

# PRESTISJETUNG HEDERSPRIS TIL NORSK FORSKER

Professor Rolf Terje Pedersen mottok i mai 2012 den prestisjetunge Anitschow-prisen for sitt betydelige bidrag innen preventiv medisin. Prisen deles ut av «European Atherosclerosis Society» (EAS).

Pedersens første større bidrag var den store norske Timolol-multisenterstudien der betablokkerprofylakse etter gjennomgått hjerteinfarkt ble vurdert. 1 884 pasienter var inkludert. Studien viste at betablokade i stor grad forhindrer plutselig død og nye infarkter.

Deretter tok han initiativ til *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Han arbeidet også med design og vitenskapelig koordinering av studien som endret synet på kolesterolsenkende behandling. Det ble endelig vist at bruk av statiner forlenger livet til hjertepasienter.

Denne suksessen ble fulgt opp i *IDEAL*-studien. Her ble 8888 pasienter inkludert. Studien har bidratt til vår kunnskap om effektivitet og sikkerhet av mer intens lipid-senkende medikasjon. Han ledet også *SEAS*-studien der man vurderte ezetimib i kombinasjon med simvastatin til pasienter med aortastenose.

Pedersen har arbeidet videre med å kartlegge nytte og begrensinger av kolesterolsenkende behandling. Han er stadig involvert i en rekke større internasjonale studier av nye behandlingsmåter for å bedre prognosene for hjertepasienter.

Terje Rolf Pedersen er professor ved Institutt for klinisk medisin og forskningsleder ved Avdeling for endokrinologi, overvekt og forebyggende medisin ved Oslo universitetssykehus.

Under presenterer vi det foredraget han holdt i anledning utdelingen av prisen i Milano 25.5.2012.

*Olaf Rødevand*



# EN KORT HISTORIE OM KOLESTEROLSENKING

Terje R. Pedersen, Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus, Ullevål

## Sammendrag av forelesning i anledning tildelingen av Anitschkow-prisen for 2012

### European Atherosclerosis Society, årskongress i Milano 25. mai 2012

Nicolai Anitschkow var en ung lege ved Patologisk-anatomisk institutt ved det Keiserlige medisinske militær-Akademi i St. Petersburg i begynnelsen av det 20. århundre. Han regnes som kolesterol-forskningens «far» ved at han i 1913 publiserte sine funn fra en studie hvor han hadde foret kaniner med rent kolesterol. Dette resulterte i omfattende ateromatose i aorta. Omtrent samtidig begynte man å måle kolesterolnivået hos pasienter og kunne vise at arteriosklerosepasienter hadde høye verdier. Anitschkows funn ble omfattet med stor interesse, og hans kanin-eksperiment ble gjentatt av flere, bl. a. ved Stanford-universitetet i California. Der kunne man fullt ut bekrefte funnene. Snart var kolesterol i kosten som årsak til hjerteinfarkt, en etablert sannhet. Likevel utviklet dette seg til det mest kontroversielle spørsmål i medisinen i det 20. århundre. Hvorfor skjedde dette?

Mange år senere skrev den prominente amerikanske patologen William Dock fra New York en oversiktsartikkel i *Circulation* hvor han med skuffelse slo fast følgende: «Mellom 1920 og 1925 fortalte alle mine lærere i patologi i Saint Louis, Chicago, Boston, Wien og San Francisco at de lipid-rike lesjonene som resulterte i arterielle obstruksjoner, skyldtes infiltrasjon av plasma-lipider og var forårsaket av hyperlipidemi på grunn av kostholdet. Så hvorfor har vi fortsatt å late som om aterosklerose er mystisk?» (1). Hva var det som skjedde i løpet av de første 1920-årene som gjorde at

synet på kostholdets rolle snudde? Et viktig bidrag var nok at det ikke lot seg gjøre å øke serum-kolesterol hos mennesker selv om de fikk store mengder rent kolesterol tilsatt i maten. På den tiden (og helt frem til etter 2. verdenskrig) var det en generell oppfatning at kolesterolet i blodet utelukkende hadde maten som kilde. I tillegg begynte mange patologer å trekke Anitschkows arbeider i tvil. I 1935 skrev den amerikanske patologen Timothy Leary i *Circulation*: «Patologene fremholdt at kaninen ikke er et egnet dyr for eksperimenter på arteriosklerose, resultatene skyldtes unaturlige (perverted) fôr-innhold, lesjonene som ble beskrevet lignet ikke nøyaktig på lesjoner hos pasienter. Tilstanden som ble fremkalt hos dyrene ble ofte foraktelig kalt kolesterolsykdommen hos kaniner» (2).

Timothy Leary hadde selv gjentatt Anitschkows eksperimenter og sammenlignet lesjonene med dem han fant hos pasienter og hadde publiserte resultatene året i forveien (3). Hans konklusjon var klar: Dette er den samme sykdommen hos menneske og kanin. Likevel, debatten fortsatte.

Umiddelbart etter 2. verdenskrig startet amerikaneren Ancel Keys en populasjons-studie med observasjon av flere hundre middelaldrende amerikanske menn og registrerte deres kostholdsammensetning. I 1950 publiserte han en kostholdsstudie med 2 pasienter med familiær hyperkolesterolemi som han hadde gitt en totalt fettfri diett, en såkalt ris-frukt-diett som var populær som behandling for høyt blodtrykk (4). I løpet av 2 uker falt serum kolesterol med ca. 50 %. I all hast nedtegnet han resultatet og sendte dette til *Science* som antok manuskriptet. Imidlertid ble han enda mer begeistret da den ene av de to pasientene gikk lei av den fettfattige dietten og begynte å nyte vegetabilsk olje som tilsetning til ris-fruktdietten. Fortsatt var kostholdet helt uten kolesterol. Keyes fortsatte å

måle serum-kolesterol og til sin forbauselse steg dette til utgangspunktet like fort som det var redusert. Han skjønnte da at pasienten måtte ha produsert kolesterolet i egen kropp og fikk lagt til et addendum til artikkelen i *Science*. Redaktøren i *Science* må vel også ha tolket dette som en sensasjon.

Imidlertid var det andre fagfolk som hadde forstått dette lenge før. Den eminente legen Konrad Block som senere ble professor i kjemi ved Harvard, hadde studert kolesterolmetabolisme hos dyr og i cellekulturer siden 1942. I 1948 skrev han et kort brev til *American Heart Journal* hvor han konkluderte: «It is conceivable that such problems as cholesterol transport, cholesterol catabolism, or the rate of cholesterol synthesis are controlling factors in pathologic lipid disposition» (5).

Det var en annen «vitenskapsmann» som gjennomførte et kostholdseksperiment som var mye større en Ancel Keys' to pasienter. Navnet var Adolf Hitler som i 1940 sendte 250 000 tyske soldater til Norge for en 5-årig okkupasjon. Mye av det animalske fettene som ble produsert i landet, ble sendt til krigsfronten for å fø kjempende soldater. Resultatet var en drastisk reduksjon av fettkonsumet i befolkningen. Parallelt med dette falt dødeligheten av sirkulatoriske sykdommer dramatisk og begynte ikke å stige før etter krigens slutt (6). Det forfatterne Jensen og Strøm ikke kunne vite i 1951 var naturligvis den skadelige effekten av tobakk, slik at nedgangen i røyking under krigen kan ha betydd en del for nedgangen i dødelighet.

Så hva var det som gradvis ledet til en forståelse av kolesterolets rolle i ateromatose-prosessen? Sannsynlige årsaker var den rivende utviklingen i alle deler av teknologi og vitenskap etter krigen. Samtidig fant det sted en sterk utvikling av metodene i kliniske studier og i statistikkforståelse. Innen det sistnevnte område var 1948 en milepel i klinisk forskning. Da ble resultatene av det første randomiserte kontrollerte kliniske forsøk publisert, om bruk av streptomycin ved lungetuberkulose (7). Det var professor Austin Bradford Hill ved Oxford-universitetet som insisterte på at randomisering skulle være metoden, men møtte stor motstand i styringskomiteen. Snart ble dette gullstandard i kliniske stu-

dier. I de neste 30 år skjedde det avgjørende forbedringer i metodene ved introduksjon av styrkeberegning, log-rank-tester, Kaplan-Meier overlevelses-kurver, Cox regresjonsanalyser for bare å nevne noen få.

Selv om de fleste leger forholdt seg temmelig likegyldige til spørsmålet om kosthold og hjertesykdom var det etter krigen en sterk oppblomstring av entusiasme omkring dette spørsmålet. Allerede i 1946 startet det som antagelig var den aller første kontrollerte studien av kostholdsendring hos infarktpasienter (8). Studien var naturligvis ikke randomisert, men Lester Morrison fra California valgte ut 100 menn med nylig gjennomgått hjerteinfarkt og ga råd om fettfattig kosthold til annenhver pasient, mens resten ble oppfordret til å spise som før. Etter 3 års oppfølging var det 3 som var døde av nytt infarkt i diett-gruppen mot 7 i kontrollgruppen. Begrepet statistisk signifikans var ikke allment utbredt på den tiden, og han høstet faktisk mye anerkjennelse for studien. Han fortsatte oppfølging av pasientene i 8 år. Overbevisende var den imidlertid ikke.

Paul Leren fra Oslo var kanskje den som oppnådde best resultater i en kostholdstudie. I perioden 1956-58 randomiserte han 412 menn med gjennomgått hjerteinfarkt til en kolesterolsenkende diett eller til vanlig norsk kost og fulgte dem i opptil 11 år. Med dietten oppnådde han en reduksjon i totalkolesterol på 14 %. Det dreide seg imidlertid om menn med gjennomsnittlig kolesterol-nivå på ca. 300 mg/dl (7,8 mmol/L). Han fant signifikant reduksjon av reinfarkt etter 5 år og av dødelig reinfarkt etter 11 år, men studien var for liten til å finne bedret totaloverlevelse, og studien ble debattert i mange år både hjemme og i utlandet.

I 1977 dukket en redaksjonell artikkel opp i *The New England Journal of Medicine*, skrevet av Georg Mann. Han var kjent som en sterk melk-entusiast og trodde til og med at melk kunne forebygge koronarsykdom. Tittelen var: «Diet-Heart: End of an era» og her ble hele kostholds-teorien bak koronarsykdommen sabelt ned. Reaksjonen var ganske intens. I følge Paul Leren kom det over 1500 sinte brev til redaksjonen, men bare 7 ble publisert, deriblant Lerens.

Det fulgte mange flere kostholdstudier, bl.a. Ingvar Hjermmanns Oslo-studie publisert i 1981 som viste at et fettfattig kosthold kunne redusere kolesterol med 13 % og sammen med røykekutt kunne redusere sykkelighet av koronarsykdom (11). I likhet med den mye større amerikanske *MRFIT*-studien ble han kritisert for at det ikke bare var kolesterol-nivået som kunne forklare resultatet, også røykekutt måtte stå for en del av helsegevinsten. *MRFIT* - studien kunne dessuten ikke vise noen helsegevinst, fordi kontrollgruppen også endret adferd i betydelig grad (12). Den foreløpig siste av de store kostholdsstudier var *Womens Health Initiative* fra USA. De fleste kjenner til at denne studien med nesten 50 000 deltagere var helt mislykket fordi forskjellen i kosthold mellom intervensjon og kontrollgruppe var minimal.

Medikamentstudiene startet opp med klofibrat som ble tilgjengelig i 1963. Det ble gjennomført flere mindre studier som var inkonklusive, men særlig to studier tiltrakk seg oppmerksomhet. Den første var *Coronary Drug Project* fra USA som startet i 1966 som en studie i sekundærprevensjon med 5 behandlingsarmer og en kontrollgruppe. Tre av behandlingsarmene med hormoner ble stoppet tidlig pga. toksisitet, mens armene med klofibrat og med niacin fikk fortsette i 5 år. Studien ble ansett som svær med over 8000 deltagere, men etter dagens standard var den egentlig ganske liten med bare ca. 500 deltagere i hver arm med aktiv behandling (13). Selv om metoder for styrkeberegning av studier var utviklet, ble disse ikke utnyttet tilstrekkelig og effekt-størrelsen ble helt klart overvurdert i planleggingen av studien som altså ikke kunne vise signifikant effekt av klofibrat. I Europa pågikk gjennomføringen av den såkalte *WHO*-studien med klofibrat. Denne randomiserte 10 000 friske menn med høy kolesterol-verdi til placebo eller klofibrat og fulgte deltagerne i opptil 13 år (14). Etter de første 5 års oppfølging ble det observert en 25 % risikoreduksjon for ikke-fatalt hjerteinfarkt, men ingen effekt på fatale infarkter. Derimot ble det funnet en signifikant økning i totalmortalitet. Dette resultatet forvandlet Sir Michael Oliver (som ledet studien) til den mest prominente motstander av kolesterol-senkning for de neste 17 årene.

Han forvandlet *British Medical Journal* til en bastion i kampen mot kolesterol-senkning.

I 1984 kom så *LRC*-studien med kolestyramin. Dette var ingen spesielt stor studie, men den hadde over 9 års oppfølging og oppnådde en reduksjon i LDL-kolesterol på 20 % i forhold til placebo-gruppen. Dette resulterte i en signifikant 19 % reduksjon i det primære endepunktet fatal og ikke-fatal koronarsykdom, men ikke effekt på totalmortalitet. Michael Oliver kalte hele prosjektet for propaganda og prøvde å plukke resultatene fra hverandre. Lipidologene likte studien, men de var på den tiden en betydningsløs lobby. I 1987 kom så *Helsinki Heart study* med gemfibrozil. Over 4000 friske menn var fulgt i 6 år. En økning i HDL-kolesterol på 10 % og reduksjon i LDL-kolesterol på 10 % hadde resultert i signifikant 34 % relativ reduksjon i risiko for et hjerteinfarkt. Problemet var bare at det var flere døde i gemfibrozil-gruppen og flere tilfelle av kreft. I dag vil de fleste skjønne at tallene var for små til å bety noe særlig, men kolesterol-skeptikerne brukte tallene for alt de var verdt.

Alt nonsens som ble publisert av kritikk mot kolesterolsenkning fikk nestoren i lipidforskning, Daniel Steinberg til å skrive en lederartikkel i *Circulation*: «The cholesterol controversy is over. Why did it take so long? In retrospect, it now seems hard to believe that there was a time when sceptics far outnumbered the believers in the lipid hypothesis. Such is the history of science and medicine» (17).

Men kontroversen var langt fra over, den var snarere økende. Dette var delvis begrunnet i en meta-analyse som amerikaneren Mathew Muldoon fikk publisert i *British Medical Journal* i 1990. Den hevdet at dødelighet av kreft var høyere i behandlingsgruppene og at dødelighet av vold, selvmord, ulykker og traumer var nesten doblet. Omsatt til befolkningstall ville det resultere i 50 ekstra dødsfall per 100 000 behandlede per år. Dette ble etterfulgt av flere kommentarer og redaksjonelle artikler av Michael Oliver og flere andre. Ledende amerikanske akademikere krevde at all kolesterol-screening nå måtte opphøre.

Mens alt dette foregikk hadde japaneren Akiro Endo allerede i 1971 startet jakten på et molekyl som hemmet enzymet

HMG-CoA reduktase. Etter 2 års leting blant 6000 muggsopp-kulturer fant han til slutt compactin, og i 1978 fant han monocolin samtidig som Al Albers hos MSD fant mevinnolin. Begge viste seg å være samme molekyl som senere ble kalt lovastatin. I august 1987 var lovastatin klar for markedsføring. Tidligere samme år hadde jeg feiret resultatene av *CONSENSUS*-studien med enalapril ved alvorlig hjertesvikt sammen med alle utprøverne i et lukket møte organisert av MSD. Før middagen hadde jeg en kort samtale med skandinavisk MSD-direktør, Per Wold Olsen. Jeg spurte ham om MSD hadde nye medisiner i *pipeline*, for nordiske land var jo et utmerket sted å arrangere kliniske utprøvinger. Han nevnte statiner som snart ville komme, og jeg foreslo raskt en studie med totalmortalitet som primært endepunkt, ellers ville bare kolesterol-bråket fortsette. Han ba meg skrive forslag til en protokoll, hvilket jeg gjorde i løpet av 2 uker, og august samme år fikk vi tilslaget etter at Wold Olsen hadde drevet intens lobbyvirksomhet i hovedkvarteret. Deretter gikk det slag i slag. En styringskomite ble dannet med John Kjekshus som formann og representanter fra alle nordiske land som medlemmer. I alt 91 sentra ble rekruttert og frem til august 1989 ble 4444 koronarpatienter randomisert til simvastatin eller placebo. Mens propagandakrigen mot kolesterolsenkning fortsatte ble studien gjennomført på best mulig måte, og november 1994 kunne vi presentere resultatene på *American Heart Association*-kongressen i Dallas, med samtidig publisering i *Lancet*: Ingen økning i ikke-koronar dødelighet eller sykkelighet, totalmortalitet redusert med 30 % ( $p=0,003$ ). Med ett slag var hele kolesterol-debatten lagt død (den fortsatte kun blant spredte sekteriske personer).

Resten er godt kjent: Over 26 randomiserte kliniske statinstudier med til sammen over 170 000 pasienter og entydig og totalt overbevisende effekt av kolesterolsenkende behandling.

Disse resultatene er oppnådd kun takket være et hardt og dyktig utført arbeid av tusenvis av kliniske utprøvere, studiekoordinatorer, og andre dyktige medarbeidere som har bidratt til å forfine metoder for kliniske legemiddelutprøvinger til å ha en

standard som bør være modell for all klinisk forskning.

Ytterligere referanser kan fås etter henvendelse til forfatteren.

## Referanser:

1. Dock W. Atherosclerosis. Why do we pretend the pathogenesis is mysterious? *Circulation* 1974;50:647-649
2. Leary T. Atherosclerosis, the important form of arteriosclerosis, a metabolic disease. *JAMA* 1935;105:475-481
3. Leary T. Experimental atherosclerosis in the rabbit compared with human (coronary) atherosclerosis. *Arch Path* 1934;17:455
4. Keys A, et al. The relation in man between cholesterol levels in the diet and in the blood. *Science* 1950;112:79-81
5. Block K. Some aspects of the intermediary metabolism of cholesterol. *Am Heart J* 1948;36:471
6. Strøm A & Jensen RA. Mortality from circulatory disease in Norway 1940-1945. *Lancet* 1951;257:126-129
7. A MRC Investigation. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948;4582:769-782
8. Morrison LM. Reduction of mortality rate in coronary atherosclerosis by a low cholesterol- low fat diet. *Am heart J* 1951;42:538-545
9. Leren P. The Oslo Diet-Heart study. Eleven-year report. *Circulation* 1970;17:935-942.
10. Mann GV. Diet-Heart: End of an era. *N Engl J Med* 1977;297:644-650.
11. Hjermann I, et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease: Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. *Lancet* 1981;2:1303-10.
12. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248:1465-1477.
13. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-381.
14. Committee of Principal Investigator. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. *Lancet* 1984;2:600-604.
15. LRC Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. *JAMA* 1984;251:351-373
16. Frick MH, et al. Helsinki Heart Study: Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *New Engl J Med* 1987;317:1237-45

17. Steinberg D. The cholesterol controversy is over. Why did it take so long? *Circulation* 1989;80:1070-78
18. MF Muldoon, SB Manuck, KA Matthews. Lowering cholesterol concentration and mortality: A quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990;301:309-314
19. 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;344:1383-1389.
20. Cholesterol Treatment Trialist's Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.