

Anders G Olsson, professor, institutionen för medicin och vård, Hälsouniversitetet, Linköping ([andol@kfc.liu.se](mailto:andol@kfc.liu.se))

## Nya rön talar emot statinbehandling vid akut kranskärslsjukdom

### Men vanskligt att bedöma behandlingseffekt utifrån observationella studier

Under fjolåret publicerades en randomiserad kontrollerad studie och två observationella studier av effekten av statinbehandling vid akuta kranskärslsjukdom. Studierna kommenterades i Läkartidningen, och den samstämmiga slutsatsen från alla tre undersökningarna var att statinbehandling, som insats i akutskedet av kranskärslsjukdom, snabbt leder till signifikanta positiva behandlingseffekter [1].

#### Symphony-studierna

Nyligen publicerades ytterligare en observationell studie över effekten av »akutinsatt« statinbehandling på klinisk sjukdom och död vid akuta koronara syndrom [2]. Data har tagits fram från de båda Symphony-studierna (sibrafiban vs aspirin to yield maximum protection from ischemic heart disease events post-acute coronary syndromes) och omfattade 12 365 patienter. Studien var negativ i så måtto att ingen skillnad sågs mellan dem som fått (n=3 952) respektive inte fått (n=8 413) tidig statinbehandling under 90 dagars observationstid.

Studien talar sålunda emot att några akuta behandlingseffekter skulle stå att vinna med statinbehandlingen. Författarna antydde dessutom att statinbehandling av ett lågt initialt LDL-kolesterol snarast innebar en högre risk för akuta händelser under de kommande 90 dagarna.

#### Bestämning av benägenhetsgrad

Tolkningen av resultat från observationella behandlingsstudier är problematisk, eftersom ingen randomisering till behandling/icke behandling förekommer då denna beslutas utifrån rent kliniska grunder i varje enskilt fall. Dilemmat har man i dessa observationsstudier försökt komma tillrätta med genom att korrigera för benägenheten att förskriva en statin.

Denna korrigering görs utöver den traditionella s k »Cox proportional hazards«-metoden, som numera är rutin i dylika studier för att korrigera för skillnader i viktiga effektprediktorer. Man kommer fram till en »propensity score«, på svenska bäst benägenhetsgrad, och denna används för att korrigera för de skilda risker som patienter med olika behandlingsbenägenhet är utsatta för. Ofta görs en stor mängd dylika anpassningar; i Symphony-fallet identifierades 30 kovariater som oberoende förutsåg benägenheten att få tidig statinbehandling. Det stora deltagarantalet i studien tillåter att många korrigeringsvariabler kan användas.

Benägenhetsgraden är alltså ett uttryck för sannolikheten

#### SAMMANFATTAT

Nyligen publicerades ytterligare en observationell studie över effekten av »akutinsatt« statinbehandling på klinisk sjukdom och död vid akuta koronara syndrom. Data har tagits fram från de båda Symphony-studierna omfattande 12 365 patienter.

Studien var negativ i så måtto att ingen skillnad sågs mellan dem som fått respektive inte fått tidig statinbehandling under 90 dagars observationstid.

Mot bakgrund av dessa fynd måste frågan ställas hur vi skall omhänderta patienter med akuta koronara syndrom vad gäller statinbehandling.

Det faktum att tre tidigare studier, en kontrollerad och två observationella studier, motsäger fynden i Symphony-studien gör dock att dess relevans kan ifrågasättas.

att behandlas baserad på värdet av prediktorerna. Den bestäms med hjälp av t ex en logistisk regressionsmodell. Stratifiering av data med benägenhetsgraden grupperar individer med samma benägenhet till behandling. Inom dessa strata har behandlade och obehandlade ungefär samma distribution av de utgångsvärden som används för att bestämma benägenhetsgraden. Två patienter som har samma benägenhetsgrad har samma sannolikhet att bli behandlade. Med två sådana patienter, en behandlad och en obehandlad, uppstår en sorts randomiseringskonsekvens.

Här är det viktigt att påpeka en avgörande skillnad gentemot den randomiserade kontrollerade studien, i vilken naturligtvis benägenhetsgraden är densamma i båda grupperna eftersom randomiseringen tar hand om denna. Detta till skillnad från den observationella studien, där benägenhetsgraden måste bestämmas utifrån de data som finns tillgängliga initialt. Benägenhetsgradens pålitlighet är alltså starkt beroende av kvaliteten på ingångsdata. Den kanske största fallgruppen härvidlag torde vara icke inkluderade variabler eller störfaktorer

*Hur kan så stora studier, omfattande 12 000–20 000 deltagare, visa på så olika resultat av samma sorts behandling av samma patientkategori? Denna diskrepans står ju i bjärt kontrast mot de numerärt betydligt mindre randomiserade kontrollerade långtidsstudierna av statinbehandling i förebyggande syfte mot hjärt-kärlsjukdom och som alla entydigt visar att statinbehandling förebygger hjärt-kärlsjukdom.*

som har betydelse för benägenheten till behandling. I den randomiserade studien är sådana variabler eliminerade.

#### **Avvikande resultat i Symphony**

Hur kan så stora studier, omfattande 12 000–20 000 deltagare, visa på så olika resultat av samma sorts behandling av samma patientkategori? Denna diskrepans står ju i bjärt kontrast mot de numerärt betydligt mindre randomiserade kontrollerade långtidsstudierna av statinbehandling i förebyggande syfte mot hjärt-kärlsjukdom och som alla entydigt visar att statinbehandling förebygger hjärt-kärlsjukdom.

Enkla skäl såsom effekt av statinbehandlingen på LDL-kolesterol och graden av patientföljsamhet syntes inte föreligga som förklaring till det negativa resultatet i Symphony.

#### **Möjliga förklaringar**

En viktig och första möjlig förklaring till bristen i samstämmighet mellan de observationella studierna kan ligga i mätfel och störfaktorer enligt ovan. I observationsstudier är störfaktorer ett svårt problem, eftersom dessa studier inte är randomiserade. Även om en stor mängd anpassningar görs för att korrigera för benägenhetsgraden kan okända faktorer förekomma som inte har korrigerats.

En annan möjlig förklaring skulle kunna vara en högre frekvens av kranskärlsåtgärder bland dem som hade hög benägenhetsgrad för statinbehandling i Symphony -studierna, och att statinbehandling inte har någon effekt på dessa patienter inom denna korta tidrymd. En selektionsmekanism kan dessutom föreligga här: de patienter som är statinbehandlade och kranskärlsåtgärdade är sannolikt generellt sett bättre omhändertagna, och därmed diagnostiseras och registreras också fler akuta händelser bland dem. Detta skulle motverka möjligheterna att spåra en statineffekt i denna observationella studie.

#### **Bifynd**

Som ett bifynd anger man att patienter med låga initiala kolesterol- och LDL-kolesterolvärden skulle ha en sämre prognos om de statinbehandlas. Detta fynd är dock mycket osäkert på grund av de vida konfidensintervall som omger observationen. Detta fynd står också i bjärt kontrast mot fynden i både de randomiserade kontrollerade studierna MIRACL (korttidsbehandling) [3] och Heart Protection Study (HPS) (långtidsbehandling) [4]. I båda dessa studier var effekten på

kranskärlshändelser av statinbehandlingen oberoende av initial LDL-kolesterolnivå.

#### **Ändrar Symphony-resultaten vår behandlingspolicy?**

Mot bakgrund av fynden i Symphony måste frågan ställas hur vi skall omhänderta patienter med akuta koronara syndrom vad gäller statinbehandling. Det faktum att en kontrollerad och två observationella studier motsäger fynden i Symphony-studien gör väl att man inte känner sig övertygad om relevansen i denna. Eftersom behandlingsföljsamhet till långtidsterapi dessutom markant förbättras om behandlingen sätts in redan på sjukhuset efter en akut kranskärlsattack kan denna strategi vidmakthållas.

Stora kontrollerade studier av statinbehandling vid akuta kranskärlshändelser pågår, och dessa kommer förhoppningsvis att kunna svara definitivt på frågan om akutbehandling kan påverka både sjuklighet och dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom på kort sikt. De stora observationella studierna kan inte användas för att rekommendera behandlingar i policydokument; därtill behövs fortfarande det oslagbara kliniska forskningsverktyget, dvs den randomiserade kontrollerade kliniska prövningen. Den observationella studien kan däremot användas för att generera hypoteser.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har under de senaste tre åren erhållit forskningsstöd från följande läkemedelsföretag: AstaCaroten, Astra Zeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Merck, Novartis, Pfizer, Pharmacia och Shionogi.

#### **Referenser**

1. Olsson A. Statiner ska sättas in akut på sjukhus. Livsstilsrelaterade åtgärder vid kranskärlssjukdom får dock inte glömmas. *Läkartidningen* 2001;98:2704-7.
2. Newby L, Kristinsson A, Bhapkar MV, Aylward PE, Dimas AP, Klein WW, et al. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;287:3087-95.
3. Schwartz G, Olsson AG, Ezekowitz MU, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-21.