

Milstolpsstudier ger klara besked – åtminstone vad gäller männen

Statinbehandling har gynnsamma kliniska effekter på kranskärslsjukdomar vid såväl primär som sekundär prevention hos män, och som sekundär prevention hos kvinnor. Det visar fyra stora studier, de så kallade milstolpsstudierna. Men eftersom andelen kvinnor i studierna varit liten och det fortfarande finns många frågetecken kring effekten på kvinnor efterlys, i denna översikt, kvinnliga milstolpsstudier. I studierna framgår också att triglycerider, särskilt hos kvinnor, är en viktig riskfaktor för hjärtinfarkt.

Under de senaste åren har fyra stora dubbelblinda, placebokontrollerade studier med kolesterolsänkande statiner rapporterats, 4S, WOSCOPS, CARE och LIPID, [1-5]. Det rör sig om behandling av cirka 5 000 patienter under en femårsperiod i respektive studie.

Gynnsamma effekter på mortalitet/åderförkalkningssjukdomar uppvisas genomgående. Milstolpsstudier (»landmark studies») är den internationellt vedertagna beteckningen på dessa läkemedelsprövningar, som övertygande visat att behandling med statiner minskar morbiditet/mortalitet i åderförkalkningssjukdomar.

Emellertid kvarstår många fråge-

tecken. Ett av de viktigaste är effekten på kvinnor. Just denna fråga har nyligen diskuterats i Läkartidningen. I ett korrespondensinlägg [6] påpekades att någon effekt på mortalitet hos kvinnor ej förelåg i 4S-studien [1], den först publicerade milstolpsstudien. Gunilla Eneroth genmälde helt korrekt att andelen kvinnor i 4S endast var 19 procent [7], ett i sammanhanget för lågt antal för att tillåta statistisk analys. Vidare framhölls att en signifikant reduktion påvisats för kvinnor i den sammanslagna kategorin »major coronary events». Korrespondensen föranleder denna översikt av milstolpsstudierna med fokus på kvinnor, hjärtinfarkt och blodfetter.

Med kolesterol och triglycerider avses fortsättningsvis S-kolesterol respektive S-triglycerider.

Ingångsdata i milstolpsstudierna

Kliniska karaktäristika för patienterna ingående i de fyra milstolpsstudierna redovisas i Tabell I. I varje studie deltog 60–95 kliniska centrum. WOSCOPS avviker från de övriga genom att dels vara primärpreventiv, dels bara innehålla män. De övriga tre sekundärpreventiva studierna hade antingen infarkt eller angina som diagnos för deltagande.

Medelvärden för kolesterol varierade mellan 5,4 och 7,0 mmol/l och för triglycerider mellan 1,5 och 1,9 mmol/l i de fyra studierna. HDL-kolesterol var genomgående förväntat lågt, omkring 1

Författare

LARS A CARLSON
professor emeritus, Konung Gustaf V:s forskningsinstitut, Karolinska institutet, Stockholm.

mmol/l mot normalt 1,6 respektive 1,4 i medelvärde för kvinnor och män.

Andelen kvinnor i 4S, CARE och LIPID var i genomsnitt 17 procent.

Blodfettseffekter

Tabell II visar effekten på blodfetterna vid slutet av behandlingen. Den förutsedda sänkningen av totalkolesterol låg genomgående på ca 20 procent, medan LDL-kolesterol (det onda kolesterolet) sjönk runt 30 procent. Reduktion av triglycerider var måttlig, drygt 10 procent, och ökningen av HDL-kolesterol (det goda kolesterolet) ganska minimal. Alla effekter var signifikanta. I placebogrupporna förelåg inga säkra förändringar för blodfetterna.

Resultat för blodfettseffekter hos kvinnor gavs ej.

Effekt på åderförkalkning hos kvinnor och män

De fyra arbetena hade olika primär slutmätpunkt, varierande från total mortalitet till olika manifestationer av åderförkalkningssjukdomar. I alla fyra milstolpsstudier var det en minskning på 20–30 procent av inträffad primär

Tabell I. Basala karaktäristika i statingrupporna i de fyra milstolpsstudierna (lika i placebo- och statingrupporna).

Studie	Antal	Kvinnor, procent	Åldersgränser för inklusion (medelvärde), år	Diagnos för inklusion, procent	Diagnos för inklusion, Myokardinfarkt Angina	Kolesterol, gräns för inklusion (medelvärde), mmol/l	Triglycerider, gräns för inklusion (medelvärde), mmol/l	HDL-kolesterol (medelvärde), mmol/l
4S [1]	4 444	18	35–70 (59)	79	21	5,5–8 (6,8)	<2,5 (1,5)	1,19
WOSCOPS [2]	6 595	0	45–64 (55)	0	0	6,5–8 (7,0)	<3,0 (1,9)	1,14
CARE [3]	4 159	14	21–75 (59)	100	0	<6,2 (5,4)	<4,0 (1,8)	1,0
LIPID [4, 5]	9 014	17	31–75 (62)	64	36	4,0–7 (5,7)	<5,0 (1,6)	0,9

4S = Scandinavian simvastatin survival trial. WOSCOPS = West of Scotland coronary prevention study. CARE = Cholesterol and recurrent events. LIPID = Long-term intervention with pravastatin in Ischemic Disease.

Tabell II. Behandlingseffekt på blodfettsvärden och kardiovaskulära sjukdomar i milstolpsstudierna. Förändringar i statingrupperna jämfört med placebo-grupperna, angivet i procent. För blodfettsvärden i 4S och WOSCOPS beräknat från utgångsvärdet. Alla blodfettsförändringar signifikanta.

Studie	Total	Kolesterol		Triglycerider		Kranskärslsjukdomar		Stroke
		LDL	HDL	Före behandling mmol/l		Män	Kvinnor	
4S (Sekundär prevention (x3))	-25	-35	+8	1,2	-10	-30 (P<0,001)	-42 (P<0,01)	-29 (P<0,05)
WOSCOPS (Primär prevention)	-20	-26	+5	1,9	-12	-30 (P<0,001)	-	-10 (NS)
CARE (Sekundär prevention (x3))	-20	-28	+5	1,8	-14	-18 (P<0,001)	-42 (P<0,001)	-31 (P<0,05)
LIPID (Sekundär prevention (x3))	-18	-25	+5	1,6	-11	-26 (P<0,001)	-11 (NS)	-20 (P<0,05)

slutmätning. Total dödlighet minskade med 29 (P<0,001), 21 (P<0,05), 8 (NS) och 21 (P<0,001) procent i respektive 4S, WOSCOPS, CARE och LIPID.

CARE var således den enda studie som ej visade nedgång i totalmortalitet. CARE skilde sig dock i flera avseenden från de övriga studierna, vilket kan ha bidragit till detta. Således hade 83 procent i båda grupperna behandling med salicylat, mot till exempel 37 procent i 4S. Frekvens av tidigare bypass-kirurgi eller PTCA (perkutan transluminal koronarangioplastik) var högst i CARE, drygt 50 procent, som ju dessutom uppvisade de lägsta initiala kolesterolvärdena.

Trots den lilla andelen – 20 procent – uppvisade de behandlade kvinnorna en minst lika kraftig reduktion av »major coronary events» som männen. Könskillnaden (Tabell II) bör tas med en nypa salt tills den verifieras i studier där kvinnorna är målgrupp. Man saknar för kvinnor redovisning av såväl utgångsvärden som behandlingseffekt, särskilt vad gäller triglycerider [1].

Det fanns också en tendens till nedgång i antalet stroke (Tabell II). Strokeinsjuknandet har ej detaljredovisats vare sig diagnosmässigt eller avseende eventuell relation till akut hjärtinfarkt. Ytterligare studier krävs innan man vet var vi står beträffande statiner och stroke.

De tre sekundärpreventiva studierna 4S, CARE och LIPID har visat en gynnsam effekt på kranskärslsjukdomarna av statinbehandling hos kvinnor.

Biverkningar

Över lag redovisas biverkningar i placebo och behandlingsgrupp detaljerat och noggrant. Med ett undantag var frekvensen av biverkningar – såväl enkla som allvarliga – lika i dessa grupper. I CARE-studien rapporterades sålunda tolv fall av bröstcancer i statingruppen mot ett i placebo-gruppen (P=0,002). I

LIPID var motsvarande siffror nio respektive nio. 4S har rapporterat att frekvensen av bröstcancer var 6/3 (placebo/simvastatin). Frekvensen av övriga cancerformer var lika i placebo- och statingrupperna.

Varför så få kvinnor?

Ett svar kan ges direkt på denna fråga. Väljer man ut ett material av postinfarktpatienter under 70–75 år, utan specialrekrytering av kvinnor, utgör dessa, som i milstolpsstudierna, endast 20 procent eller mindre av patienterna. Som exempel kan nämnas att vi analyserade 555 konsekutiva överlevande hjärtinfarktpatienter, under 70 år, tre månader efter utskrivningen från Södersjukhuset i Stockholm [8]. Frekvensen av kvinnor var 20 procent, alltså lika den i milstolpsstudierna.

Årlig dödlighet i Sverige i ischemisk hjärtsjukdom, alla åldrar, är relativt lika för könen, 10 500 för kvinnor och 13 500 för män 1995 [9]. Kvoten män/kvinnor blir 1,2. Motsvarande kvot i åldrarna 45–64 år är 4,3, det vill säga andelen kvinnor var även här 19 procent. Kvinnor har länge, trots den höga mortaliteten, varit uteslutna eller underrepresenterade i arbeten rörande betydelsen av blodfetter och andra riskfaktorer för hjärtinfarkt. Männen har varit de dominerande studieobjekten. Detta beror framför allt på ovanstående åldersskillnad mellan könen, kvinnorna ligger tio år efter männen vad gäller debut av hjärtinfarkt.

Kolesterol och triglycerider – riskfaktorer för hjärtinfarkt

Under många år beaktades från blodfettssynpunkt enbart kolesterol som riskfaktor för åderförkalkningssjukdomarna, särskilt hjärtinfarkt. I dag har vi ett mer detaljerat perspektiv i denna fråga. Som »nya» riskfaktorer har bland annat tillkommit triglycerider samt låga

värden på HDL-kolesterol. För kvinnor gäller att särskilt triglyceridnivån är en uttalad riskfaktor för kranskärslsjukdomar. Detta framkom tidigt i Stockholm prospective study [10]. I denna undersökte vi 1961 2 900 kvinnor och 3 600 män, ålder 25–50 år, subjektivt och objektivt friska, avseende bland annat fastevärden på blodfetter. Uppföljning efter 19 år av de 55 respektive 321 dödsfallen (kvinnor/män) i hjärtinfarkt visade följande riskfaktorpanorama efter analys (Cox »proportional-hazards regression model»): Signifikanta (P<0,01) riskfaktorer för död i hjärtinfarkt var hos kvinnor ålder, blodtryck, rökning och triglycerider. Kolesterol föll ej ut signifikant. Motsvarande för män var ålder, blodtryck, SR (fibrinogen?), rökning, triglycerider och kolesterol. Ordningensföljd enligt fallande risk.

Triglycerider är således en viktig riskfaktor, särskilt för kvinnor.

I en översiktsartikel omfattande ett stort antal studier har detta analyserats och bekräftats av Melissa Austin i USA [11], vars grupp även med metaanalys visat att triglycerider är en riskfaktor oberoende av bland annat HDL-kolesterolnivån [12].

Måttliga effekter på triglycerider

De statiner som använts i milstolpsstudierna har generellt måttliga effekter på triglyceridnivån. Reduktionen var cirka 10 procent i milstolpsstudierna.

En betydelsefull lärdom framkom dock beträffande triglyceridernas betydelse i den noggranna post hoc-analys som redovisades i CARE. Hos de 1 029 patienter som hade triglycerider över medianvärdet (1,63 mmol/l) hade pravastatin ingen signifikant effekt på koronarkärslsjukdomarna. Hos de 50 procent som befann sig under medianvärdet var däremot riskreduktionen för dessa sjukdomar 32 procent (p<0,001). ▶

ANNONS

Triglyceriderna synes vara viktiga för terapeval.

Triglyceridreduktion och kranskärslssjukdomar

Triglyceriderna är således ett viktigt, men hittills försummat, behandlingsmål vid primär/sekundär prevention av åderförkalkningssjukdomarna, särskilt hos kvinnor. Några studier har dock visat lovande effekter vid terapiinducerad reduktion av triglycerider. Således fann vi i Stockholm ischaemic heart disease study vid Södersjukhuset, som under fem år behandlades med den triglyceridsänkande terapikombinationen fibrat plus nikotinsyra, att infarktmortaliteten sjönk med 36 procent ($p < 0,01$) [8]. Särskilt betydelsefullt var att i den grupp där triglyceriderna reducerades med mer än 30 procent minskade infarktmortaliteten med över 60 procent ($p < 0,01$). I Helsinki heart study, primärprevention hos män, reducerade fibratet Lopid (gemfibrozil) kolesteroler och triglycerider med 11 respektive 35 procent [13]. Kranskärslssjukdomar minskade med 35 procent.

Resultatet av triglyceridreduktion hos kvinnor saknas.

Kvinnor, män och milstolpsstudierna

Sammanfattningsvis har milstolpsstudierna visat att statinbehandling har gynnsamma kliniska effekter på kranskärslssjukdomarna vid såväl primär som sekundär prevention hos män. Trots lågt antal kvinnor i studierna har dessa också klart visat att statinbehandling lönar sig som sekundär prevention hos kvinnor.

Då statineffekterna på blodfetterna ej detaljredovisades för kvinnorna vet man varken vad kolesteroler respektive den måttliga triglyceridsänkningen eller HDL-ökningen spelat för roll för den gynnsamma kliniska effekten hos kvinnor.

Hälso- och socioekonomiska aspekter på terapin i milstolpsstudierna har publicerats [14-16].

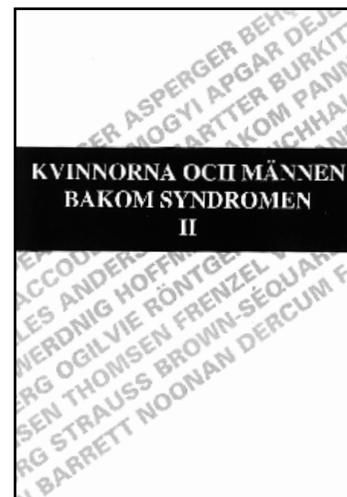
Milstolpsstudierna innebär ett klart genombrott. Behandling med kolesterolsänkande statiner minskar hjärtinfarkt. En epok karaktäriserad av ständigt ökande bevis för hypotesen att kolesteroler är en kausal riskfaktor för hjärtinfarkt är avslutad med dessa tunga terapibevis.

I åldrarna över 74 år var antalet dödsfall i ischemisk hjärtsjukdom år 1955 i Sverige 8 700 för kvinnor och 8 300 för män. Det ökande antalet äldre, särskilt kvinnor, gör att man kan räkna med en epidemi av dessa sjukdomar på 2000-talet. Primär prevention blir här ett måste. Riskfaktorer som rökning, hypertoni, typ 2-diabetes, hyperlipidemi – särskilt höga triglycerider – måste åtgärdas som primär prevention för att förebygga en förväntad epidemi av hjärtinfarkt hos

kvinnor. Sekundär prevention inför det nya milleniet kommer troligen att bland annat kräva triglyceridsänkande läkemedel av typ fibrater och andra triglyceridsänkande läkemedel, samt utvärderingar med kvinnliga milstolpsstudier.

Referenser

1. The Scandinavian simvastatin study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 334: 1383-9.
2. Shepherd J, Cobbe M, Ford I, for the West of Scotland coronary prevention study group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Move LA, for the Cholesterol and recurrent events trial investigators. 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 LIPID study group. Design features and baseline characteristics of the LIPID (long-term intervention with pravastatin in ischemic disease): A randomised trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76: 474-9.
5. The 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.
6. Lindberg M. Var vaksam med pseudoinformation om kostnadseffektivitet. *Läkartidningen* 1998; 95: 144.
7. Eneroth G. Kritisk granskning av data nödvändig. *Läkartidningen* 1998; 95: 144.
8. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm ischaemic heart disease secondary prevention study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Medica Scandinavica* 1988; 223: 405-18.
9. Statistisk årsbok för Sverige 1998. Örebro: Statistiska Centralbyrån, 1998.
10. Carlson LA, Böttiger LE. Risk factors for ischaemic heart disease in men and women. Results of the 19 year follow up of the Stockholm prospective study. *Acta Medica Scandinavica* 1985; 218: 207-11.
11. Austin M. Triglycerides and coronary heart disease. *Arteriosclerosis & Thrombosis* 1991; 11: 2-14.
12. Austin M. Triacylglycerol and coronary heart disease. *Proc Nutr Soc* 1997; 56: 667-70.
13. Manninen V, Elo O, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641-51.
14. Reckless JPD. Economic issues in coronary heart disease prevention. *Current Opinion Lipidology* 1996; 7: 356-62.
15. Jönsson B, Johanneson M, Olsson AG. Kolesterolsänkning är kostnadseffektiv. *Läkartidningen* 1997; 95: 4931-4.
16. de Faire U. Konsekvenser av kolesterolerduktion vid hjärt-kärlsjukdom. Vad får ett vunnet levnadsår kosta? *Läkartidningen* 1997; 95: 4607-8.



Ännu en syndrombok!

• Boken "Männen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkartidningen* under perioden 1990-1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkartidningen*, Box 5603, 114 86 Stockholm.

Telefax 08-20 76 19