <b>CARE [8] + LIPID [9]</b>                                                             | <b>13 173</b>   | <b>4,8–6,1 år</b> |                   |                   |
| 40 mg pravastatin/placebo, alla stroke                                                  |                 |                   | 280               | 221               |
| Ischemiska                                                                              |                 |                   | 218               | 171               |
| Hemorragisk                                                                             |                 |                   | 15                | 19                |
| Ospecifierade                                                                           |                 |                   | 31                | 47                |
| Letala                                                                                  |                 |                   | 32                | 31                |
| <b>HPS [11]</b>                                                                         | <b>20 356</b>   | <b>5 år</b>       |                   |                   |
| 40 mg simvastatin/placebo, alla stroke                                                  |                 |                   | 613 (6 procent)   | 456 (4,4 procent) |
| Ischemiska (enligt <a href="http://www.ctsu.ox.ac.uk/hps/">www.ctsu.ox.ac.uk/hps/</a> ) |                 |                   | 376               | 242               |
| Hemorragiska                                                                            |                 |                   | 53                | 45 n.s.           |
| Subaraknoidalblödningar                                                                 |                 |                   | 10                | 12 n.s.           |
| Okänd genes                                                                             |                 |                   | 100               | 69                |
| Ospecificerade                                                                          |                 |                   | 146               | 136 n.s.          |
| Summan av specificerade stroke                                                          |                 |                   | 685 (6,7 procent) | 504 (4,9 procent) |

n.s. (ej signifikant skillnad)

morragiska stokedelen. Detta antyder också att det kan finnas en ökad risk för blödningar under kolesterolsänkande behandling. De lipidstudier som gjort en uppdelning av olika strokepopulationer finns redovisade i Tabell I.

### Heart Protection Study – HPS

I den nyligen genomförda engelska studien »Heart Protection Study« (HPS), som kommenterats av Peter Nilsson och Leif Erhardt i Läkartidningen [11], deltog 20 536 patienter med hög risk för ischemisk hjärtsjukdom och ålder 40–80 år, varav 25 procent kvinnor, vid 69 brittiska sjukhus, där de under fem års tid fick tilläggsbehandling med antingen 40 mg simvastatin eller placebo.

Man fann att statinbehandling minskade den relativa risken för kardiovaskulära händelser med 24 procent samt totalmortaliteten med 12 procent. Motsvarande absoluta riskreduktioner var 5,5 respektive 1,7 procent. I en faktoriell design gavs också behandling med anti-

oxidantia (600 mg vitamin E, 250 mg vitamin C och 20 mg betakaroten dagligen) jämfört med placebo, men utan effekt.

Antalet patienter med slaganfall var 613 (6,0 procent) i placebogrupper jämfört med 456 (4,4 procent) i simvastatingruppen, vilket gav en relativ riskreduktion på 27 procent och en absolut riskreduktion på 1,6 procent. Det kan nämnas att 3 288 (16 procent) av de inkluderade patienterna haft cerebrovaskulär sjukdom.

Redovisat på annat sätt kan man säga att av 1 000 patienter som tidigare haft stroke förhindras nya stroke, hjärtattacker eller »större« vaskulära insjuknandeattacker hos 70 personer. Intressant är dock att hela effekten ligger på reduktion av ischemiska stroke, medan hjärnblödningar inte skiljer sig åt och antalet subaraknoidalblödningar till och med är fler i statingruppen, enligt data på Internet ([www.ctsu.ox.ac.uk/hps/](http://www.ctsu.ox.ac.uk/hps/)), där också summan av subpopulationer av

stroke är större än vad som anges i en tidigare artikel i Läkartidningen [11].

Detta kan möjligen bero på dubbel-föring av enstaka patienter främst till grupperna av »ospecificerade« slag-anfall samt av »okänd genes«, som inte är definierade i tillgängliga data. Även om totalantalet stroke på detta sätt blir större så påverkas ju inte den relativa skillnaden. En viktig fråga är givetvis om det finns en korrelation mellan typ av slag-anfall och kolesterolsänkningen.

### Lågt kolesterol – ökad blödningsrisk?

Ytterst få studier har således gjort en CVS-uppdelning och endast som mest angivit dödliga samt hemorragiska och ischemiska stroke. Rimligen bör detta beaktas när man anger den procentuella riskreduktionen för stroke. Diagnostiken har varit dålig och sannolikt har man inte ens försökt differentiera med hjälp av datortomografi.

Det mest allvarliga är dock misstan-ken om att det finns en korrelation mel-lan lågt kolesterolvärde och risken för hjärnblödning, vilket är välkänt i stroke-sammanhang [12, 13]. Det finns kanske till och med en brytpunkt för totalkole-sterol under vilken risken för hjärnblöd-ning ökar. Detta är möjligen knutet till LDL-delen där man även har beräknat ett värde, <1,8 mmol/l, vilket kan öka risken för blödningar [14].

### Maning till försiktighet i vissa fall?

Nya studier av lipidsänkande behand-ling efter hjärtattacker bör inkludera en mer vetenskaplig differentiering av stroke också som primär »end-point«. Till dess är det möjligt att man skall vara försiktig med ytterligare kolesterolsänk-

ning när särskilt LDL-värdet börjar minska markant, och hos personer med känd hjärnskada exempelvis efter tidiga-re genomgången stroke.

Det bör också utredas om andra lipid-associerade faktorer har större betydelse vid förebyggande behandling än enbart kolesterolsänkning, exempelvis den an-tiinflammatoriska effekten hos den li-pidsänkande substansen.

### Referenser

1. Crisby M, Kallin B, Thyberg J, Zhivotovsky B, Orrenius S, Kostulas V, et al. Cell death in human atherosclerotic plaques involves both oncosis and apoptosis. *Atherosclerosis* 1997;130:17-27.
2. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Prediman KS, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases and cell death in human carotid plaques. Implications for plaques stabilization. *Circulation* 2001;103:926-33.
3. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
4. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H, Scott J, Simes J. Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 1998;97:1784-90.
5. 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.
6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
7. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, 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. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
9. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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.
10. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, et al for the PPP Investigators. Reduction of stroke events with pravastatin. The prospective pravastatin pooling (PPP) project. *Circulation* 2001;103:387-92.
11. Nilsson P, Erhardt L. Stor engelsk studie: Statin sänker kardiovaskulär mortalitet och morbiditet. *Läkartidningen* 2001;98:5846-50.
12. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and sex-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-10.
13. Furberg CD. Natural statins and stroke risk. *Circulation* 1999;99:185-8.
14. Crouse JR, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke reduction: an analysis of clinical data. *Atherosclerosis* 1998;138:11-24.

## Kirurgi inte längre självklar rutin vid tumör i buken

Även gastrointestinala lymfom bör nu räknas till gruppen framgångs-rik organbevarande behandling inom onkologin. Kirurgi bör enligt en tysk studie endast användas i akuta situationer.

HANS HAGBERG

docent, överläkare, onkologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
[hans.hagberg@ uppsala.mail.telia.com](mailto:hans.hagberg@ uppsala.mail.telia.com)

■ I Läkartidningen 8/2002 (sidorna 790-2) beskriver Liedman och medar-be-tare en patient med en mycket stor retro-peritoneal tumör utgående från ventri-keln. Ingen diagnostisk biopsi utförs in-nan ett omfattande kirurgiskt ingrepp

genomförs. PAD visar ett blastiskt (hög-malignt) lymfom, s k follikulärt lymfom grad III. I artikeln ges ingen information om att någon tumörutredning utförts före operationen (förutom radiologisk undersökning av buken) Författarna hävdar att kunskap saknas om huruvida man vägar ta biopsier från en buktumör som skulle kunna vara ett sarkom, samt att »konsensus om primär behandling av gastrointestinala lymfom saknas«.

Några randomiserade studier som un-dersöker kirurgins roll vid behandling av primära gastrointestinala lymfom finns inte och kommer heller inte att utföras. Man är därför hänvisad till olika sam-manställningar från olika sjukhus.

### Tysk prospektiv studie

Den största och bästa undersökningen, som dessutom är prospektiv, kommer från Tyskland [1] och finns inte med i Li-edmans artikel. Varje sjukhus fick be-stämma vilken behandling man ville ge. Överlevnaden för de 106 patienter som fick enbart kemoterapi var 84,4 procent, vilket var helt jämförbart med 82 pro-