

Peter Nilsson, docent, universitetslektor, avdelningen för medicin (*Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se*)

Leif Erhardt, docent, universitetslektor, kardiologiska kliniken; båda vid Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Stor engelsk studie:

Statin sänker kardiovaskulär mortalitet och morbiditet

II Statiner är en grupp av läkemedel som befunnits vara säkra, effektiva samt ofta kostnadseffektiva i ett flertal primärpreventiva [1, 2] samt sekundärpreventiva [3-6] studier. De har på tio år radikalt förändrat inriktningen på farmakologisk terapitradition med syfte att förebygga kardiovaskulär sjukdom, vilket påverkat en lång rad rekommendationer från internationella och nationella organ. Inte bara ischemisk hjärtsjukdom har gått att förebygga med statinbehandling utan också slaganfall i sekundärpreventiva studier. Dessa fynd har satts i samband med statinernas multipla egenskaper, där det vid sidan av reduktion av LDL-kolesterol som den viktigaste lipideffekten även visats effekter på inflammationsmarkörer samt förbättrad endotelfunktion.

Trots dessa framgångar för de i studierna använda statinerna, framför allt simvastatin och pravastatin, har det funnits en del oklarheter om effekter, bl a hos kvinnor, äldre patienter samt diabetiker utan tidigare känd hjärt-kärlsjukdom.

Heart Protection Study – en milstolpe

Mot denna bakgrund av kunskapsluckor är det av mycket stor klinisk betydelse att nu data släppts från en omfattande statinstudie som organiserats av Clinical Trial Service Unit (CTSU) i Oxford, Storbritannien, på uppdrag av Medical Research Council/British Heart Foundation. Den benämns Heart Protection Study (HPS) och har genomförts på 69 sjukhus i Storbritannien under fem år till en total kostnad av 21 miljoner brittiska pund. Ekonomiskt stöd har dessutom givits av två läkemedelsföretag (Merck & Co, Roche Vitamins Ltd), som dock varken lett studien eller analyserat dess resultat.

HPS presenterades för första gången vid American Heart Association(AHA)-mötet den 13 november 2001 med resultat baserade på analyser av effekter bland 20 536 patienter som ingick i studien.

HPS är således den hittills största statinstudien i världen, då man randomiserat patienter till behandling antingen med simvastatin 40 mg dagligen eller placebo, eller – i en faktoriell design – till behandling med vitaminer/antioxidantia eller placebo. HPS har varit planerad sedan länge; man har även tidigare genomfört en pilotstudie på 600 patienter för att studera lipideffekter [7] innan huvudstudien startade [8]. Många

SAMMANFATTAT

Statiner är en grupp lipidsänkande läkemedel med ökande användning. De utgör förstahandsmedel för sekundärprevention, i många fall även för primärprevention, av hjärt-kärlsjukdom om indikation för medicamentell behandling föreligger.

I den engelska studien Heart Protection Study (HPS) randomiserades 20 536 riskpatienter (25 procent kvinnor) till tilläggsbehandling med antingen simvastatin 40 mg dagligen eller placebo för att studera effekter på kardiovaskulära händelser och mortalitet. Inom samma studie randomiserades även i en faktoriell design till behandling med antioxidantia (vitamin C och E, betakaroten) eller placebo.

Huvudfyndet i HPS var att simvastatin minskade den relativa risken för kardiovaskulära händelser med 24 procent samt totalmortaliteten med 12 procent. Motsvarande absoluta riskreduktioner var 5,5 procent samt 1,7 procent. Inga signifikanta effekter, varken positiva eller negativa, sågs av behandling med antioxidantia.

De gynnsamma effekterna av simvastatinbehandling erhöles oavsett nivå av totalkolesterol eller LDL-kolesterol vid baslinjen samt ökade med längre uppföljningstid.

Resultaten av HPS stärker Läkemedelsverkets rekommendationerna på lipidområdet samt ger ökad tyngd åt lipidreglerande behandling av typ 2-diabetiker.

Kunskapsunderlaget har stärkts när det gäller behandling av kvinnor samt äldre personer tillhörande de kardiovaskulära riskkategorier som inkluderats i HPS (tidigare infarkt eller slaganfall, perifer kärlsjukdom, diabetes).

Tabell I. Kliniska effekter av behandling med simvastatin 40 mg dagligen i jämförelse med placebo under fem år i Heart Protection Study. RRR: relativ riskreduktion (95 procents konfidensintervall; ARR: absolut riskreduktion; Större kardiovaskulära händelser: all koronarsjukdom, slaganfall, revaskularisering.

	Simvastatin 40 mg	Placebo	RRR, procent	ARR, procent
Antal patienter	10 269	10 267		
Mortalitet				
Koronarsjukdom	577	701		
Övrig kardiovaskulär	214	242		
All kardiovaskulär	791 (7,7 procent)	943 (9,2 procent)	17 (8,26), 2P<0,0002	1,5
Cancer	352	337		
Alla icke-kardiovaskulära	537 (5,2 procent)	560 (5,5 procent)	5 (-7, 17)	0,3
All mortalitet	1 328 (12,9 procent)	1 503 (14,6 procent)	12 (5,19), 2P<0,001	1,7
Morbiditet				
Alla slaganfall	456 (4,4 procent)	613 (6,0 procent)	27 (7,37), 2P<0,00001	1,6
Större kardiovaskulära händelser	2 042 (19,9 procent)	2 606 (25,4 procent)	24 (19,29), 2P<0,00001	5,5

Tabell II. Effekter av simvastatin på kardiovaskulära händelser, fördelat på kliniska riskgrupper i Heart Protection Study.

	Simvastatin 40 mg	Placebo	RRR, procent	ARR, procent
<i>Ej tidigare hjärtinfarkt</i>				
Slaganfall	182	215		
Perifer kärlsjukdom	332	427		
Diabetes	279	369		
Tidigare hjärtinfarkt	1 007	1 255		
Övrig koronarsjukdom	452	597		
Alla patienter	2 042 (19,9)	2 606 (25,4)	24 (19,29); 2P<0,00001	5,5

förväntningar har tidigare uttryckts på möjligheterna av att nu erhålla data för att belysa primärpreventiva effekter av LDL-kolesterolreduktion hos den speciella riskgrupp som utgörs t ex av patienter med typ 2-diabetes [9].

Design av HPS-studien

I HPS screenades 32 145 patienter för att till slut möjliggöra inklusion av 20 536 patienter (15 454 män, 5 082 kvinnor) med förhöjd kardiovaskulär risk (anamnes på koronarsjukdom, slaganfall, perifer kärlsjukdom och diabetes). Inklusionskriteriet för lipidnivå var totalkolesterolvärde >3,5 mmol/l hos män och kvinnor i åldersintervallet 40–80 år. De diagnostiska grupperna överlappade varandra hos patienterna; däribland 8 510 (41 procent) individer med anamnes på hjärtinfarkt, 4 869 (24 procent) med anamnes på annan koronarsjukdom, 3 288 (16 procent) med cerebrovaskulär sjukdom, 6 748 (33 procent) med perifer kärlsjukdom, 5 963 (29 procent) med diabetes mellitus (av vilka 3 985 ej hade anamnes på koronar hjärtsjukdom) samt 8 455 (41 procent) med behandlad hypertoni. Värdet för icke-fastande totalkolesterol var vid baslinjen mindre än 5,5 mmol/l hos 7 882 (38 procent) av individerna, LDL-kolesterol var mindre än 3,0 mmol/l hos 6 888 (34 procent) individer.

Studiens patienter randomiserades till tilläggsbehandling antingen med simvastatin 40 mg dagligen eller placebo samt – i en faktoriell design – även till behandling med antioxidan-

tia (600 mg vitamin E, 250 mg vitamin C, betakaroten 20 mg) eller placebo.

Huvuresultat

Resultaten har presenterats offentligt, dels vid AHA-mötet, dels på Internet (www.cts.ox.ac.uk/hps). Man fann i huvudanalysen, »intention-to-treat«, att den totala relativa riskreduktionen (RRR) för kardiovaskulära händelser var 24 procent (95 procents konfidensintervall: 19,29; 2P<0,00001) i den med simvastatin aktivt behandlade gruppen, motsvarande 2 042 (19,9 procent) händelser, mot 2 606 (25,4 procent) i placebogruppen (Tabell I och II). Denna relativa riskreduktion ökade i andel till 30 procent av alla hjärtinfarkter och slaganfall i den aktivt behandlade gruppen efter justering för »non-compliance« under studien.

I absoluta tal dog sammanlagt 1 328 (12,9 procent) av patienterna i simvastatingruppen, mot 1 503 (14,6 procent) i placebogruppen, RRR 12 procent (5,19). Riskreduktionen för vaskulär död var RRR 17 procent (8,26), medan ingen skillnad sågs för icke-vaskulär död, RRR 5 procent (-7,17). Motsvarande siffror var för antal fall av slaganfall 456 (4,4 procent) mot 613 (6,0 procent), RRR 27 procent (7,37).

Dessa goda effekter var oberoende av kön, ålder och kolesterolnivå vid studiestart. Detta betyder att man nu fått stark evidens för klinisk nytta hos riskpatienter tillhörande de här nämnda kategorierna, oavsett bakgrundsfaktorer i övrigt,

t ex övrig läkemedelsbehandling. Betecknande är att likvärdiga kliniska effekter sågs även för patientkategorier med totalt kolesterol under 5 mmol/l respektive LDL-kolesterol under 3,0 mmol/l vid baslinjen, dvs de gränser som enligt rekommendationer från Läkemedelsverket [10] hittills gällt som behandlingsgränser för sekundärpreventiva patienter i vårt land. Detta talar för att det sannolikt inte enbart är den goda lipidsänkande effekten av simvastatin (i genomsnitt -1 mmol/l för LDL-kolesterol i HPS) som ger vinsterna, utan möjligen även andra effekter, t ex på inflammation och endotelfunktion. Detta återstår dock att bevisa.

Behandling med antioxidantia gav en icke-signifikant riskökning jämfört med placebo, RRR 4 procent (95 procents konfidensintervall: -3,11) för mortalitet samt 0 procent (0,0) effekt för större kardiovaskulära händelser.

Bedömning av de kliniska effekterna

Man fann även att effekterna ökade ju längre tid patienterna hade stått på aktiv behandling. Detta får tolkas som att behandlingstidens längd är betydelsefull, och att patienter i riskkategorier snarast bör ställas på denna behandling samt följas upp kontinuerligt under lång tid. Man har på basis av patienter som tar sin medicin beräknat att fem års behandling med simvastatin förebygger hjärtattacker, slaganfall och andra betydelsefulla kardiovaskulära händelser hos:

- 100 av 1 000 patienter som tidigare haft hjärtinfarkt (sekundärprevention),
- 80 av 1 000 patienter med angina pectoris eller andra manifestationer av koronarsjukdom (sekundärprevention),
- 70 av 1 000 patienter med perifer artärsjukdom i benen (sekundärprevention),
- 70 av 1 000 patienter med diabetes (både »primär«- och sekundärprevention).

Denna behandling bedömdes som säker och utan allvarliga biverkningar, vilket kan lugna patienter som alarmerades av biverkningsrapporter gällande cerivastatin i början av hösten 2001. Då rapporterades det om en ökad förekomst av rabdomyolys sekundär till behandling med cerivastatin, en ovanlig men potentiellt farlig biverkning på grund av njurpåverkan och därpå följande kreatininstegring. Frekvensen av levertransaminasstegring (tre gånger normalvärdet) var 0,8 procent i simvastatingruppen, mot 0,6 procent i placebogruppen. Motsvarande siffror för muskel-CK-stegring (tio gånger normalvärdet) var 0,09 procent, mot 0,05 procent. Bägge jämförelser var icke-signifikanta och talar emot en ökad förekomst av rabdomyolys vid simvastatinbehandling.

Framtidsperspektiv

Med presentationen av HPS har den evidensbaserade medicinen på det kardiovaskulärpreventiva området stärkts högst väsentligt. Kostnaderna för simvastatinbehandling (ca 14 kr/dygn i använd dosering 40 mg, enligt Fass 2001) kommer antagligen att kunna reduceras avsevärt år 2003 när patent-skyddet löper ut för Zocord. Hälsoekonomiska beräkningar är synnerligen angelägna inom lipidbehandlingens område [11], men kommer att behöva justeras i takt med såväl prisförändringar som ökande kostnadseffektivitet.

Kvarstående frågor

Finns det då några kvarstående frågor avseende lipidbehandlingen efter HPS? I studien inkluderades patienter tillhörande väl definierade riskkategorier, och studiens slutsatser gäller således för dem, inte allmänt för individer med varierande lipidvärden som inte har någon ytterligare riskfaktor enligt ovan. Några primärpreventiva studier har, som tidigare redo-

visats [1, 2], slagit fast att det krävs en ansamling av riskfaktorer (patologiskt EKG, hypertoni, diabetes, rökning) för att en kolesterolsänkande behandling skall kunna bli kostnadseffektiv [10].

Fler primärpreventiva studier behövs, kanske allra helst en studie där effekter av livsstilsbehandling kan jämföras med en medikamentell behandling avseende morbiditet och mortalitet – om en sådan studie överhuvudtaget är möjlig att genomföra under lång tid. Vidare måste man betänka att HPS omfattar främst vita kaukasiska män och kvinnor i Storbritannien, vilket globalt sett representerar endast en mindre del av mänskligheten. Eftersom den globala sjukdomsburden inom tio år kommer att ha hjärt-kärlsjukdomarna på första plats [15] är det av betydelse att studera även icke-kaukasiska befolkningar.

Andra lipidsänkande läkemedel

Är då statiner de enda lipidsänkande läkemedel som idag har en dokumentation? Även fibrater (gemfibrozil, bezafibrat, fenofibrat) har testats, med sekundärpreventiva effekter [12] eller angiografiska förändringar [13, 14]. Det kan finnas subgrupper för vilka en fibrat kan vara att föredra, t ex patienter med hypertriglyceridemi och lågt HDL-kolesterol. I vissa fall kan det även finnas anledning att prova en kombinationsbehandling med statin och fibrat för patienter med mycket hög risk [10], men då måste blodprov följas regelbundet (transaminaser, CK).

I England pågår en studie för att jämföra statin och fibrat hos typ 2-diabetiker, Lipids in Diabetes Study. Fenofibrat testas också för närvarande i en studie (FIELD) på målgruppen typ 2-diabetiker med lipidrubbnings, motsvarande den i HPS.

Studiens betydelse

Redovisade resultat från HPS med simvastatin har inte bara påtagligt ökat kunskapsunderlaget avseende primär- och sekundärpreventiv lipidreglerande behandling, utan också bekräftat att simvastatin- och pravastatinbehandling nu sammanlagt har omfattat ett mycket stort antal patienter i randomiserade studier och därmed står i särklass bland statinerna. Ett flertal studier pågår dock fortfarande. I Sverige har Läkemedelsverkets rekommendationer fokuserat samma riskgrupper som i HPS [10].

Nu har vi fått ytterligare dokumentation för att dessa rekommendationer bör implementeras, särskilt när det gäller kvinnor och äldre. Detta gäller i synnerhet för den stora gruppen av patienter med typ 2-diabetes, där data från det nationella diabetesregistret anger att bara omkring 20–25 procent av svenska patienter med typ 2-diabetes idag är föremål för lipidsänkande behandling.

Referenser

1. Shepherd J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
2. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
3. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
5. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in pa-

Annons

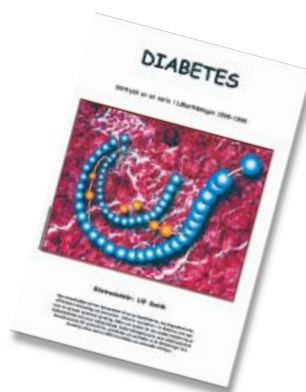
Annons

- tients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
 7. Keech A, Collins R, MacMahon S, Armitage J, Lawson A, Walendzus K, et al. Three-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality study. *Eur Heart J* 1994;15:255-69.
 8. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999;20:725-41.
 9. Armitage J, Collins R. Need for large scale randomised evidence about lowering LDL cholesterol in people with diabetes mellitus: MRC/BHF heart protection study and other major trials. *Heart* 2000;84:357-60.
 10. Behandling av förhöjda blodfetter. Uppsala: Läkemedelsverket, 1998.
 11. Jönsson B. Economics of drug treatment: for which patients is it cost effective to lower cholesterol? *Lancet* 2001;358:1251-6.
 12. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
 13. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996;347:849-53.
 14. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-10.
 15. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1436-42.

Särtryck Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



Diabetes

Beställer härmed.....ex
av "Diabetes"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker