

JUPITER ger inget stöd för ändrade riktlinjer för hjärt-kärlprevention

Blygsam absolut riskreduktion och osäkra långtidseffekter



JAN HÅKANSSON, distriktsläkare, Krokoms hälsocentral, ordförande SFAM.L (Svensk förening för allmänmedicin; läkemedelsrådet) jan.hakansson@jll.se

JUPITER (Justification for the use of statins in the primary prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin) [1] är den första studie som visar att rosuvastatin har effekt på kliniskt relevanta mått som hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död.

Rosuvastatin tar därmed ett steg framåt till samma nivå som tidigare väldokumenterade statiner, där främst simvastatin, pravastatin och atorvastatin visat sådan effekt, även om de senare har en betydligt mer omfattande dokumentation för behandling av stora patientgrupper, både som sekundär- och som primärprevention.

JUPITER väcker frågor dels om var gränserna för primärprevention med läkemedel ska sättas, dels om det är något mer än sänkningen av LDL-kolesterol som är orsak till statinernas effekt att minska risken för allvarliga hjärt-kärlsjukdomar.

Nytan av statiner för personer med etablerad aterosklerotisk kärlsjukdom liksom många andra patientgrupper med hög risk (diabetes mellitus, njursjukdom etc) är väldokumenterad och etablerad i behandlingsrekommendationer [2, 3]. Frågan om gränserna för primärprevention för friska personer med riskfaktorer är däremot kontroversiell.

Etisk problematik vid primärprevention

Vid primärprevention är det ju definitionsmässigt friska människor med mer eller mindre starka riskfaktorer som ska rekommenderas förebyggande behandling, kanske i flera decennier. Det innebär att det finns en etisk problematik, som är mer komplex än när redan insjuknade personer rekommenderas åtgärder för att minska risken för åter-

insjuknande. Behandlingsvinst i form av minskad morbiditet och mortalitet är i absoluta tal mindre vid primär- än vid sekundärprevention med statiner [4]. Toleransen för biverkningar är i regel också mindre hos friska personer med riskfaktorer.

Det är alltså många tänkbara konsekvenser som måste beaktas innan indikationerna för primärprevention vidgas på det sätt som Anders G Olsson efterlyser i en artikel i detta nummer av Läkartidningen.

Den absoluta riskreduktionen viktigast

I dagens riktlinjer för primärprevention rekommenderas att en sammanvägd bedömning av patientens totala risk görs med hänsyn tagen till den enskilda individens sjukdomsbild, levnadsvanor, laboratorievärden, familjehistoria och psykosociala faktorer [2]. Därtill betonas att patientens egna önskemål om, ansvar för och möjlighet till att förbättra sin riskprofil måste uppmärksammas.

Med gällande riktlinjer skulle inte många – om ens någon – av de personer som ingick i JUPITER-studien rekommenderas behandling med statiner. Hur ska då den imponerande relativa riskreduktionen på 44 procent för primära effektmått och 47 procent för hårda effektmått tolkas överförd till vardagssjukvård?

Nyckeln ligger som så ofta i att se till den absoluta riskreduktionen. Man ser då att i JUPITER var risken att drabbas av någon kardiovaskulär händelse 2,8 procent i placebogruppen och 1,6 procent i rosuvastatingruppen under 1,9 års behandling. Motsvarande siffror för det kliniskt viktigaste effektmåttet – hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död – var 1,8 procent respektive 0,9 procent.

Annorlunda uttryckt: Om du använder rosuvastatin 20 mg i 1,9 år ökar din chans att undvika hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död från 98,2 till 99,1 procent.



Illustration: Cristina Pedrazzini/SPL

Ett piller för att hålla hjärtat friskt? JUPITER-studien ger inga hållpunkter för att vidga dagens riktlinjer för primärprevention av hjärt-kärlsjukdom.

Number needed to treat (NNT) (som egentligen bara är ett annat sätt att uttrycka absolut riskreduktion): 120 personer måste behandlas under 1,9 år för att 1 av dem ska undvika en hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död.

Med dagens pris för rosuvastatin (Crestor 20 mg) skulle denna insats kosta drygt 1 miljon kronor.

Säkerheten inte tillräckligt utredd

Man kan inte – som man gör i redovisningen av JUPITER och refereras av Anders G Olsson – extrapolera resultaten till 5 år, eftersom det förutsätter att

SAMMANFATTAT

JUPITER-studien väcker frågor om vad som är rimlig farmakologisk primärprevention av hjärt-kärlsjukdom.

Trots imponerande relativ riskreduktion är den absoluta riskreduktionen så blygsam att utvidgade indikationer för behandling med rosuvastatin (eller andra statiner) inte säkert gör mer nytta än skada på lång sikt.

Den korta uppföljningstiden gör att många frågor om långsiktig säkerhet är obesvarade.

Huruvida högkänsligt C-reaktivt protein (hsCRP) ska bli ett alternativ eller komplement till LDL-kolesterol vid riskbedömning måste undersökas närmare innan behandlingsriktlinjer förändras.

utvecklingen fortsätter linjärt i samma riktning som i JUPITER-studien under flera följande år, något som är långt ifrån givet.

Att vi inte har data för mer än knappt 2 år är för övrigt – vid en kritisk granskning – en av svagheterna i studien, eftersom vi måste veta mer om säkerhetsfrågorna för en behandling som är avsedd att pågå i flera decennier med kraftig sänkning av kolesterolvärden och inflammatoriska parametrar. Kurvorna för död oavsett orsak närmar sig varandra på ett oroande sätt för de studiedeltagare som deltog länge i studien.

En fråga som också väcks är om resultaten från JUPITER kan betraktas som en klasseffekt för statiner, dvs att resultaten kan förväntas gälla även för de statiner som har betydligt mer omfattande dokumentation och där några (simvastatin och pravastatin) kostar en bråkdel av det patentskyddade rosuvastatin.

Den frågan lär bli belyst i kommande eftergranskningar av tidigare statinstudier, men oavsett om man på så sätt skulle kunna påvisa att man kan uppnå liknande resultat som i JUPITER till en betydligt lägre kostnad kommer många frågetecken om etik, säkerhet och kostnadseffektivitet att kvarstå när utvidgning av indikationerna för primärprevention med statiner diskuteras.

Anmärkningsvärt få biverkningar

Vid primärprevention har biverkningsproblem en särskild betydelse, eftersom även en ganska måttlig biverkningsproblematik snabbt »åter upp« fördelar med behandlingen. I JUPITER sågs mycket få biverkningar med rosuvastatin – anmärkningsvärt få förväntade statinbiverkningar som leverpåverkan, muskelvärk och mag-tarmproblem.

Desto mer anmärkningsvärt är detta,

eftersom de första provningarna med rosuvastatin väckte frågor om säkerheten, förutom om förväntade dosberoende statinbiverkningar också om njurfunktionsbiverkningar.

En oväntad biverkan som förekom signifikant mer i rosuvastatingruppen var debut av diabetes mellitus. Om det var en tillfällighet eller om behandling med rosuvastatin verkligen ökar risken för diabetes behöver granskas i framtida studier. Även i den frågan var studietiden för JUPITER för kort för att ge något säkert svar. Risken för att utveckla cancer skilde sig inte mellan grupperna, men en studie på mindre än 2 år är alldeles för kort för att belysa den frågan.

hsCRP ännu ingen säker riskmarkör

Hur ska man då se på högkänsligt C-reaktivt protein (hsCRP) som riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom? Som Anders G Olsson redovisar har det länge funnits misstankar om att det är något mer än påverkan på olika kolesterolfraktioner som förklarar statinernas förebyggande effekt.

Hur mycket av den effekt som sågs i JUPITER som ska tillskrivas den inflammatoriska komponenten, den kraftiga LDL-sänkningen eller någon annan patofysiologisk mekanism går inte att utläsa ur studien.

JUPITER sätter ändå fokus på att inte bara personer med höga LDL-nivåer kan ha nytta av statinbehandling. I den mest omfattande metaanalysen av statinstudier fann man ett linjärt samband mellan graden av LDL-sänkning och den relativa riskreduktionen för allvarliga hjärt-kärlhändelser, oavsett om det rörde sig om primär- eller sekundärpreventiva studier, studier med högrisk- eller lågriskpatienter eller personer med höga eller låga kolesterolvärden [4]. För att omsätta sådana resultat i prak-

tisk sjukvård är det åter frågan om den absoluta risken och den absoluta riskreduktionen, som är avgörande för om behandlingen ska rekommenderas.

Huruvida mätning av hsCRP – ytterligare en surrogatvariabel – tillför något i bedömningen av risk för allvarlig hjärt-kärlsjukdom och ska införlivas i den totala riskbedömningen är ännu för tidigt att fastställa. Att det finns ett statistiskt samband mellan hsCRP och aterosklerotisk sjukdom behöver inte betyda att det är ett kausalsamband [5].

En uppenbar risk är att behandlingen blir alltmer inriktad på att korrigera laboratorievärden innan vi vet om det är till nytta, snarare än att göra en helhetsbedömning av den enskilde patientens risker och möjligheter.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
2. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Information från Läkemedelsverket. 2006;(17)3.
3. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. 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(9493):1267-78.
5. Schunkert H, Samani NJ. Elevated C-reactive protein in atherosclerosis – chicken or egg? *N Engl J Med*. 2008;359:1953-5.

Prenumerera på Läkartidningen!

Ring 08-790 33 41



Utmanande saklig
Läkartidningen