

replik:

Visioner är bra men riktlinjer kräver evidens

Statiner är en viktig del i behandlingen av patienter med hög risk för eller redan manifesterad aterosklerosjukdom. En alltför långtgående behandling kan emellertid leda till mer biverkningar än nytta för patienten.

Vi håller med Anders G Olsson (AGO) om att detta område snarast bör granskas av Läkemedelsverket och/eller SBU. Detta framförde vi i en artikel i Läkartidningen redan 2009 [1]. Vi håller också med AGO om vikten av att multifaktoriellt påverka riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom. Blodfettssänkande behandling, oftast med statiner, utgör en viktig del.

För undvikande av missförstånd vill vi påpeka att individer med avancerade eller ärftliga lipidrubbingar behöver särskild bedömning och resonemang, vilket vi presenterat på annat håll [2].

Däremot anser vi att behandlingsrekommendationer avseende individer med ordinarie till måttligt förhöjda kolesterolnivåer och en förhöjd hjärt-kärlrisk bör grun-

das på hållfast evidens snarare än visioner och/eller förhoppningar.

Faktum kvarstår att det ännu inte finns *en enda* randomiserad studie som testat hypotesen att det är bäst att behandla patienter till en given kolesterolmål nivå (eller till ett så lågt LDL-kolesterol som möjligt) med gängse terapier. Detta behövs för att kunna göra en nytta-riskvärdering. De mer än 20 stora studier som publicerats har oftast använt fixa doser av statin. Att dra långtgående slutsatser avseende erhållna lipidnivåer från dessa studier medför bias avseende både nytta och risk.

Patienter med dålig följsamhet till behandlingen (compliance) kommer att vara överrepresenterade bland dem som sänker lipidnivåerna minst. De som får störst kolesterolsänkning och lägsta nivåer kan utgöra en selekterad grupp som har lägre initialvärden och/eller en mer gynnsam effekt av statinbehandling än de som svarar sämre på behandlingen.

Biverkningar ökar med stigande ålder och underskattas i merparten av de stora studierna med atorvastatin 80 mg/dag där medelåldern varit 58–62 år. Dessutom har en majoritet av patienterna i studierna med »högdos«-statin tidigare behandlats med statin (i sjukvården eller under inkörningsperioder). Det medför både en selektion av individer som tolererat statinbehandling och bias i värderingen av risk.

Konsekvensen av AGO:s rekommendationer skulle bli att så gott som alla skulle behandlas med maximala statindoser (80 mg atorvasta-

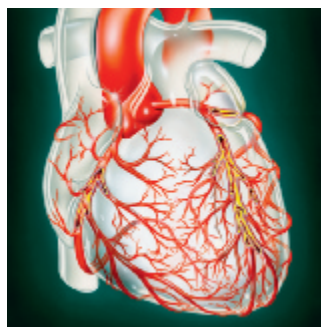


Illustration: John Bavosi/SPL/IBL

tin eller 40 mg rosuvastatin), och om detta inte räckte för att sänka LDL-kolesterol till under 1,8 mmol/l skulle man lägga till annan lipidsänkande behandling, som ännu inte dokumenterats med avseende på tilläggs effekter till högdosbehandling med statin på kliniska utfall.

Tidigare studier [3, 4] har visat att endast hälften av patienter med lindrigt till måttligt förhöjda LDL-nivåer när ett LDL under 2,0 mmol/l med 80 mg atorvastatin. Vilken behandlingsalgoritm skulle AGO vilja se för alla patienter som inte når de av honom förespråkade ännu lägre LDL-nivåerna med maximal statindos? Ska man enögt fokusera på LDL-kolesterol eller ska man ta med andra lipidfraktioner i beräkningen? Har man tillgång till laboratorier som kan bestämma det exakta LDL-värdet, eller är variationskoefficienten inom eller mellan laboratorier som använder olika metoder sådan att gränsdragningar på decimalnivå blir mindre meningsfulla?

»Maximala« statindoser kan ha en något mer gynnsam effekt än låga doser. Den absoluta riskreduktionen (ARR) för död och icke-letal hjärt-

infarkt var 0,2–0,5 procent per år i fyra studier [3–6] och knappt 1 procent i en [7]. Skillnaden i kliniskt utfall var icke signifikant i tre [3, 5, 6] och signifikant i två av studierna [4, 7]. Skillnader i effekt med olika doseringar behöver inte bero på enbart lipidsänkande effekter – »pleiotropa« effekter av statiner kan också bidra. Olika statiner har dessutom olika effekt på andra lipidfraktioner, t ex har simvastatin en mer gynnsam effekt på HDL-nivåer än atorvastatin.

Som vi tidigare framfört [1, 8] kunde man, enligt vår tolkning, i IDEAL-studien [3] inte med säkerhet visa att 80 mg atorvastatin skulle vara bättre än en meddelos av 24 mg simvastatin på »hårda« effektvariabler efter nästan fem års behandling av 8 888 patienter. IDEAL var en öppen studie. Det är därför svårt att värdera signifikansen av »mjuka« sekundära effektvariabler, såsom tid till revaskularisering, där en absolut riskreduktion på 3,7 procent i praktiken innebar att man över en tidsperiod av drygt fyra år försköt tiden för revaskularisering för fyra individer av 100 med knappt ett år. En tro på att långtgående lipidsänkning skulle kunna mildra sjukdomsförloppet över tid kan ha gjort att man väntat något längre innan man gick vidare med invasiv utredning/behandling. Fler biverkningar ledande till behandlingsavbrott rapporterades med den högre statindosen (9,6 procent vs 4,2 procent, dvs en absolut riskökning med 5,4 procent).

Avseende CTT-analysen [9] av de fem studier vilka jämför

Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för hjärt-kärlsjukdomar
PAUL HJEMDAHL, 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/läkemedelsepidemiolog

»Faktum kvarstår att det ännu inte finns en enda randomiserad studie som testat hypotesen att det är bäst att behandla patienter till en given kolesterolmånivå (eller till ett så lågt LDL-kolesterol som möjligt) med gängse terapier.«

låg och »maximal« dos statin, och som AGO refererar till, är det svårt att förstå hur meta-analysen utförts och vilka slutsatser den tillåter. Man redovisar relativ riskreduktion (procent) vid en extrapolerad LDL-sänkning på 1 mmol/l. Beräkningarna är behäftade med potentiellt viktiga felkällor:

1. Man förutsätter ett linjärt samband mellan LDL-reduktion och minskning av kliniska händelser. När vi plottade händelser mot LDL-nivåer i enskilda studier (se figuren i vårt tidigare inlägg [8]) framkommer ett kurvlinjärt samband, dvs mindre effekt av LDL-sänkning ju lägre LDL-nivåerna är. Dessutom blir den absoluta riskminskningen med statinbehandling mindre i populationer med lägre risk.

2. Skillnaden i LDL-reduktion mellan låg och hög statindos varierar i studierna från 0,30 till 0,65 mmol/l. Att från så små skillnader extrapolera till en effekt vid 1,0 mmol/l innebär en stor risk för felkällor och ter sig snarast som ett sätt att vilseleda läsarna eftersom man beräknar och anger något som inte har gått att uppnå i praktiken.

Under senare år har det blivit allt svårare att ur vetenskaplig synvinkel – men inte ur industriell – förstå rekommendationer om allt intensivare lipidsänkande behandling i olika riktlinjer. En färsk artikel i BMJ visar att mer än hälften av deltagarna i de grupper som står bakom in-

ternationella riktlinjer för lipidsänkning och diabetesbehandling, inklusive de riktlinjer som AGO hänvisar till, har betydelsefulla jävsförhållanden [10]. Vi kan bara instämma i ledarartikelns [11] uppmaning att rensa upp i »jävsdjungeln«. I sammanhanget bör man även notera att Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT) definitionsmässigt består av prövare med jävsförhållanden.

Sammantaget är vår uppfattning att statiner är en viktig del i behandlingen av patienter med hög risk för eller redan manifesterad aterosklerosjukdom. En alltför långtgående behandling kan emellertid leda till mer biverkningar än nytta för patienten.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Hjemdahl P, Allhammar A, Heaton C, Hulting J, Kahan T, Malmström R, et al; Läksaks expertgrupp för hjärt-kärlsjukdomar. SBU bör utreda vad som är en evidensbaserad och kostnadseffektiv statin-användning. *Läkartidningen*. 2009;106:1992-4.
- Hjemdahl P, Allhammar A, Eklund J, Forslund T, Hulting J, Kahan T, et al; Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för hjärt-kärlsjukdomar. Säg nej till extremerna i lipidsänkardebatten. *Läkartidningen*. 2011;108:1664-5.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
- Neuman J, Korenstein D, Ross JS, Keyhani S. Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. *BMJ*. 2011;343:d5621.
- Gale EA. Conflicts of interest in guideline panel members. A change in the culture of modern medicine is needed; legislation is not enough. *BMJ*. 2011;343:d5728.

Läs mer Fullständig referenslista *Läkartidningen.se*

Mer debatt på Lakartidningen.se

Läkartidningen tar emot ett stort antal manus för publicering under vinjetten Debatt och brev. Vi presenterar här utdrag ur inlägg som i sin helhet finns att läsa på Lakartidningen.se/debatt.

Replik om vård i livets slutskede: Även värdebaserad behandling ska ges på patientens villkor

Gunnar Eckerdal ifrågasätter i LT 45/2011 (sidan 2317) mitt resonemang om att lika bör behandlas lika med avseende på medbestämmande vid val av olika behandlingar.



Foto: Colourbox

Jag jämförde två fall där patienterna väljer behandlingar som ökar livskvalitet framför livsförlängande behandlingar och argumenterade för att det inte fanns några relevanta skillnader mellan de två fallen. --- Min bedömning är att vi i själva verket diskuterar värdebaserad och inte evidensbaserad medicin. Värdebaserad medicin innebär emellertid att en behandling också bör vara i överensstämmelse med patientens värderingar – inte endast med läkarnas. ... kärnan i problematiken [är] vem som ska bestämma i livets slutskede: läkaren eller patienten.

Niels Lynøe

Slutreplik om palliation: Lagändring behövs

--- Med den lagstiftning som nu förbjuder denna typ av dödshjälp, och som stöds av Läkarförbundet, lär Astrid Lindgren-fallet inte vara det sista som leder till åtal. Oklarheten kommer att bestå huruvida en given palliation i livets slutskede var alltför kraftig och ledde till döden (mord eller dråp) eller om den terminala sjukdomen var orsaken. Det är tid för en lagändring.

Gösta Gahrton

Aldrig någonsin ge upp

Stimulerad av professor Lennart Levis artikel i *Läkartidningen* 44/2011 (sidorna 2234-5), där han uppmanar till att delta och vara aktiv i stället för att följa »nånannanismen«, har jag skrivit detta inlägg. --- I samband med välfärds-

samhällets nedmontering pågår ännu en omorganisering av vården. Behandlingsutbudet blir mer beroende av att vara kostnads-effektivt och av att visa upp mätbara resultat än att följa en konsekvent och långsiktig planering. Det finns en tydlig trend att satsa på korta, instrumentella (och billiga) behandlingar och utbildningar. Verksamhetschefer måste handskas med närmast omöjliga arbetsuppgifter. ---



Foto: Colourbox

Att behålla synen på individens unicitet, på individen som agenten i sitt eget liv, är psykodynamiska terapiers styrka. Målet för behandlingen är komplex; det är baserat på en mer eller mindre tydligt uttalad aspiration hos patient och terapeut att främja autonomi, kunskap, emancipation, hälsa och att befria individen från vissa begränsningar och lidanden samt att kunna och våga möta en ofta svår och smärtsam verklighet.

Imre Szecsödy

Slutreplik i mobildebatten: Relevant nog?

Lars-Gunnar Gunnarsson efterlyser i *Läkartidningen* 46/2011 (*Läkartidningen*.

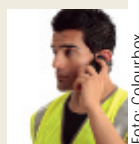


Foto: Colourbox

se) »ett konstruktivt försök till vetenskapligt relevant replik«. Det är för oss oklart vad han menar med detta. Vi för fram fakta ur studier och utvärderingar som Gunnarsson felrefererar eller misstolkar. Dessa felaktigheter har lyfts fram av oss därför att de påverkar relevansen av den tes Gunnarsson driver och därmed även förutsättningarna att föra en saklig debatt. Vår avsikt med att delta i debatten har aldrig, som Gunnarsson vill hävda, varit att misstänkliggöra budbäraren – eller för den delen att använda »enkla debattrick« – utan att ge LT:s läsare en, som vi anser, så korrekt bild av det vetenskapliga läget som möjligt. Vi kan inte rimligen lastas för de fel Gunnarsson är upphov till.

Lennart Hardell
Fredrik Söderqvist