

Överoptimistiskt referat av ny statinstudie

Nyligen redovisade Peter Nilsson och Leif Erhardt [1] resultaten från den senaste statinstudien, Heart Protection Study (HPS), där en forskargrupp i Oxford tillsammans med läkare på 69 brittiska sjukhus testat simvastatin hos mer än 20 000 högriskpatienter [2]. Trots att undersökningen ännu inte publicerats i en vetenskaplig tidskrift har den omtalats i pressen världen över som ett genombrott för den förebyggande hälsovården på hjärt-kärlområdet. Det finns dock skäl att inta en avvaktande inställning.

UFFE RAVNSKOV
docent, Lund
uffe.ravnskov@swipnet.se

■ På grund av det stora antalet deltagare i studien kan man nu med säkerhet konstatera att simvastatin minskar dödligheten även hos kvinnor, diabetiker och äldre. En jämförelse med den första simvastatinstudien 4S [3] visar emellertid att där kunde man förebygga 2–3 gånger fler infarkter och dödsfall trots att patienterna i de två studierna antas ha samma risk för hjärt-kärlsjukdom.

Vilken är förklaringen?

Ganska visst inkluderade HPS fler patientkategorier, men enligt de nya amerikanska rekommendationerna lär dessa befinna sig i samma riskzon som patienter med koronarsjukdom. Är förklaringen den att de inte gör det i alla fall eller finns det en annan? Att det skulle bero på slumpen är otänkbart med tanke på det stora antalet försöksindivider.

Vinster för samhälle och individ

Efter fem års behandling kan betydelsefulla kardiovaskulära händelser förebyggas hos 100 av 1 000 patienter som tidigare haft hjärtinfarkt, heter det i Oxford-artikeln, något färre hos andra typer av patienter.

Då antalet riskindivider i befolkningen enligt de nya amerikanska riktlinjerna är mycket stort blir det imponerande siffror. Det är klart att samhället, åtminstone på kort sikt, kan dra nytta av denna minskade morbiditet och mortalitet. Men hur ser det ut för den enskilde patienten?

Många händelser läker utan men

Begreppet »betydelsefulla kardiovaskulära händelser« omfattar icke-dödliga hjärtattacker och slaganfall. Den som har klinisk erfarenhet vet att många av dessa händelser läker utan men och att

de till och med kan uppträda utan att patienten märker någonting.

Mortaliteten

Låt oss därför titta på något mera handfast i stället, nämligen mortaliteten. Jag tror att vi alla önskar svar på följande fråga: Hur stor är chansen att jag överlever de nästa, säg fem åren utan behandling, och hur mycket kan jag förbättra min chans med simvastatin? Tabell I visar att skillnaden är obetydlig. Chansen efter fem år i HPS var utan behandling 85,4 procent och med simvastatinbehandling 87,1 procent. Är denna förbättring med 1,7 procent intressant? Kanske, om behandlingen är helt riskfri.

Tabell I. Riskreduktion i två simvastatinstudier.

	Absolut riskreduktion; procentenheter	
	HPS	4S
Total mortalitet	-1,7	-3,3
Hjärtmortalitet	-1,2	-3,5
Hjärtinfarkt	-3,1	-6,7

Det är den, menar Nilsson och Erhardt; inga allvarliga biverkningar har rapporterats. Och Oxford-gruppen skriver att det nu finns »unik och trovärdig evidens« för att simvastatin inte är karcinogent.

Riskerna

Inga statinstudier har emellertid pågått längre än fem–sex år, en helt otillräcklig tidsrymd för att avslöja karcinogenes. Rökning t ex framkallar inte lungcancer efter blott fem år.

Finns det inte den minsta oro med tanke på att statinerna och även fibraterna framkallar cancer på försöksdjur [4]? Eller med tanke på att det i en annan statinstudie förekom bröstcancer hos tolv

kvinnor i behandlingsgruppen, men bara hos en i kontrollgruppen [5]? Eller att dödligheten var snudd på signifikant högre i behandlingsgruppen i den första kliniska statinstudien EXCEL [6]? Kan det vara så illa att den lite högre, icke-signifikanta cancemortaliteten i behandlingsgruppen i HPS (352 mot 337) är den första varningssignalen?

Till detta kommer att ett lågt kolesterolvärde har associerats till depression, cancer och nedsatt funktion av immunförsvaret [7], och att generell, progressiv neuropati har förknippats med statinbehandling [8].

Gemfibrozil, ett diskutabelt terapival

Nilsson och Erhardt kan även tänka sig att använda gemfibrozil, ett av de äldre kolesterolsänkande preparaten, och som stöd för sin uppfattning hänvisar de till en färsk studie av Rubins och medarbetare [9]. Varför inte nämna de två tidigare gemfibrozilstudierna från Helsingfors?

I den största delen av Helsingforsstudien, den primärpreventiva, den som alltid citeras och som publicerades i en stor, internationell tidskrift [10], ökade dödligheten, dock ej signifikant. Anledningen till den flitiga citeringen av studien är att antalet icke-dödliga hjärtinfarkter minskade signifikant.

I den mindre delen av Helsingforsstudien, den sekundärpreventiva, den som aldrig citeras, och den som publicerades först sex år senare i en för de flesta okänd finsk tidskrift [11], ökade hjärt-dödligheten, den totala dödligheten, samt antalet icke-dödliga hjärtinfarkter.

Resultat från gemfibrozilstudierna

Tabell II visar några resultat från de tre gemfibrozilstudierna. Om man lägger ihop dem så finner man ingen signifikant skillnad mellan behandlings- och kontrollgrupp, vare sig i antalet hjärtdöda eller i det totala antalet döda.

Antalet icke-dödliga hjärtinfarkter var signifikant mindre sammantaget. Men gemfibrozil är ett preparat med många biverkningar, i synnerhet gastro-intestinala. Det avspeglas av ett betydligt större antal bukoperationer i samtliga gemfibrozilgrupper.

Hjärtinfarkt eller bukoperation?

Tabell II visar således att summan av bukoperationer och icke-dödliga infarkter var i stort sett identisk i behandlings- och kontrollgrupperna. Valet står alltså

Tabell II. Utfall i tre gemfibrozilstudier.

	Helsinki Heart [10] Primärpreventiv del G/P	Helsinki Heart [11] Sekundärpreventiv del G/P	Rubins et al [9] G/P	Totalt GP
Antal deltagare	2 051/2 030	311/317	1 264/1 267	3 626/3614
a. Döda; totalt	45/42	19/12	198/220	262/274
b. Döda i hjärtinfarkt	14/19	17/8	93/118	124/145
c. Icke-dödlig hjärtinfarkt	68/94* 1)	21/17	146/184*	235/295**
d. Bukoperationer	81/53*	18/1****	68/54	167/108***
c+d	149/147	39/18***	214/238	402/403

G: gemfibrozil; P: placebo.

1) Patienter som dog i hjärtinfarkt senare i studien ej medräknade

*: P<0,05; **: P<0,01; ***: P<0,001; ****: P<0,0001

mellan att få en icke-dödlig hjärtinfarkt, som i många fall ger ringa besvär eller till och med kan vara symtomlös, eller att bli bukopererad efter, får man anta, en kortare eller längre period med besvärliga symtom från gastrointestinalkanalen. Därtill kommer att risken för livsfarlig rabdomyolys ökar om man kombinerar statinbehandling med gemfibrozil. Som bekant drogs Bayers statinpreparat nyligen in sedan det rapporterats mer än 50 dödsfall i rabdomyolys, förhållandevis fler hos patienter som samtidigt behandlats med fibrat.

Intressanta observationer

Att notera är att behandlingen, vilket också sågs i de tidigare statinstudierna, gjorde samma nytta i HPS oavsett om patientens kolesterolvärde var högt eller lågt. Mest anmärkningsvärt är kanske att den största effekten fanns hos patienter över 75 år trots att ett högt kolesterolvärde hos äldre är associerat med en lägre mortalitet [12, 13].

Att statinbehandling minskar dödligheten hos äldre är i vilket fall som helst ett säkert tecken på att det inte är själva kolesterolsänkningen som gör nytta. Statinerna kanske hjälper, inte på grund av, men trots att de sänker kolesterolvärdet?

Kan förklaringen till det senare fenomenet vara den att ett högt kolesterolvärde har skyddseffekter? Den frågan ställde nyligen en grupp holländska forskare sedan de funnit att individerna i flera släkter med familjär hyperkolesterolemi hade en normal mortalitet vid början av 1900-talet, och ännu tidigare till och med en lägre mortalitet än normalbefolkningen [14].

Att statinbehandling minskar dödligheten hos äldre är i vilket fall som helst ett säkert tecken på att det inte är själva kolesterolsänkningen som gör nytta. Statinerna har andra och nyttigare egenskaper som ökar patienternas överlevnad, åtminstone på kort sikt. Statinerna kanske hjälper, inte på grund av, men trots att de sänker kolesterolvärdet?

Referenser

1. Nilsson P, Erhardt L. Stor engelsk studie: statin sänker kardiovaskulär mortalitet och morbiditet. Läkartidningen 2001;98:5846-50.
2. MRC/BHF. Heart Protection Study. <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~hps>
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
4. Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. JAMA 1996;275:55-60.
5. 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.
6. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. Arch Intern Med 1991;151:43-9.
7. Muldoon MF, Marsland A, Flory JD, Rabin BS, Whiteside TL, Manuck SB. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. Clin Immunol Immunopathol 1997;84:145-9.

8. Ragi E. Neuropathy from statins. BMJ 12 november 2001 [electronic letter]. <http://bmj.com/cgi/eletters/322/7293/1019#14471>
9. Rubins HB, Rubins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999;341:410-8.
10. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987;317:1237-45.
11. Frick MH, Heinonen OP, Huttunen JK, Koskinen P, Manttari M, Manninen V. Efficacy of gemfibrozil in dyslipidaemic subjects with suspected heart disease. An ancillary study in the Helsinki Heart Study frame population. Ann Med 1993;25:41-5.
12. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, de Leon CFM, Vaccarino V, Silverman DI, et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. JAMA 1994;272:1335-40.
13. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. Lancet 2001;358:351-5.
14. Sijbrands EJG, Westendorp RGJ, Defesche JC, de Meier PHEM, Smelt AHM, Kastelein JJP, et al. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolemia: family tree mortality study. BMJ 2001;322:1019-23.

Nästa sida: Peter Nilsson och Leif Erhardt replikerar.

Replik:

Statinbehandling uppvisar goda kliniska effekter samt är långtidssäker

Heart Protection Study (HPS) [1] har ett stort nyhetsvärde då den pekar på att behandling med simvastatin 40 mg dagligen har en gynnsam effekt på stora grupper av riskpatienter oberoende av utgångsvärdet för kolesterol. Behandlingseffekten var lika i alla behandlade grupper, oberoende av kön, ålder och annan samtidig behandling. Dessa resultat kan förändra vår syn på indikationen av statiner och bör därför uppmärksammas redan innan de publicerats.

PETER NILSSON
docent, universitetslektor, avdelningen för medicin
peter.nilsson@medforsk.mas.lu.se

LEIF ERHARDT
docent, universitetslektor, kardiologiska kliniken; båda vid Universitetssjukhuset MAS, Malmö

II I sitt inlägg kritiserar Uffe Ravnskov oss för att bli förstora upp de kliniska effekterna men tona ner långtidsrisker för cancer. Vi tror att resultaten talar för sig själva då vi redovisar både relativa och absoluta riskreduktioner av aktiv behandling.

Förklaring till skillnaderna

Påvisade skillnader i kliniska kardiovaskulära effekter mellan HPS och 4S går att förklara dels genom att bakgrundsbehandlingen (ACE-hämmare, beta-blockad, ASA) förändrats i omfattning under 1990-talet, dels genom att patientpopulationen var mera heterogen i HPS än i 4S då den inkluderade både redan sjuka och patienter med risk att utveckla kardiovaskulär sjukdom. Till detta kan komma mer svärmätta skillnader i kliniska rutiner mellan England (HPS) och de skandinaviska länderna (4S).

Ingen klinisk evidens

Eftersom ingen ökad cancerfrekvens kunde rapporteras vid aktiv behandling jämfört med placebo, varken i HPS eller vid långtidsuppföljning under 8 år av 4S-studien [2], så finns det ingen klinisk evidens idag som styrker misstankar om cancerogenicitet vid statinbehandling [3].

Att låga kolesterolvärden uppvisar samband med kroniska sjukdomar och diverse ökade risker i observationsstudier, bl a hos äldre, kan inte tillmätas något större bevisvärde för kausalsamband

eftersom problematiken med störfaktorer (confounding) är så pass svårbedömd i dessa studier.

Icke-fatala händelser kan vara allvarliga

Ravnskov skriver vidare att många icke-fatala händelser »läker utan men«. Vi håller inte med om detta eftersom insjuknande i en kardiovaskulär händelse ofta innebär stora påfrestningar för patienter som t ex utvecklar hjärtsvikt efter icke-fatal hjärtinfarkt, eller personlighetsförändringar och mer eller mindre subtila eller påtagliga neurologiska handikapp efter slaganfall/transischemiska attacker (TIA). Mycket mänskligt lidande kan sparas om icke-fatala händelser kan förebyggas med rimlig kostnadseffektivitet.

Fibraterna diskuterade tidigare

Eftersom vår medicinska kommentar var fokuserad på HPS och statiners effekter på kliniska händelser så lämnar vi i detta sammanhang diskussionen om fibraterna därhän. Den har redan diskuterats ingående i flera andra sammanhang, inte minst efter publiceringen av VA-HIT-studien [4].

Läkemedel med flera effekter

Slutligen kan vi vara eniga med Ravnskov om att statiner är multieffekt-läkemedel där bl a antiinflammatoriska effekter och påverkan på endotelfunktionen kan spela en mycket betydelsefull roll. Pågående analyser får kasta mer ljus över dessa frågor liksom om graden av kolesterolsänkning i sig är avgörande eller ej vid statinbehandling.

Workshop om lipidbehandling

Dessa och andra frågor kommer förhoppningsvis upp till debatt vid den workshop om lipidfrågor som Läkemedelsverket planerar senare under året för att revidera tidigare rekommendationer.

Referenser

1. Nilsson P, Erhardt L. Stor engelsk studie: Statin sänker kardiovaskulär mortalitet och morbiditet. *Läkartidningen* 2001;98:5846-50.
2. Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000;86:257-62.
3. LaRosa J, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
4. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.