

Stärkt roll för statiner vid primär prevention av hjärt-kärlsjukdom



PETER M NILSSON, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper; internmedicinska kliniken, Akutcentrum, Skånes universitetssjukhus, Malmö Peter.Nilsson@med.lu.se

Förebyggande behandling med statiner är effektiv. Det har dock under senare år bedrivits en intensiv och stundtals mycket kritisk debatt om synen på LDL-kolesterol som kausal kardiovaskulär riskfaktor och om nyttan av statinbehandling. Kritiker har påvisat diskrepanser i vissa epidemiologiska observationsstudier avseende samband mellan kolesterol och kardiovaskulär risk, t ex att det hos äldre personer kan förekomma omvända risksamband, sannolikt influerade av selektiv överlevnad.

Statiner har även anklagats för höga kostnader och olika biverkningar samt att de ger risk för medikalisering av stora befolkningsgrupper.

Detta har nu ändrat sig i ljuset av nya studier, vilket har stor principiell betydelse för synen på kardiovaskulär prevention och ett rationellt utnyttjande av statiner.

Biologi bakom LDL-kolesterol och risk

Den grundläggande frågan är om det råder ett äkta biologiskt samband mellan omsättning av LDL-kolesterol och risk för kardiovaskulär sjukdom, framför allt koronarsjukdom, eller inte. Behandlingar, målvärden och riktlinjer kan alla ändra sig över tid, medan de biologiska sambanden har en annan tyngd.

Det råder numera ingen tvekan om att LDL-kolesterol verkligen är en sådan riskfaktor. Detta på basis av nya genetiska analyser där man kunnat visa att genetiska markörer som reglerar LDL-kolesterolnivåerna även har ett oberoende samband med kardiovaskulär risk [1]. Dessutom har man med hjälp av mendelsk randomiseringsanalys kunnat belägga att individer med genetiskt betingade låga nivåer av LDL-kolesterol uppvisar en livslångt lägre risk för kardiovaskulär sjukdom [2].

Slutsatsen blir därför att eftersom

LDL-kolesterol är en väl belagd kardiovaskulär riskfaktor, kan denna bli föremål för intervention om indikation föreligger.

Statiners nytta och risk har värderats

Statiner är en klass av läkemedel som funnits i över 20 år i klinisk praxis, och en omfattande erfarenhet har skapats. Det har rätt samstämmighet om värdet av statinbehandling sekundärpreventivt, medan primärprevention varit mera kontroversiell.

Nu har dock en ny Cochrane-analys gett en samlad bedömning som kan kasta nytt ljus över denna fråga [3]. Baserat

på en analys av 18 randomiserade studier och 56 934 patienter (varav 9 500 från rena diabetesstudier) kom man fram till att statinbehandling reducerade totalmortalitet (relativ risk 0,86; 95 procents konfidensintervall [KI] 0,79–0,94), letala och icke-letala kardiovaskulära händelser (relativ risk 0,75; 95 procents KI 0,70–0,81), koronara händelser (relativ risk 0,73; 95 procents KI 0,67–0,80) och stroke (relativ risk 0,78; 95 procents KI 0,68–0,89). Dessutom sjönk behovet av revaskularisering (relativ risk 0,62; 95 procents KI 0,54–0,72).

Man angav att behandlingen var säker utan tecken till allvarliga biverkningar och dessutom sannolikt kostnadseffektiv samt med möjlig positiv effekt på livskvalitet.

Detta ligger väl i linje med en motsvarande analys från Cholesterol Treatment Trialists-nätverket från 2012 där man fann dels liknande preventiva effekter, dels att dessa effekter var synliga över en bred skala från lägre till högre kardiovaskulär risk hos individen [4].

Den samlade slutsatsen av dessa två viktiga sammanställningar blir att prevention med statiner (som numera är billiga på basis av generika) är effektiv, väsentligen säker från allvarliga biverkningar och skulle kunna användas av breda grupper oavsett riskstatus.

Detta betyder dock inte att man kan dra slutsatsen att en majoritet av den vuxna befolkningen utan vidare bör använda statiner, eftersom även andra faktorer måste vägas in i bedömningen



Foto: Geoff Kidd/Science Photo Library/IBL

Statiners roll för sekundärprevention vid kardiovaskulär sjukdom är etablerad sedan länge. Statinernas värde för primärprevention har dock varit en kontroversiell fråga. Nya studier har kastat nytt ljus över den frågan.

– inte minst den börda på hälso- och sjukvården som detta skulle skapa i form av läkarbesök, receptförnyelser och kontroller.

Den teoretiska bakgrunden måste till slut landa i den kliniska verkligheten, och det är där som Läkemedelsverkets kommande uppdatering av sina riktlinjer inom området (vilka förväntas under 2014) [5] har en viktig roll att spela.

Måldos eller målvärde diskuteras

Man har diskuterat om det är mest ändamålsenligt att endast förskriva evidensbaserade doser av statiner, t ex 40 mg simvastatin till alla, eller om man bör anpassa medel och dosering till målnivåer som framhålls i aktuella internationella riktlinjer [6].

Rimligen kan en sådan evidensbaserad dos användas för det stora flertalet

SAMMANFATTAT

LDL-kolesterol är en väl belagd kausal riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom, vilken kan minskas med statinbehandling.

En ny metaanalys från Cochrane anger att det finns gynnsamma effekter av primärpreventiv statinbehandling, eftersom även total mortalitet kan reduceras.

Effekten av statiner kan ses över hela skalan av kardiovaskulär risk, men indikation bör fortsatt styras av förhöjd total risk.

Svenska registerdata anger dels att statiner kan vara underutnyttjade, dels att nästan hälften avslutar primärpreventiv statinbehandling efter 3 år.

KLINIK & VETENSKAP KOMMENTAR

av personer med måttlig-hög risk (målvärde LDL-kolesterol <2,5 mmol/l), medan en mera noggrant utformad titrering av dos bör göras för patienter med mycket hög risk (målvärde <1,8 mmol/l).

Detta är ett praktiskt förhållnings-sätt, som kan upplösa den gamla mot-sättningen mellan de två synsätten.

Hälsoekonomiska analyser är önskvärda.

Allvarliga biverkningar – eller inte

Har då inte statiner många biverkningar? Självklart finns det en lång rad symptom, framför allt muskelvärk, som satts i samband med statinbehandling, även om mer allvarliga former som rabdomyolys är sällsynta. Problemet är att avgöra om kausalitet föreligger eller inte, eftersom symtombruset är så pass omfattande i befolkningen och därmed även hos statinanvändare [7].

Den traditionella metoden är att sätta ut ett misstänkt läkemedel under 1–2 veckor för att sedan återinsätta detsamma och bedöma om sambandet existerar eller inte. I framtiden kan även nya genetiska metoder användas för att identifiera riskindivider, åtminstone för de mer allvarliga biverkningarna.

Man bör ha i åtanke att alla stora läkemedelsgrupper med bred användning förr eller senare utsätts för kritik och beskyllningar om biverkningar. För statinerna har det under senare tid lyfts fram att de kan leda till hyperglykemi och utlösa, eller snarare tidigarelägga, nyinsjuknande i typ 2-diabetes. En sådan tendens är belagd i metaanalyser [8] och verkar vara dosberoende, men den har inte setts i en observationsstudie av statinbehandlade hypertensionpatienter [9], en vanlig patientkategori.

Mekanismen bakom denna tendens är inte helt känd, men mycket talar för att betacellernas insulinproduktion och -frisättning kan störas av en sänkning av kolesterolnivåerna, antagligen på basis av en genetisk känslighet.

Trots detta är den samlade bedömningen att statinernas gynnsamma preventiva effekter vida överstiger dessa negativa glukosmetabola effekter.

Låg följsamhet till primärprevention

Hur används statiner i Sverige? Baserat på analyser av det nationella läkemedelsregistret sedan 2005 har en grupp läkemedelsepidemiologer från Karolinska institutet utarbetat en rapport, som utgivits av Studieförbundet Näringsliv och samhälle (SNS) [10]. Här framgår det att cirka 10 procent av den svenska befolkningen använder statiner. Statinanvändning, uträknad på ba-

sis av receptuttag under 2006–2007, varierar mellan landstingen; Norrbotten har högst andel användare.

I SNS-rapporten konstateras också att en stor andel av befolkningen som redan har hjärt-kärlsjukdom och som enligt riktlinjerna bör behandlas med statiner inte använder statiner (30–60 procent). Följsamheten till primärpreventiv behandling med statiner är låg: 40 procent tog inte läkemedlet regelbundet under det första året, och drygt 45 procent hade avslutat behandlingen efter 3 år. Kvinnor använde statiner i mindre omfattning än män.

Individer med god följsamhet till primärpreventiv statinbehandling har lägre risk för att insjukna i hjärtinfarkt. Det potentiella värdet av statinbehandling utnyttjas dock inte fullt ut, och en större användning av statiner hos individer med hög risk för hjärt-kärlsjukdom bedöms kunna vara till avsevärd nytta för både individ och samhälle.

Registerstudier är ett viktigt verktyg för att undersöka användning och behandlingseffekter av läkemedel i befolkningen. Man kan dock invända att det saknas uppgifter om tolerans och biverkningsprofil.

Utmaning för vården

Sammanfattningsvis har nu ökad klarhet kunnat nås kring statinernas värde vid primärprevention av hjärt-kärlsjukdom. Den stora utmaningen består i att kunna översätta dessa fakta till den kliniska verkligheten och finna en balans och ett förhållningssätt när sådan behandling, på rätt indikation, kan erbjudas individer som själva önskar testa behandlingen.

Man har även diskuterat möjligheten att statiner ska kunna lyftas ut ur receptförmånen och säljas fritt, nu när de är billiga och rimligt effektiva för de flesta, liksom om de ska kunna ingå i »poly-pill«-strategin för alla individer över 50–60 år [11]. Denna strategi är av potentiellt mycket stor betydelse globalt sett och kanske den enda vägen, vid sidan om samhälls- och livsstilsinsatser, att komma till rätta med den globala kardiovaskulära sjukdomsörden [12].

Dimmorna har nu skingrats i den långa debatten om kolesterol, statiner och prevention. Det är tid att handla. Nya svenska riktlinjer på området är av största betydelse. Läkare inom framför allt allmänmedicinen måste få ge sin syn på hur detta ska hanteras på ett etiskt, kliniskt och kostnadseffektivt sätt för att vården inte ska digna under nya patientgrupper. Lösningen kanske heter: »Släpp statinerna fria!«

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter M Nilsson har deltagit i utbildningsaktiviteter i regi av läkemedelsföretag verksamma inom kardiovaskulär medicin samt i kliniska prövningar. Peter M Nilsson har även deltagit med expertsynpunkter i referensgrupper för Pfizer och MSD (lipidsänkare) samt AstraZeneca/BristolMyers Squibb, Boehringer-Ingelheim, MSD och Novartis (antidiabetesläkemedel). Dessutom har han anlitats av Läkemedelsverket, SBU samt TLV för expertuppdrag.*

REFERENSER

- Kathiresan S, Melander O, Anefski D, et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008;358:1240-9.
- Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2631-9.
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004816.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.
- Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Information från Läkemedelsverket. 17(3);2006.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
- Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, et al. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA Intern Med.* 2013;173:1-10.
- Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2013;111:1123-30.
- Izzo R, de Simone G, Trimarco V, et al. Primary prevention with statins and incident diabetes in hypertensive patients at high cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(11):1101-6.
- Anveden Berglind I, Kieler H, Linder M, et al. Värdet av statiner – användningsmönster och följsamhet vid behandling. Rapport från SNS forskningsprogram Värdet av nya läkemedel. Stockholm: SNS; 2013.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.* 2003;326(7404):1419. Erratum in: *BMJ.* 2006;60(9):823. *BMJ.* 2003;327:586.
- Nguyen C, Cheng-Lai A. The polypill: a potential global solution to cardiovascular disease. *Cardiol Rev.* 2013;21:49-54.