

# Säg nej till extremerna i lipidsänkardebatten



Bild: Colourbox

Det finns när det gäller lipidbehandling ingen grund för vare sig behandlingsnihilism eller behandling till så låga LDL-nivåer som möjligt. Vår rekommendation av simvastatin (20)–40 mg/dag för högriskpatienter står fast.

**D**ebatten om lipidsänkande behandling (särskilt statinbehandling) har blossat upp igen. I en debattartikel i DN den 26 april ifrågasatte Uffe Ravnskov och medarbetare nyttan med statinbehandling och varnade för allvarliga biverkningar [1]. Anders G Olsson (AGO) har i Läkartidningen nu modifierat sin tidigare ståndpunkt att lipidsänkande behandling ska styras till ett målvärde för LDL-kolesterol under 2,0 mmol/l vid hög hjärt-kärlrisk [2]. Nu förespråkar AGO statinbehandling som sekundärprevention oavsett kolesterolnivå samt att LDL-kolesterol bör sänkas ytterligare – »LDL-kolesterol ska helt enkelt drivas ner så långt som möjligt« [3]. Expertrådet för hjärt-kärlsjukdomar inom Stockholms läns läkemedelskommitté håller fast vid åsikten att indikationen för statinbehandling är hög risk för hjärt-kärlsjukdom, samt att de marginella tilläggsvinster som högtintensiv statinbehandling medför – med ökad risk för biverkningar och kraftigt ökade kostnader – inte motiverar generella rekommendationer om högdosbehandling eller sänkta kolesterolmål [4].

Den behandlingsnihilism som framförs av Ravnskov et al speglar inte den evi-

dens som finns för statinbehandling hos högriskpatienter. Vi har länge hävdade att det är patientens risk, inte kolesterolvärdet, som ska behandlas, och vi anser fortfarande att primärpreventiv statinbehandling till lågriskpatienter är omotiverad.

Ravnskov et al tar ut svängarna alltför mycket när de hävdar att en stor del av de personer som i dag behandlas med statiner, särskilt kvinnor, får dessa i onödan. Dessutom överdriver de kraftigt riskerna för biverkningar. Sammanställningar av över 100 000 patienter visar att biverkningsfrekvensen med medelhöga statindoser är mycket låg [5, 6].

I en uppföljande ledarartikel den 27 april spädde DN på budskapet från Ravnskov et al och hävdade dessutom att läkemedelsindustrin marknadsför högdosbehandling med atorvastatin för att kunna sälja mer Viagra! Detta är gripet ur luften, eftersom impotens är en ovanlig biverkan med statiner. Tyvärr nätpublicerade DN endast två sakliga bemötanden och tillrättalåganden, från Stefan Agewall och 15 kollegor samt från Peter M Nilsson den 29 april. Det vinklade budskapet från Ravnskov et al att statiner skulle vara verkningslösa och farliga får inför den breda allmänheten stå oemotsagt! Detta får förmodligen till följd att många patienter med goda skäl att behandlas med statin (däribland många kvinnor!) oroas i onödan och/eller väljer att inte ta dem.

AGO har nu bytt ståndpunkt, från att ha eftersträvat LDL-kolesterol <2,0 mmol/l vid sekundärprevention [2] till att förespråka en än mer intensiv lipidsänkande behandling oavsett kolesterolvärde [3]. Kan det innebära att vi hamnar ur askan i elden? Vi håller med om att högriskpatienter (med t ex etablerad hjärt-kärlsjukdom eller diabetes) bör statinbehandlas oavsett LDL-nivå [4,

7]. Däremot kan vi inte rekommendera behandling till allt lägre LDL-nivåer, och framför allt inte en utbredd och allt intensivare behandling av patienter utan hög kardiovaskulär risk.

AGO diskuterar endast relativa riskreduktioner, och de är desamma oavsett kolesterolnivå. Av hans artikel [3] framgår att den absoluta riskreduktionen avseende »stora« kardiovaskulära händelser är 0,6 procent per år i studier med högdoserad vs normaldoserad statin, och 0,3–0,5 procent per år med statin vs placebo om LDL är <2,5 mmol/l [3].

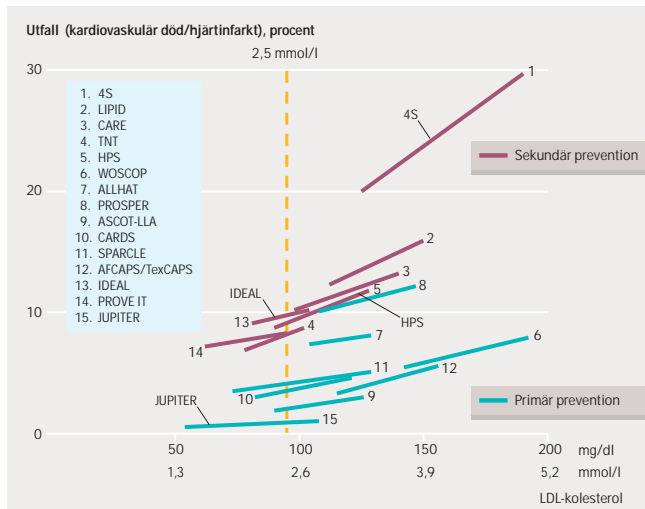
AGO lyfter åter fram IDEAL-studien, nu med en positiv hälsoekonomisk analys [3]. Sanningen om IDEAL-studien är att 4,8 års behandling med atorvastatin 80 mg/dag jämfört med simvastatin 24 mg/dag minskade kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt med 1,1 procent (P=0,07), men AGO tycker (liksom CTT-nätverket [5]) att »mjuka« händelser som revaskularisering och hospitaliseringar ska räknas in. I jämförelser mellan olika behandlingar bör man fokusera på »hårda« händelser som död och hjärtinfarkt, i synnerhet om behandlingarna inte är blindade för patient och doktor, vilket de inte var i IDEAL-studien [8]. En osäker absolut behandlingsvinst av 0,2 procent per år för »hårda« händelser ska ställas mot en mer än fördubblad risk för behandlingsavbrott på grund av biverkningar (se nedan) och en mycket högre behandlingskostnad [4].

Inspirerade av Hayward och medarbetare [9] gjorde vi 2009 en utvidgad illustration av sambanden mellan LDL-kolesterol och risk i de 15 stora statinstudierna, se Figur 1 (bearbetad från [7]).

I den ena extremen har vi 4S-studien med högriskpatienter som visade en 9-procentig absolut riskreduktion avseende kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt med simvastatin i medeldosen 27 mg jämfört med placebo under i medeltal 5,4 år (dvs 1,7 procent per år) [10].

I den andra extremen har vi den primärpreventiva JUPITER-studien inkluderande nästan 18 000 patienter med normala lipidnivåer men med förhöjt CRP [11]. Behandling med rosuvastatin 20 mg/dag jämfört med placebo

Stockholms Läns Läkemedelskommittés Expertråd för Hjärt-kärlsjukdomar  
PAUL HIEMDAHL, ordförande, Paul.Hjemdahl@ki.se ANETTE ALLHAMMAR allmänläkare, JOHAN EKLUND apotekare, TOMAS FORSLUND allmänläkare, JOHAN HULTING kardiolog/internmedicinare, THOMAS KAHAN kardiolog/internmedicinare, ARNE MARTINSSON kardiolog/internmedicinare, RICKARD MALMSTRÖM klinisk farmakolog, FRANZ RÜCKER internmedicinare, KARIN SCHENCK-GUSTAFSSON kardiolog, JONAS SCHWIELER kardiolog, MATTIAS TÖRNERUD kardiolog, BJÖRN WETTERMARK apotekare/läkemedels-epidemiolog



**Figur 1.** De 15 stora statinstudiernas utfall avseende »hårda« kardiovaskulära händelser som kan jämföras mellan alla studier (kardiovaskulär död eller icke-fatal hjärtinfarkt) i förhållande till medelvärden för LDL-kolesterol i de jämförda behandlingsgrupperna. Kontrollgrupperna har haft placebobehandling (flertalet studier) eller en mindre intensiv statinbehandling (TNT, IDEAL, PROVE IT). I HPS- och CARDS-studierna fick cirka 1/3 av patienterna i placebogruppen en statin under uppföljningen, varför behandlingseffekterna har underskattats. Röda linjer indikerar sekundärpreventiva studier och blå linjer primärpreventiva studier. Den i Sverige vanligen rekommenderade kolesterolnivån, <2,5 mmol/L, är indikerad i figuren. För referenser till alla studier och en tabellering av dessa, se [7].

sänkte LDL-kolesterol med 50 procent, och den relativa riskreduktionen för kardiovaskulära händelser var 44 procent. Den absoluta vinsten var emellertid endast cirka 0,25 procent per år för hjärtinfarkt eller kardiovaskulär död (0,40 procent per år inklusive icke-fatal stroke) [11].

De små absoluta vinsterna med statinbehandling vid primär prevention framgår även tydligt i Cochrane-analysen [6]. Figur 1 visar generellt större behandlingstvinst vid sekundär- än vid primärprevention, samt att vinsterna med högdoserad statin jämfört med normaldoserad är små [7]. Number needed to treat (NNT, uttryckt per år) för att förhindra ett fall av kardiovaskulär död eller hjärtinfarkt var 59 i 4S, cirka 400 i JUPITER och 500 i IDEAL.

Av intresse är att relationen mellan LDL och utfall i de stora studierna inte är linjär utan blir flackare ju lägre LDL-halterna i kontrollgruppen är (Figur 1). Detta förbises när regressionslinjen tvingas genom origo [5] och när faktiska skillnader i LDL-kolesterol om 0,3–0,6 mmol/l extrapoleras till behandlingstvinst med 1 mmol/l LDL-sänkning [3, 5]. Dessutom är de absoluta behandlingstvinsterna små om kontrollgruppens LDL i medeltal är under 2,5 mmol/l (Figur 1).

LDL-kolesterol är en väldokumenterad riskfaktor som ska vägas samman med övriga kardiovaskulära riskfaktorer. Andra lipidfraktioner har emellertid också betydelse, och statiner har även andra effekter än att sänka LDL-kolesterol [4]. Patienter som i studierna har lägre lipidnivåer har hela livet haft en lägre kolesterobelastning (och därmed lägre risk) och har även haft lättare att komma ner till »målnivåer«. Patienterna med de största LDL-sänkningarna har sannolikt

också haft bättre följsamhet till både statinbehandling och övriga preventiva åtgärder. LDL-kolesterol har enligt vår mening ännu inte dokumenterats som en tillförlitlig surrogatvariabel för styrning av behandling [4, 7].

Under senare år har flera studier med andra lipidsänkande läkemedel (såsom torcetrapib, fenofibrat, niacin och ezetimib) som tillägg till statiner genomförts, men ännu har ingen studie visat tilläggs effekter på »hårda« kardiovaskulära utfall [12–17]. Detta illustrerar att läkemedelsklassen har betydelse, inte bara effekter på lipidnivåerna. Innan dokumentation av tydlig patientnytta med något tilläggspreparat föreligger finns det sällan anledning att påbörja kombinationsbehandling.

Risken för rabdomyolys är cirka 1/10 000, men lindriga muskelsymtom är vanligare. Ett bekymmer är att fastställa orsakssambandet mellan symptom och behandling när man betänker att 1/3 av patienterna i den stora HPS-studien rapporterade muskelsymtom – med samma frekvens i simvastatin- och placebogrupperna [18]. Biverkningar ökar med statindosen, vilket illustreras av IDEAL-studien med 4,2 procents behandlingsavbrott på grund av biverkningar med simvastatin i medeldosen 24 mg jämfört med 9,6 procents avbrott med 80 mg atorvastatin [8].

Medelåldern i studierna har varit cirka 60 år. I dag är våra hjärtinfarktpatienter cirka 15 år äldre. Statinbiverkningar ökar med stigande ålder, men nyttan med statinbehandling i högre åldrar är stor eftersom den absoluta risken för hjärt-kärlkomplikationer ökar medan risken för allvarliga biverkningar fortfarande är liten hos de äldre [19]. Många patienter i studierna har dock testat statiner före inklusion,

varför biverkningarna sannolikt underskattats något.

Den behandlingsnihilism som förespråkats gentemot allmänheten i DN är olycklig eftersom den är osaklig och riskerar att minska patienternas följsamhet till ordinerad statinbehandling. Statinanvändningen har sannolikt varit viktig för den nedgång i hjärt-kärl dödlighet – även hos kvinnor och framför allt bland äldre – som observerats i Sverige under senare år [20]. Statinbehandling medför en stor nytta för både män och kvinnor med hög kardiovaskulär risk, och statinerna är ovanligt »säkra« läkemedel. Däremot bör man inte behandla lågriskpatienter med läkemedel i oträngt mål.

AGO förespråkar nu så låga LDL-nivåer som möjligt; även patienter med låga LDL-kolesterolvärden bör enligt honom statinbehandlas »maximalt« [3]. Vi håller med om att patienter med en hög hjärt-kärlrisk bör statinbehandlas oavsett LDL-värde. Däremot avråder vi – i likhet med andra [21, 22] – från behandling till allt lägre LDL-nivåer med högdoserade statiner och andra lipidsänkande läkemedel.

För patienter med avancerade lipidrubbingar är kunskapsläget sämre, och överväganden om högdos- eller kombinationsbehandling får då baseras på konsensus [23].

Vår rekommendation av simvastatin (20)–40 mg/dag som effektiv, säker och kostnadseffektiv prevention för högriskpatienter står således fast!

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

**Läs mer** Fullständig referenslista  
Lakartidningen.se