

inte fullförde behandlingen; endast att 5,3 procent respektive 7,2 procent avslutade på grund av behandlingsrelaterade biverkningar. I andra statinstudier har upp till en fjärdedel av patienterna slutat ta sin medicin i förtid utan att anledningen till detta redovisats.

Ovanliga biverkningar kan bli vanliga

Många obehagliga biverkningar har beskrivits efter statinbehandling. Muskelvärk och leverpåverkan är välbekanta; mindre kända är perifer polyneuropati [5], »kort stubin«, aggressivt beteende, suicidala impulser [6], demens [7] samt minnesstörningar, som i värsta fall kan leda till total amnesi [8]. I PROSPER neutraliserades minskningen av antalet hjärtdöda av ett signifikant större antal cancerdöda [9].

Nämnda biverkningar anses vara ovanliga eller sällsynta, men kommer de att förbli så om vi höjer statindoserna åtta gånger?

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
2. Stenestrand U, Olsson A. Ju lägre LDL-kolesterol desto bättre! *Läkartidningen* 2004;101:3246-7.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear S, Barter P, Fruchart J, Gotto AM, et al; for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
4. Sinzinger H, O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:525-8.
5. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002;58:1333-7.
6. Golomb BA, Kane T, Dimsdale JE. Severe irritability associated with statin cholesterol lowering. *QJM* 2004;97:229-35.
7. King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, Harrell TK, Lindley BJ, Jones DW. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 2003;23:1663-7.
8. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;23:871-80.
9. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.

Replik:

Kontrollerade kliniska prövningar ger bästa svaret

Kontrollerade, randomiserade studier av statiners effekt på krans-kärlssjukdom har varit mycket entydiga och övertygande om att statiner har en skyddande effekt på aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Registerstudier har på senare år kommit att bli ett värdefullt komplement till randomiserade kontrollerade behandlingsstudier. Den kloke klinikern bör därför tillgodogöra sig resultaten av såväl kontrollerade kliniska prövningar som registerstudier.



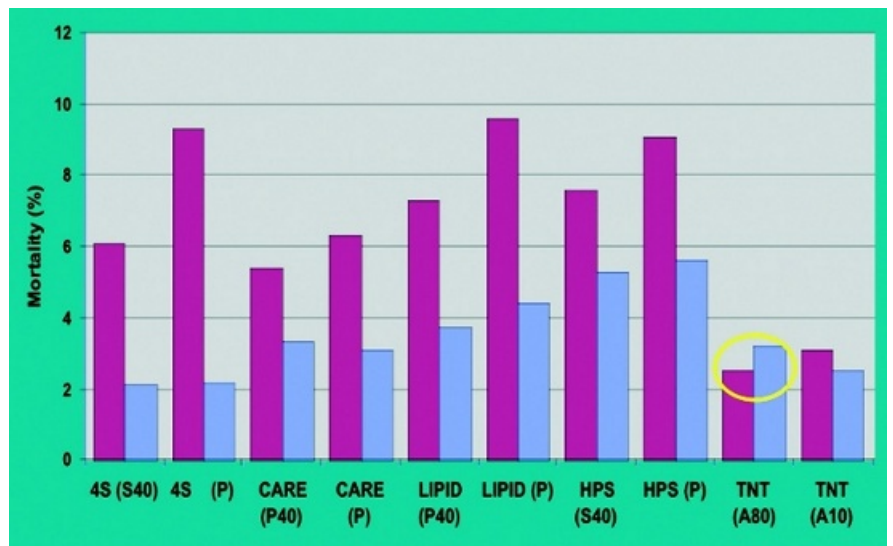
ANDERS G OLSSON
professor, institutionen för medicin och vård, internmedicin, Berzelius Science Park, Universitetssjukhuset, Linköping
andol@imv.liu.se

Uffe Ravnskov ifrågasätter resultaten och min tolkning av studien Treating to New Targets (TNT) [1], som av mig refererades i *Läkartidningen* [2]. Det är naturligtvis viktigt att noga studera resultaten i studier där väsentligt högre dos av ett läkemedel använts än brukligt, i synnerhet så beträffande biverkningar. Jag välkomnar därför Ravnskovers kritiska syn. Det finns dock skäl att bemöta några av argumenten. I ett kort referat av en stor studie måste man begränsa informationsmängden, och den intresserade läsaren hänvisas givetvis till originalpublikationen.

Ingreppsrelaterad hjärtinfarkt

Som delkomponent i det primära effektmåttet användes »icke dödlig, icke ingreppsrelaterad hjärtinfarkt«. Ravnskov misstänker nu att författarna med denna definition söker dölja att ingreppsrelaterad hjärtinfarkt förekom oftare i den patientgrupp som behandlades med atorvastatin 80 mg (högdosgruppen). Det är viktigt att erinra sig att dessa jättestudier, enorma till antalet deltagare, tids- och arbetsgång och därmed också kostnader, måste vara helt vattentäta vad gäller trovärdighet i resultatredovisning.

Ett av många krav för att garantera detta är att studiens design ska vara publicerad innan behandlingskoden bryts. En sådan artikel är publicerad [3]. Av denna framgår att ingreppsrelaterad hjärtinfarkt är en del av det sekundära effektmåttet. I Tabell II [1] ingår ingreppsrelaterade händelser i kategorin »Any



Figur 1. Icke-kardiovaskulär och kardiovaskulär död i de sekundärpreventiva statinstudierna. (P) = placebogrupp, (S40) = simvastatin 40 mg, (P40) = pravastatin 40 mg, (A10) och (A80) = atorvastatin 10 och 80 mg.

Att konstatera att studien är alltför liten för att visa signifikanta effekter på dödlighet är inte att bagatellisera utan att konstatera att detta är del i den statistiska förutsättningen att visa på effekter.

coronary event», och denna kategori är högeligen statistiskt säker till 80 mg-dosens favör. Den oberoende diagnoskommittén »endpoint committee« i TNT föreslog i studiens planeringsstadium att ingreppsrelaterad hjärtinfarkt inte skulle ingå i det primära effektmåttet. Orsaken till detta förslag var osäkerhet i infarktdiagnostiken, eftersom ingreppet som sådant kan åstadkomma förändringar i enzymläckage osv som är nödvändiga i en säker infarktdiagnostik. Detta förslag godtog av styrkommittén.

Personligt meddelande från TNTs styrkommittéordförande John LaRosa upplyser om att 20 patienter på atorvastatin 10 mg hade 21 ingreppsrelaterade hjärtinfarkter, och 25 patienter på atorvastatin 80 mg hade 25 ingreppsrelaterade hjärtinfarkter. Om man räknar icke dödliga icke-ingreppsrelaterade hjärtinfarkter så hade 308 patienter på atorvastatin 10 mg 381 händelser och 243 patienter på atorvastatin 80 mg 285.

Låg total dödlighet

I min kommentar ventilerade jag bekymret med att det numeriskt var fler dödsfall i atorvastatin 80-gruppen än i atorvastatin 10-gruppen. Att konstatera att studien är alltför liten för att visa signifikanta effekter på dödlighet är inte att bagatellisera utan att konstatera att detta är del i den statistiska förutsättningen att visa på effekter. Figur 1 visar på hur låg totaldödligheten är i TNT och även hur låg den icke-kardiovaskulära dödligheten var i jämförelse med andra sekundärpreventiva studier. TNT är den första sekundärpreventiva studien där antalet icke-kardiovaskulära dödsfall är högre än de kardiovaskulära. Den låga totala dödligheten i jämförelse med andra sekundärpreventiva studier framgår av Figur 1.

Bortfallet

Ravnskov tar också upp ett problem med välkontrollerade fleråriga, randomiserade behandlingsstudier, nämligen bort-

fallet initialt av alla patienter som av olika skäl inte kan vara med. Detta kan innebära att resultaten kan avvika från vad man sedan ser i klinisk praxis, inte minst vad gäller biverkningsfrekvens. På senare år har man därför i allt högre grad publicerat studier från register som tillskapats för att mäta vårdkvalitet etc. En sådan studie över statinernas effekt på ettårsöverlevnad efter hjärtinfarkt har refererats av mig i Läkartidningen [4].

Kontrollerade, randomiserade studier

Styrkan hos registerstudierna är just att de innefattar samtliga patienter i en rutinmässig vårdssituation. Nackdelen är svårigheter att kontrollera för selektioner av olika slag. För detta kan kompenseras med statistiska knep, t ex korrektion för benägenhetsgrad för en viss behandling [4]. Ändå har registerstudier uppvisat kraftigt divergerande resultat exempelvis av den kliniska effekten av statinbehandling vid akuta koronara syndrom [5, 6].

Kontrollerade, randomiserade studier av statiners effekt på kranskärlsjukdom har däremot varit mycket entydiga och övertygande om att statiner har en protektiv effekt mot aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom. Detta vetenskapliga instrument är trots vissa tillkortakommanden den överlägset bästa metoden att mäta en behandlingseffekt. Den kloke klinikern torde därför tillgodogöra sig resultaten av både kontrollerade kliniska prövningar och registerstudier.

Referenser

1. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
2. Olsson AG. TNT-studien ger skjuts i debatten om högdos statiner. *Läkartidningen* 2005;102:1393-4.
3. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93:154-8.
4. Olsson AG. Statiner ska sättas in akut på sjukhus. *Läkartidningen* 2001;98:2704-6.
5. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-6.
6. Newby L, Kristinsson A, Bhakpar M, Aylward P, Dimas A, Klein W, et al. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;287:3087-95.

Låt glukosamin få säljas som tidigare

Debatten om huruvida endast apoteken skall få sälja läkemedel har hittills handlat om god och säker läkemedels hantering, hög tillgänglighet i hela landet, låga priser samt farmaceutisk kompetens hos dem som säljer läkemedlen. Detta sammanfattas väl i Elisabet Ohlins intervju med Eva Nilsson Bågenholm i *Läkartidningen* 23/2005 (sidan 1796).

Glukosamin klassat som läkemedel

Glukosamin i form av tabletter Glucosin (glukosaminsulfatnatriumklorid) har sedan årtionden sålts av hälsokosthandeln och använts för behandling av artros. I slutet av år 2002 fann Läkemedelsverket i kontrollerade vetenskapliga studier att glukosamin har den påstådda effekten på artrosbesvär. Det blev då klassat som läkemedel och får nu endast säljas av apotek.

Läkemedelsverket valde då tabletter Artrox (glukosaminhydroklorid) från Pfizer AB, som kom först med sin sökan. En litteraturgenomgång visar dock att glukosaminsulfat (Glucosin) är långt mer väldokumenterat än glukosaminhydroklorid (Artrox) [1-3]. Glucosin var en produkt som köptes av många, och kunderna var mycket nöjda.

Tillåt försäljning som tidigare

Ett stort antal av dessa har nu klagat över att Artrox inte alls har samma goda effekt. Jag har själv haft patienter som gjort samma erfarenhet. Gångsmärtor i t ex knäna försämrar livskvaliteten för många människor. Därför bör man snarast tillåta att Glucosin på nytt får säljas som tidigare. Att öka livskvaliteten för människan är ju en av läkekonstens/medicinens främsta uppgifter. Glukosamin kan också tas upp i debatten om generisk förskrivning [3].

Erik Lindberg

leg läkare, Stocksund
noomi.lindberg@home.se

Referenser

1. Läkemedelsverket. Läkemedelsmonografi. Artrox. Information från Läkemedelsverket 2002;13(6).
2. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
3. Hughes R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:279-84.
4. Iwarson S, Carlsten A, Edward M. Rapport från Genvägen-projektet i Västra Götaland. Positiv inställning till generisk förskrivning. *Läkartidningen* 2005;102:1911-3.