

Medelhavskost och statiner mot hjärt–kärlsjukdom

Statiner för sekundärprevention av aterosklerotisk sjukdom är väldokumenterad. Statiner som primärprevention är däremot kontroversiell. Frågan om lämpligaste kost är komplex: starkast stöd finns för medelhavskost.

JAN HÅKANSSON, distriktsläkare, Krokoms hälsocentral
jan.hakansson@jll.se

Rubbningar i blodets lipidsammansättning har länge varit kända som riskfaktor för allvarliga hjärt–kärlsjukdomar, främst hjärtinfarkt. I familjer med ärftliga lipidrubbningar är hjärtinfarkt och kardiovaskulär död i tidig ålder vanligt. Genom epidemiologiska studier, främst Framinghamstudien, kunde i mitten av 1900-talet ett samband mellan höga kolesterolvärden och risk för hjärtinfarkt konstateras. I Interheartstudien har lipidrubbningarnas betydelse vad gäller risken för hjärtinfarkt bekräftats i globalt perspektiv [1].

Gynnsam utveckling i Sverige

Under de senaste decennierna har det skett stora förändringar i insjuknande och dödlighet i hjärt–kärlsjukdomar. I de nordiska länderna har den åldersspecifika mortaliteten mer än halverats sedan 1970-talet. Mest påtaglig är minskningen för hjärtinfarkt och något mindre för stroke. Föreställningen att de nordiska länderna är högriskländer och medelhavsländerna lågriskländer måste nu revideras, då mortaliteten är i samma storleksordning [2]. Bekymmersamt är att de östeuropeiska länderna, som genomgått stora sociala omställningar de senaste decennierna, inte visar samma gynnsamma utveckling, vilket är orsak till att utvecklingen i Europa som helhet stått relativt stilla (Figur 1 och 2).

Den minskade risken för hjärt–kärlsjukdom är den viktigaste förklaringen till att medellivslängden i Sverige ökat de senaste decennierna [3]. Faktorer som kan ha haft betydelse för nedgången i norra Europa är

- åtgärder riktade mot traditionella riskfaktorer på både populations- och individnivå
- mer aktiv intervention till personer som insjuknar i hjärt–kärlsjukdom
- faktorer på samhällsnivå, som generellt förbättrad levnadsstandard och kunskapsnivå, liksom möjliga kohorteffekter som kan relateras till förhållanden under uppväxten.

I en analys av brittiska data, där utvecklingen varit likartad den i de nordiska länderna, beräknas förändringar av traditionella riskfaktorer förklara ungefär hälften av nedgången, och av dessa har minskad tobaksrökning haft störst betydelse [4].

I MONICA-studien bekräftas den gynnsamma utvecklingen i en högriskpopulation i norra Sverige, där den minskade incidensen och mortaliteten i främst hjärtinfarkt hos män-

nen varit dramatisk. I de norrländska populationerna bedöms två faktorer ha varit särskilt betydelsefulla: männens minskade tobaksrökning och den ca 10-procentiga minskningen av medelkolesterolvärdena hos både män och kvinnor mellan 1986 och 2004. Behandling med kolesterolsänkande läkemedel bedöms ha haft marginell betydelse för utvecklingen [5].

Den kontroversiella kostfrågan

Under de senaste åren har frågan om vad som är bästa kost för att minska risken för hjärt–kärlsjukdom blivit alltmer kontroversiell. Det beror till stor del på att området är komplicerat och att det är svårt att i studier isolera effekterna av enbart kost och ännu svårare att isolera enskilda ingredienser i kosten. Intaget av mättat fett är den kostfaktor som påverkar kolesterolnivån mest, och minskat intag av mättat fett sänker halten av LDL-kolesterol. Det har varit grunden för kostråden att minska intaget av mättat fett. De traditionella kostråden har ifrågasatts, främst eftersom evidensen som visar att minskat fettintag minskar risken för hjärt–kärlsjukdom är bristfällig [6].

Vad gäller risken för hjärt–kärlsjukdom finns starkast evidens för gynnsam effekt av sk medelhavskost och högt intag av grönsaker och nötter samt ogynnsam effekt av transfettsyror och kost med högt glykemiskt index. Måttlig evidens finns för gynnsam effekt av fisk och marina fettsyror, folat, fullkorn, kost med rikligt innehåll av vitamin C och E, betakaroten, alkohol, frukt och kostfiber [7]. Värt att notera är att flera studier med olika vitaminer i tablettform inte lyckats visa positiv effekt.

Fysisk aktivitet och lipider

Vid fysisk aktivitet påverkas främst triglycerider, som minskar, och HDL-kolesterol, som ökar. Det antas vara en av förklaringarna till att fysisk aktivitet minskar risken för hjärt–kärlsjukdom.

Statiner första behandlingsval

Alltsedan den epokgörande studien 4S (Scandinavian simvastatin survival study) [8] har statiner varit förstahandsval för

SAMMANFATTAT

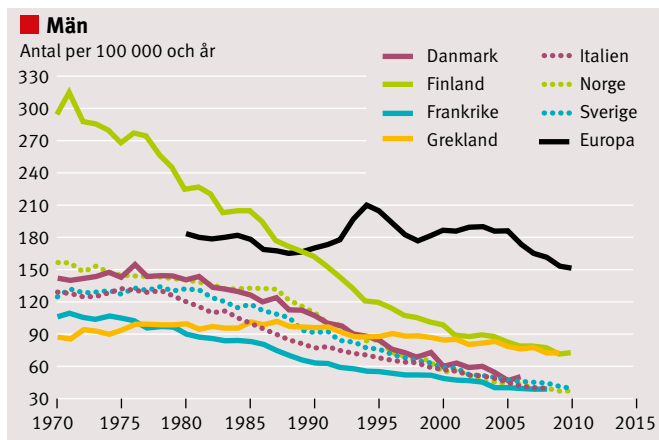
Behandling med statiner för att minska risken för hjärt–kärlsjukdom, främst hjärtinfarkt, är väldokumenterad. **Minskningen av** den relativa risken är likartad i alla riskgrupper.

Personer med manifest aterosklerotisk kärlsjukdom har så hög risk och därmed så mycket att vinna att i princip alla bör erbjudas behandling med statiner om det inte ter sig orimligt med tanke på komorbiditet och polyfarmaci.

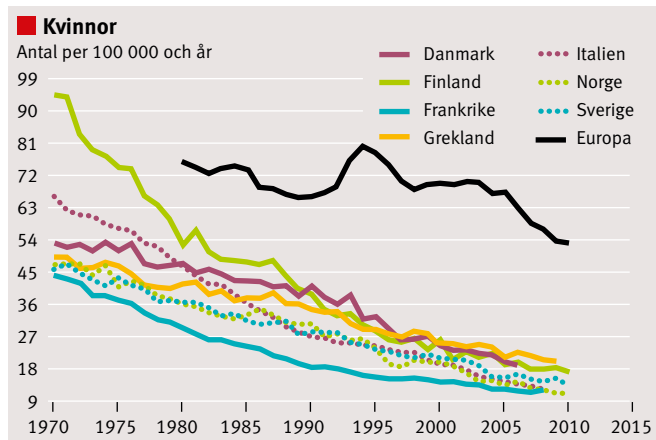
För personer utan tidigare hjärt–kärlsjukdom bör behandling erbjudas i första hand till dem med uppskattad hög risk.

Övriga lipidmodifierande läkemedelsgrupper har svag dokumentation och bör övervägas främst vid svåra familjära lipidrubbningar.

Medelhavskost är den kost som har starkast dokumentation beträffande förebyggande effekt mot hjärt–kärlsjukdom.



Figur 1. Dödlighet i cirkulationsorganens sjukdomar i de nordiska länderna och några medelhavsländer 1970–2010 (åldersstandardiserat) bland män <65 år. Källa: WHO; januari 2012.



Figur 2. Dödlighet i cirkulationsorganens sjukdomar i de nordiska länderna och några medelhavsländer 1970–2010 (åldersstandardiserat) bland kvinnor <65 år. Källa: WHO; januari 2012.

att minska risken för allvarlig hjärt-kärlsjukdom. Statinerna har stark dokumentation i många välgjorda studier. I meta-analyser från Cholesterol Treatment Trialists (CTT) visas att graden av LDL-sänkning med statiner är proportionell till minskningen av den relativa risken för kardiovaskulär händelse i studier på populationer med olika riskprofil [9].

En minskning av LDL-kolesterol med 1,0 mmol/l minskar den relativa risken med ca 20 procent oberoende av utgångsvärdet för LDL-kolesterol. Den absoluta riskreduktionen är beroende av populationernas utgångsrisk och studiernas duration: ju högre utgångsrisk, desto mer att vinna på statinbehandling. I en uppdatering av denna metaanalys, där man även inkluderat studier som jämfört behandling med hög respektive låg dos av statiner, framgår att risken minskar ytterligare i relation till den minskning av LDL-kolesterol som behandling med hög dos av statin ger [10].

Statiner och diabetes

CTT har genomfört en särskild metaanalys av statiners effekt på diabetes [11]. Man konstaterar att minskningen av den relativa risken med statiner är likartad hos personer med diabetes och personer utan diabetes. Eftersom personer med diabetes generellt har högre risk är indikationen för statinbehandling starkare för dem. Av CTT:s metaanalys framgår att personer med diabetes men utan manifest hjärt-kärlsjukdom i riskavseende ligger någonstans mellan personer utan diabetes och hjärt-kärlsjukdom och personer utan diabetes men med känd hjärt-kärlsjukdom.

Nyligen har uppmärksamats att behandling med statiner ökar risken för att utveckla diabetes [12]. Risken är relativt liten och dosberoende [13]. När indikationen för statinbehandling är stark torde denna nackdel ha marginell betydelse men kan vara rimlig att väga in om indikationen är svag.

Statiner och säkerhet

För behandlingar som pågår under ibland flera decennier är dokumentation om säkerhet över lång tid angelägen. I de randomiserade, placebokontrollerade studierna av statiner som i regel pågått i högst 5–6 år har få allvarliga säkerhetsproblem observerats. I några av studierna har man emellertid noterat ökad förekomst av cancersjukdomar hos de statinbehandlade; möjligen är 5–6 år för kort tid för att säkert kunna bedöma eventuell karcinogenitet.

Det är därför värdefullt att uppföljningar över längre tid

har gjorts av några av de tidigaste statinstudierna, senast den stora HPS (Heart protection study). Efter elva års uppföljning kunde ingen ökad risk för cancersjukdom i något organsystem eller för cancersjukdomar totalt påvisas för dem som statinbehandlats de första fem åren. Inte heller kunde ökad mortalitet i icke-kardiovaskulära sjukdomar påvisas. Däremot kvarstod skillnaden mellan grupperna till de statinbehandlades fördel vad gäller risken för kardiovaskulära händelser [14]. Liknande resultat från långtidsuppföljningar finns från studierna 4S [15] och WOSCOPS [16]. Misstankarna om ökad risk för cancerutveckling eller död i andra sjukdomar än kardiovaskulära vid statinbehandling kan därmed avfärdas med så god evidens som det är rimligt att begära.

Statiner och biverkningar

Muskelvärk, mag-tarmproblem, sömnstörningar och påverkan på leverenzymerna är biverkningar som är relativt vanliga vid statinbehandling. Biverkningarna är i regel reversibla och dosberoende [17]. De kan ibland bemästras med dosminskning eller preparatbyte. Biverkningar är ibland orsak till att



»Vad gäller risken för hjärt-kärlsjukdom finns starkast evidens för gynnsam effekt av s k medelhavskost ...«

behandlingen inte kan genomföras. Detta är ett problem, främst när indikationen för statinbehandling är stark. När indikationen är mindre stark måste rimligen den förväntade nyttan (minskad risk för hjärt-kärlsjukdom) vägas mot den försämrade livskvalitet som biverkningarna medför.

I flera av de randomiserade studierna har antalet som drabbas av biverkningar varit överraskande litet. I tex HPS sågs att endast 0,5 procent av dem som behandlats med 40 mg simvastatin avbröt studien på grund av muskelsmärk (lika många som de placebobehandlade) [18]. En trolig orsak till denna låga andel behandlingsavbrott är att HPS inleddes med en inkörningsperiod (run-in) där samtliga under några veckor prövade simvastatin 40 mg. Under perioden försvann drygt en tredjedel av de möjliga deltagarna innan allokering till simvastatin eller placebo gjordes, däribland förmodligen de som omedelbart fick oacceptabla biverkningar. Detta medförde att det blev relativt få avhopp från studien på grund av biverkningar men innebär också en begränsning i studiens externa validitet.

Prevention och definitioner

Definitionerna av primär- och sekundärprevention är inte helt entydiga, men i regel brukar sekundärprevention i dessa sammanhang avse åtgärder vid inte bara ischemisk hjärtsjukdom utan också andra manifestationer av aterosklerotisk kärlsjukdom, som genomgången TIA/ischemisk stroke och symtomgivande perifer artärsjukdom. Rekommendation av statiner vid sekundärprevention är stark i alla riktlinjer. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer ges högsta prioritet åt behandling med generiskt statin till patienter med aterosklerotisk kärlsjukdom och kolesterol över 4,5 mmol/l eller LDL-kolesterol över 2,5 mmol/l [19].

Statinbehandling som primärprevention är mer kontroversiell. Dels är vinsten som absolut riskreduktion mindre, dels finns det etiska problem när det gäller att rekommendera behandling till en person utan symtom. Det problemet finns inte hos den som nyligen haft hjärtinfarkt eller stroke, som i regel är angelägen att minska risken för nya händelser.

Motsägelsefullt om statiner i primärprevention

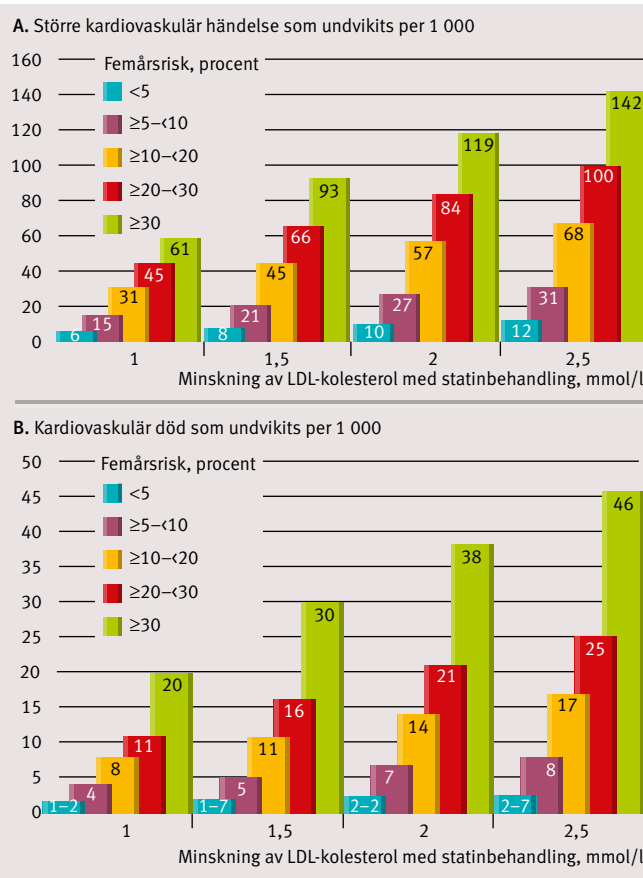
Många har känt sig kallade att göra metaanalyser av effekten av statiner vid primärprevention. Med vissa skillnader i metodik har olika forskarkonstellationer dragit radikalt olika slutsatser, trots att man utgått från i stort sett samma studier och kommit fram till likartade resultat.

Å ena sidan: En forskargrupp med flera medlemmar som lett de stora statinstudierna drar följande slutsatser.

- Statiner minskar mortaliteten och risken för större kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser hos personer utan etablerad kardiovaskulär sjukdom.
- Ingen signifikant skillnad i effekt finns med hänsyn till ålder, kön eller diabetesstatus.
- Personer med ökad risk för kardiovaskulär sjukdom ska inte undanhållas de gynnsamma effekterna av långtidsbehandling med statiner [20].

Å andra sidan: Therapeutics Initiative (TI) är en grupp forskare vid University of British Columbia som gör kritiska bedömningar av läkemedelsanvändning, som presenteras i Therapeutic Letters. Deras slutsatser:

- Den påstådda nyttan av statiner avseende mortalitet är sannolikt ett utslag av bias i studier snarare än en verklig effekt.
- Minskningen av hjärt-kärlhändelser med statiner i förhål-



Figur 3. Predicerad femårsnytta vid minskning av LDL-kolesterol med statinbehandling vid olika risknivåer. Större kardiovaskulära händelser (överst) och kardiovaskulär död (nederst). Efter CCT [22].

lande till placebo återspeglar inte en minskning av det totala antalet allvarliga händelser.

- Statiner som primärprevention har ingen visad nytta och innebär inte god användning av begränsade resurser [21].

CTT har också redovisat effekten av statinbehandling för personer med och utan tidigare kardiovaskulär sjukdom [22]. Med tillgång till individuella patientdata har man även stratifierat studiedeltagarna efter deras risk för hjärt-kärlsjukdom oavsett om det gällt primär- eller sekundärprevention.

I metaanalysen har man haft tillgång till individdata från de flesta studierna och därmed delvis undvikit den bias som kan finnas i de övriga metaanalyserna. I CTT:s metaanalys finner man att även individer med låg risk – motsvarande mindre än 10 procents risk för kardiovaskulär händelse över fem år – har en signifikant minskad risk för kardiovaskulär händelse vid statinbehandling och att denna riskminskning vida överstiger risken för andra allvarliga händelser (Figur 3). Denna lågriskgrupp rekommenderas inte statinbehandling i de flesta av dagens riktlinjer. I en ledarkommentar till metaanalysen väcker man den provocerande frågan om behandlingsindikationerna ska vidgas så att statiner rekommenderas till alla över en viss ålder [23].

Flera ytterligare metaanalyser av statiner som primärprevention har publicerats. Ovanstående exempel visar att man med olika metodik och möjligen till följd av författarnas varierande grundinställning kan komma fram till olika slutsatser, trots att talen för minskad relativ risk skiljer sig relativt li-

TABELL I. Mått i fyra olika metaanalyser av placebokontrollerade statinstudier. CI = konfidensintervall.

Studie	Antal personer	Totalmortalitet, riskkvot (95 procents CI)	Koronar hjärtsjukdom, riskkvot (95 procents CI)	All kardiovaskulär sjukdom, riskkvot (95 procent CI)
Brugts et al [20]	70 388	0,88 (0,81–0,96)	0,70 (0,61–0,81)	
Cochrane [24]	34 272	0,83 (0,70–0,95)	0,72 (0,65–0,79)	0,70 (0,61–0,79)
Therapeutics Initiative [21]	65 229	0,93 (0,86–1,00)	0,74 (0,68–0,80)	
Cholesterol Treatment Trialists [22]	174 149	0,88 (0,82–0,94)	0,75 (0,70–0,80)	

tet. Genomgående är att statiner som primärprevention tycks minska den relativa risken för hjärt-kärlsjukdom med 25–30 procent och ha en gränssignifikant tendens att påverka totalmortaliteten (Tabell I).

Försök med andra lipidmodifierande läkemedel

Försök att minska risken för hjärt-kärlsjukdom med andra lipidmodifierande läkemedel har hamnat i skuggan av statinernas stora framgång. I riktlinjer betraktas de genomgående som andrahandspreparat. Studier med fibrater har ibland lyckats visa effekt, ibland inte. I en metaanalys av fibrater finner man en minskning av den relativa risken för hjärt-kärlsjukdom på 10 procent (95 procents konfidensintervall 0–18) men ingen effekt på mortaliteten [25]. För resiner och nikotinsyra är dokumentationen än mer osäker, och för ezetimib har ännu inga studier med effekt på kliniskt väsentliga effektmått publicerats men förväntas under 2013.

Lipider i riktlinjer

I riktlinjer från myndigheter och internationella sällskap ingår någon form av bedömning av lipidstatus när en persons risk ska bedömas. Oftast är det total- eller LDL-kolesterol som ingår både i riskvärdering och målvärden, medan övriga lipidparametrar kan komplettera. I svenska riktlinjer anges 5,0 mmol/l för totalcholesterol och 3,0 mmol/l för LDL-kolesterol som önskvärda nivåer, och vid hög risk (inklusive dia-

»Genomgående är att statiner som primärprevention tycks minska den relativa risken för hjärt-kärlsjukdom med 25–30 procent ...«

betes) 4,5 respektive 2,5 mmol/l [26]. I flera internationella riktlinjer anges lägre målvärden. I riktlinjer från europeiska specialistföreningar anges 1,8 mmol/l som målvärde för LDL-kolesterol och/eller en halvering av utgångsvärdet [27].

Ett alternativt sätt att översätta evidensen till behandlingsriktlinjer har presenterats av Krumholz och Hayward, som förespråkar att behandlingen ska anpassas till patientens risk [28]. I en simulering har författarna beräknat att en sådan strategi skulle göra större nytta (mätt som kvalitetsjusterade levnadsår) än behandling till låga målvärden för LDL. Behandling med fast lågdos skulle då rekommenderas till personer med måttlig risk och behandling med fast högdos till personer med hög risk [29].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Jan Håkansson är ordförande i SFAM.L (Svensk förening för allmänmedicin; läkemedelsrådet) och medlem i expertgruppen för hjärt-kärlsjukdomar i Jämtlands läns läkemedelskommitté.*

REFERENSER

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
2. Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT, et al. How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? *Circulation*. 2008;117:598-604.
3. Asplund K, Eliasson M, Janlert U, et al. Vad MONICA har lärt oss om hjärt-kärlsjukdom – liksom om samhälle, folkhälsa och sjukvård. *Läkartidningen*. 2006;103:3006-11.
4. Berglund G, Nilsson P, Leosdottir M. Fettintag och kardiovaskulär hälsa – är vi helt felinformerade? *Läkartidningen*. 2007;104:3780-4.
5. Mente A, de Koning L, Shannon HS, et al. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169(7):659-66.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371:117-25.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;387:2013-20.
10. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008. Beslutsstöd för prioriteringar. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008.
11. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
12. Therapeutics Initiative. Do statins have a role in primary prevention? An update. *Therapeutics Letter*. 2010;77:1-2.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. Epub 16 maj 2012.
14. Ebrahim S, Casas JP. Statins for all by the age of 50 years? *Lancet*. Epub 16 maj 2012.
15. Taylor F, Ward K, Moore THM, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1(CD004816).
16. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-84.
17. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Information från Läkemedelsverket. 2006;17(3):16-97.
18. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, 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). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.
19. Krumholz HM, Hayward RA. Shifting views on lipid lowering therapy. *BMJ*. 2010;341:332-3.
20. Hayward RA, Krumholz HM, Zulman DM, et al. Optimizing statin treatment for primary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2010;152:69-77.