

Diskussionen om vad som ska vara målet för lipidsänkning fortsätter:

Expertrådet – en stoppkloss för modern kardiovaskulär prevention

Expertrådet för hjärt-kärlsjukdomar kommer med sin debattartikel inte att bidra till ytterligare sänkning av sjuklighet och dödlighet i kardiovaskulär sjukdom. Läkemedelsverket bör snarast ta initiativ till nya riktlinjer, anser Anders G Olsson.

Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för hjärt-kärlsjukdomar (i fortsättningen: expertrådet) rekommenderar, även i ljuset av de nya stora publicerade interventionsstudierna med statin för att förebygga hjärt-kärlsjukdom, att (20)–40 mg simvastatin ska användas för högriskpatienter som har hjärt-kärlsjukdom (LT 36/2011, sidorna 1664–5). Man håller fast vid resultaten av den nu 17 år gamla Scandinavian Simvastatin Survival Study.

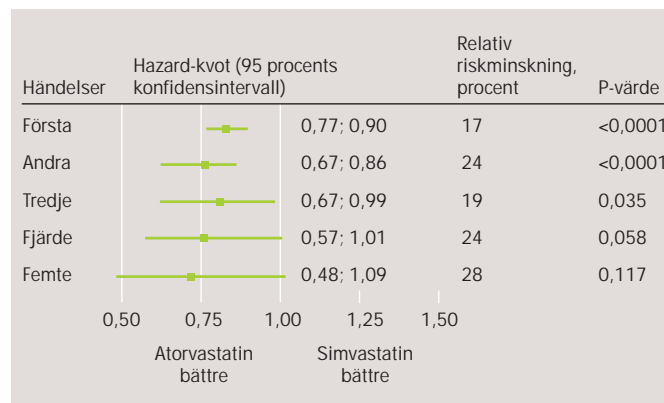
Enligt Swedehearts årsrapport 2010 <<http://www.uu.se/swedeheart/>> visar RIKS-HIA:s kvalitetsindex att 94 procent av patienterna som skrivs ut efter en hjärtinfarkt i Sverige har förskrivits lipidsänkare – väsentligen lika med statin. Socialstyrelsens läkemedelsstatistik visar att mer än tre fjärdedelar av all statinförskrivning i Sverige utgörs av simvastatin <<http://192.137.163.49/sdb/lak/val.aspx>>.

Expertrådets rekommendation är i dag således uppfylld inom svensk hjärt-kärlsjukvård! I SEPHIA:s årsrapport framkommer att ännu år 2010 när ca 35 procent av pa-

tienter i sekundär prevention inte mälvärdet 2,5 mmol/l. Om den svenska läkarkåren skulle följa vad expertrådet anbefaller skulle sålunda ingen ytterligare minskning av lipidmedierad hjärt-kärlsjukdom bland hjärtsjuka ses i Sverige.

Min artikel i Läkartidningen [1] publicerades under rubriken »Klinik och vetenskap« och var ett försök att åskådliggöra dagens kunskap om relationen mellan LDL-kolesterol och risk för hjärt-kärlsjukdom såsom den kommit fram i den senaste stora metaanalysen [2] och i IDEAL-studien [3], som inte minst beskriver den svenska populationen med genomgången hjärtinfarkt. Man finner i IDEAL ingen lägsta nivå av LDL-kolesterol under vilken hjärt-kärlsjukdomsrisk inte minskar. Behandlingen till mycket låga nivåer synes också vara säker. Detta fynd bör komma alla patienter med hjärt-kärlsjukdom till godo.

Sedan gäller det att göra denna kunskap användbar i den kliniska vardagen. Detta bör ske i nya riktlinjer. I första hand bör skillnad göras mellan primär och sekundär prevention eftersom den absoluta risken varierar mellan dessa två faser av sjukdomsförloppet. I artikeln togs endast sekundär prevention upp, dvs åtgärder i förebyggande syfte till patienter med kärlsjukdom och mycket hög kardiovaskulär risk. Exempel gavs från Kanada, där man implementerar denna kunskap som ett LDL-kolesterolmål under 1,8 mmol/l eller minst 50 procents reduktion av detta lipoprotein hos högriskpatienter <<http://www.ccs.ca>>.



Figur 1. Effekten av atorvastatin 80 mg dagligen jämfört med simvastatin 20–40 mg dagligen på någon kardiovaskulär händelse i IDEAL-studien [7]. Effekten är en kombination av dödlig och icke-dödlig hjärtinfarkt, hjärtstopp med återupplivning, stroke, sjukhusinläggning för instabil angina pectoris, revaskularisering av kranskärlen, perifer artärsjukdom och sjukhusinläggning för icke dödlig hjärtsvikt. Justerat för kön och ålder vid studiestart.

ccs.ca). Kanada exemplifierades eftersom dess riktlinjeförfattare har översatt de vetenskapliga fynden till ett vettigt kliniskt handhavande.

Nyligen utgav specialister inom European Society of Cardiology (ESC) och European Atherosclerosis Society (EAS) gemensamt nya riktlinjer för behandling av dyslipidemi [4]. För patienter med mycket hög kardiovaskulär risk (etablerad sjukdom, typ 2-diabetes, typ 1-diabetes med organskada, måttlig till allvarlig kronisk njursjukdom eller en SCORE-nivå ≥ 10 procent) är rekommendationen för LDL-kolesterolmål $<1,8$ mmol/l eller ≥ 50 procents minskning om nivån inte kan nås. Hos patienter med hjärtinfarkt ska statinbehandling övervägas oavsett LDL-kolesterolnivå.

Dessa rekommendationer sammanfaller mycket väl med vad jag förespråkade och vad de kanadensiska riktlinjerna anger.

Tyvärr bortser expertrådet från flera viktiga aspekter

när det gäller att översätta vetenskapliga fynd till kliniskt optimal behandlingsstrategi.

Minskningen i kardiovaskulär dödlighet beror på en framgångsrik hantering av det kardiovaskulära riskparanoramat i den svenska befolkningen, från livsstil med rökavbrott, bättre kost och ökad fysisk aktivitet till läkemedelsbehandling där effekt av lipidsänkning spelat en väsentlig roll [5]. Detta faktum utgör ett kraftigt incitament att fortsätta bekämpa dessa riskfaktorer. Om vetenskapliga hållpunkter finns för att mer står att vinna med en aktivare lipidbehandling är det naturligt att gå den vägen. Denna uppfordrande sekulära trend synes dock inte göra något intryck på expertrådet i dess formulering av sitt ställningstagande.

Att genomföra en strikt interventionsstudie i avsikt att exempelvis visa effekt av lipidsänkning på sjukdom och död ställer mycket höga krav. Däri



ANDERS G OLSSON professor, institutionen för medicin och hälsa, Hälsouniversitetet, Linköping; Stockholm Heart Center anders.olsson@liu.se

ingår att från början formulera vilket effektmått man avser att använda. För att vara övertygande måste effektmåttet vara stringent och fritt från individuella tolkningar. Död är ur denna synvinkel det »bästa« effektmåttet eftersom händelsen är svår att ifrågasätta.

I kardiologiska sammanhang, exempelvis i IDEAL-studien, definieras det primära effektmåttet som död i kranskärslsjukdom, den första icke dödliga akuta hjärtinfarkten samt (ett första) hjärtstopp med återupplivning. Det är alltså en begränsad diagnosdefinition som tillåts utgöra det primära effektmåttet – detta för att säkert kunna lita på att behandlingen har en odiskutabel effekt eller inte. I IDEAL-fallet visade sedan ytterligare analyser att andra »mjukare« effektmått uppvisade samma mönster vid behandling med 80 mg atorvastatin i stället för 20–40 mg simvastatin.

Om exempelvis stroke tilläts utgöra effektmått utöver det primära förändrades P-värdet för jämförelsen mellan simvastatin och atorvastatin från 0,07 till 0,02. Samma sak skedde med andra effektmått såsom sjukhusinläggning för instabil angina pectoris och revascularisering av kranskärlen.

När de mjukare effektmåtten uppvisar samma mönster som det primära effektmåttet bör man kunna dra slutsatsen att den intensivare LDL-kolesterolbehandlingen var gynnsam även för patienter med »mjukare« sjukdomsyttningar. Stroke och de mjukare kärnmanifestationerna utgör svåra lidanden för drabbade patienter.

Mina patienter drabbas av en mängd olika kardiovaskulära sjukdomsmanifestationer. För mig är det naturligt att om en patient drabbats av en akut ischemisk händelse, t ex stroke eller övergående koronar ischemi, och vars utfall i interventionsstudier ligger i linje med det primära effektmåttet, ska han eller hon komma i åtnjutande av behandlingen i enlighet med studiens primära utfall.

»Expertrådet ... presenterar ett konservativt dokument som bara beskriver hur det är idag. Var finns dynamiken? Var finns visionerna?«

måttet, ska han eller hon komma i åtnjutande av behandlingen i enlighet med studiens primära utfall.

Ett exempel är när man utgår från begreppet aterosklerosbörda i IDEAL [6]. Även om endast den första kärnhändelsen används i det primära effektmåttet fortsatte deltagarna i IDEAL-studien tills den avslutades. Därvid inträffade flera nya sjukdomsfall. Eftersom patienten redan drabbats av en händelse fick dessa nya fall inte räknas in i det primära effektmåttet. I Figur 1 kan ses att den intensivare lipidsänkningen utövar effekt på hjärt-kärlrisken för en andra, tredje, fjärde och till och med femte händelse. Ingen av dessa händelser ingår i det primära effektmåttet. För mina patienter är det däremot viktigt att skyddas även för senare inträffade ischemiska händelser.

Expertrådet replierar i sitt resonemang endast på det primära effektmåttet i exempelvis IDEAL. Det gör att man kommer snett i tolkningen av den kliniska relevansen av behandlingen.

Expertrådet lyfter fram att de absoluta effekterna av den intensivare behandlingen är så pass små och vill därmed tona ner vikten av en fortsatt intensivare LDL-kolesterol-sänkning. Aterosklerossjukdomen är en kronisk sjukdom som drabbar individer kontinuerligt under flera decennier. Att uppskatta behandlingseffekter inom loppet av ett år leder därför med nödvändighet till små tal, vilket inte ska förleda oss att tro att en aktivare behandling är meningslös. Ett exempel på att både absoluta och relativa effekter bör vägas in i behandlingsbeslut lämnas av EAS/ESC:s nya riktlinjer [4].

SCORE-systemet, som hjälper klinikern att bedöma framtida sjukdomsrisk i primär prevention, bygger på absoluta risken att drabbas. Enligt SCORE-systemet kommer en icke-rökande 40-årig man med normalt blodtryck och med kolesterol över 8 mmol/l, t ex familjär hyperkolesterolemi, inte upp i en sådan absolut risk att han bör bli föremål för läkemedelsbehandling. I det läget föreslår EAS/ESC att man i stället gör bedömningen utifrån den relativa risken.

Expertrådet skriver »... rekommendation av simvastatin (20)–40 mg/dag som effektiv, säker och kostnadseffektiv prevention för högriskpatienter står sålunda fast!«

All läkemedelsbehandling i kardiovaskulär prevention ska bedömas utifrån varje patients individuella förutsättningar vad gäller riskprofil, förekomst av sjukdom, socialt sammanhang, kostnadseffektivitet och egen motivation. Att pressa på en stor heterogen patientpopulation detta simplistiska budskap är att göra ett nationellt preventionsprogram mot hjärt-kärlsjukdom en otjänst!

Genom att bortse från den vitalstatistiska trenden, att endast använda sig av primärt effektmått i formella studier till intäkt för effekt, att försöka framställa effekterna som mindre genom att hänvisa till absoluta årsrisker samt att föreslå schablonosor till patienter med hög kardiovaskulär risk ger expertrådet bilden av att mer inte behöver göras i kardiovaskulär prevention på lipidsidan. Detta om den vanligaste dödsorsaken i Sverige, en dödsorsak som visat sig kraftigt påverkbar av livsstil och sjukdomsbehandling.

Expertrådet kommer med sin debattartikel inte att bidra till ytterligare sänkning av sjuklighet och dödlighet i kardiovaskulär sjukdom i Sverige.

I stället presenterar man ett konservativt dokument som bara beskriver hur det är i dag. Var finns dynamiken? Var finns visionerna?

Det är min förhoppning att Läkeemedelsverket snart tar initiativ till nya riktlinjer för lipidbehandling som ett led i kardiovaskulär prevention i Sverige och att vi då får rekommendationer som står i samklang med den internationella utvecklingen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har mottagit konsultationsarvoden och forskningsanslag från Amgen, AstraZeneca, Karobio, MSD, Pfizer, Roche och Sanofi-Aventis.*

REFERENSER

1. Olsson AG. Målvärden för LDL-kolesterol har satts ur spel. Kolesterol bör sänkas maximalt vid hög kardiovaskulär risk. *Läkartidningen*. 2011;108:1240-3.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-81.
3. Olsson AG, Lindahl C, Holme I, Fayyad R, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. LDL cholesterol goals during statin treatment: the IDEAL study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:262-9.
4. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
6. Tikkanen MJ, Szarek M, Fayyad R, Holme I, Cater NB, Faergeman O, et al. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2353-7.

Läs mer Fullständig referenslista Lakartidningen.se

■ Nästa sida: Replik från expertrådet för hjärt-kärlsjukdomar inom Stockholms läns läkemedelskommitté.