

Simvastatin 40 mg som sekundärprofylax: Effektivt, tolerabelt och kostnadseffektivt!

Vi delar inte Anders G Olssons slutsats att atorvastatin 80 mg är bättre än simvastatin 40 mg för patienter med koronarsjukdom. Den lilla vinst som erhålls vid en ytterligare sänkning av LDL (dvs höjning av statindosen) balanserar inte nackdelarna i form av behandlingsrisker och ökade kostnader.

I Läkartidningen 1–2/2006 [1] föreslår Anders G Olsson (AGO) 2,0 mmol/l som nytt målvärde för LDL-kolesterol vid kolesterolsänkande behandling av kärlsjuka individer. Det är hans slutsats efter att ha redogjort för ett par studier där högdos atorvastatin (80 mg) jämförts med mindre intensiv statinbehandling av koronarsjuka personer. AGOs slutsatser baseras delvis på IDEAL-studiens [2] jämförelse med simvastatin i en medeldosering av 24 mg/dag, en jämförelse som möjligen inte är rättvisande då 40 mg/dag är den dosering som är bäst dokumenterad för simvastatin [3].

Vi delar inte denna slutsats utan vill

ANDERS HERNBORG

allmänläkare; informationsläkare, Läkemedelskommittén Halland; medlem i SFAMs läkemedelsråd Anders.Hernborg@telia.com



PAUL HJEMDAHL

professor, överläkare, institutionen för medicin, enheten för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna Paul.Hjemdahl@ki.se



JAN HÅKANSSON

distriktsläkare, Hälsocentralen, Krokom, ordförande i Läkemedelskommittén Jämtland och i SFAMs läkemedelsråd Jan.Hakansson@jll.se

Lägre LDL-kolesterol är bättre!

Sikta på 2 mmol/l i sekundärpreventiv behandling



ANDERS G. OLSSON, professor, innermedicin, institutionen för medicin och vård, Hälsocentralen, Krokom, Universitetssjukhuset, Jämtland andocentralen.se

Är 2006 har gjorts ett stort antal studier som visar att en sänkning av LDL-kolesterol med 1 mmol/l minskar risken för kardiovaskulära händelser med 21 procent.

Enligt resultaten i de båda studier som presenteras i denna artikel, så är det inte tillräckligt att sänka LDL-kolesterol med 1 mmol/l. Det krävs en sänkning av 2 mmol/l för att risken för kardiovaskulära händelser ska minskas med 42 procent.

Modellpoängningsmetoden visar att de båda behandlingsgrupperna var mycket lika i utslagsvärden. Det är 21 procent av de som behandlades med 2 mmol/l.

Enligt resultaten i de båda studier som presenteras i denna artikel, så är det inte tillräckligt att sänka LDL-kolesterol med 1 mmol/l. Det krävs en sänkning av 2 mmol/l för att risken för kardiovaskulära händelser ska minskas med 42 procent.

Modellpoängningsmetoden visar att de båda behandlingsgrupperna var mycket lika i utslagsvärden. Det är 21 procent av de som behandlades med 2 mmol/l.

Artikelförfattarna håller inte med Anders G Olsson.

argumentera för att simvastatin 40 mg i dagsläget bör erbjudas flertalet patienter med koronarsjukdom. Våra argument är främst att den lilla vinst som erhålls vid en ytterligare sänkning av LDL (dvs höjning av statindosen) inte balanserar den ökade risken för biverkningar och behandlingsavbrott, samt den för dagen cirka 20 gånger högre kostnaden för maxdos av atorvastatin.

När nya viktiga studier publiceras i internationella medicinska tidskrifter inbjuds ofta en av studien och dess uppdragsgivare oberoende auktoritet att kommentera resultaten. Avsaknad av jäv ökar naturligtvis möjligheterna till helt eller delvis andra konklusioner än författarnas till den aktuella studien. AGO är medförfattare till den artikel han refererar [2] och därmed inte den mest lämpade att dra mera långtgående slutsatser av de egna fynden. Ökad observans på jävsförhållanden kanske är något för Läkartidningen att ta efter?

AGO anger att en intensivare kolesterolsänkning hos

hjärtinfarktpatienter, som i IDEAL, kan förhindra ytterligare 68 fall av kardiovaskulära händelser per 1 000 patienter under 5 år (13,6 fall/1 000 patientår). Med kardiovaskulära händelser brukar man, om man inte uttryckligen definierar något annat, avse totala antalet hjärtinfarkter, akut hjärtdöd och stroke – »major cardiovascular event« (MCE).

Den absoluta skillnaden i MCE mellan de jämförda grupperna i IDEAL-studien [2] var 1,7 procent, alltså 17 färre händel-

ser per 1 000 behandlade i 4,8 år (3,5 fall/1 000 patientår). AGOs mer fördelaktiga siffra innefattar även revaskulariseringsingrepp, vilka är mindre allvarliga och mer svårvärderade, framför allt i en öppen studie som IDEAL. Mortaliteten minskade inte med högdos atorvastatin i vare sig TNT [4] eller IDEAL [2]. Om atorvastatin 80 mg medför färre MCE än simvastatin 40 mg vet vi inte, men vi har anledning att misstänka att eventuella skillnader skulle ha varit än mindre med en mer adekvat dosering av simvastatin.

60 patienter med genomgången hjärtinfarkt måste, beräknat på resultaten i IDEAL, behandlas med atorvastatin 80 mg i stället för simvastatin 24 mg i 4,8 år

för att en av dem under denna tid ska undvika eller senarelägga en MCE. Merkostnaden för detta är med dagens priser 1,67 miljoner kronor (95 procents konfidensintervall, 0,92 till 10,4 miljoner kr). Om simvastatin 40 mg är effektivare än 24 mg skulle den inkrementella kostnaden för prevention med högdos atorvastatin bli än större.

Det är således avsevärda sjukvårdskostnader som måste prioriteras mot annan prevention och behandling. De allra flesta patienterna torde få en både kostnadseffektiv och mycket bra prevention med simvastatin 40 mg.

Många biverkningar vid statinbehandling är dosberoende. Dubbelt så många patienter, nästan en av tio, fick avsluta högdosbehandlingen med atorvastatin på grund av biverkningar jämfört med behandlingsavbrotten i simvastatin-

gruppen. Leverenzymstegringar var tio gånger vanligare med högdos atorvastatin i IDEAL [2] och sex gånger vanligare i TNT [4]. Myalgier var dubbelt så vanliga med högdos atorvastatin i IDEAL, men de resulterade inte i allvarliga muskelbiverkningar (2). Eventuella långsiktiga biverkningar vid högdosbehandling med atorvastatin under längre tid än fem år vet vi än så länge betydligt mindre om än då det gäller motsvarande behandling med simvastatin 20–40 mg.

Endast några enstaka av det tjugotal större, kontrollerade statinstudier som publicerats har varit upplagda så att man eftersträvat ett visst målvärde vad gäller LDL-kolesterol. I de flesta studierna har man gett en bestämd dos statin, som i den största statinstudien HPS: 40 mg simvastatin. Om patienten tolererar simvastatin 40 mg anser vi att det i dagsläget är det rimligaste första valet vid sekundärprevention utifrån dokumenterad effekt, tolerabilitet och pris.

Högre doser statin, kombinationsbehandling med andra kolesterolsänkare eller målvärden för LDL-kolesterol på 2,0 mmol/l eller ännu lägre (vilket också föreslagits), förefaller ge mycket små ytterligare vinster till ett pris av ökade kända och möjliga okända biverkningar och en oerhört mycket högre kostnad.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders Hernborg och Jan Håkansson är medlemmar i Svensk förenings för allmänmedicin läkemedelsråd (SFAM.L). Anders Hernborg är informationsläkare och sammanställare i terapigrupp för hjärta-kärl i Läkemedelskommittén Halland, Jan Håkansson är ordförande i Jämtlands läkemedelskommitté, och Paul Hjemdahl är ledamot i LÄKSAK och ordförande i LÄKSAKs expertgrupp för hjärt-kärlsjukdomar.*

REFERENSER

1. Olsson A. Lägre LDL-kolesterol är bättre! Sikta på 2 mmol/L i sekundärpreventiv behandling. Läkartidningen 2006;103:22-3.
2. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294:2437-45.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; 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.

Replik:

Gärna simvastatin, men LDL-kolesterol ska vara under 2 mmol/l i sekundärprevention

Redan sommaren 2004 flaggade amerikanarna för att ett lägre målvärde för LDL-kolesterol borde införas för patienter med särskilt hög risk. Sedan dess har flera stora interventionsstudier och metaanalyser publicerats som bekräftar hypotesen att om vi sänker LDL-kolesterol ännu ambitiösare kan vi ytterligare förbättra prognosen för våra patienter.

Svensk vitalstatistik visar att cirkulationsorganens sjukdomar alltjämt står för nära hälften av alla dödsfall, ofta resulterande i prematur död. Vidare minskar denna dödlighet som ett tecken på att sjukdomen och dess förlopp är påverkbara med preventiva och terapeutiska metoder. Dessa två fakta får mig att fasthålla vikten av en fortsatt proaktiv, preventiv och terapeutisk attityd från allmänhet och sjukvårdsansvariga. Behandlingsmål bör skäpas och implementationsåtgärder intensifieras beträffande alla påverkbara riskfaktorer, detta i synnerhet hos personer med särskilt hög risk för framtida insjuknande. Samhället måste fortsatt avsätta betydande resurser för att bekämpa denna folksjukdom.

Detta har man insett i Storbritannien, där Joint British Societies, dvs en gemensam arbetsgrupp från British Cardiac Society, British Hypertension Socie-

ty, Diabetes UK, HEART UK, Primary Care Cardiovascular Society och The Stroke Association gemensamt har utformat multidisciplinära riktlinjer mot aterosklerosjukdom och för personer med hög risk härför [1]. Behandlingsmålen för lipider lyder så:

»Hos alla högriskindivider rekommenderas en rigorös kontroll av blodkolesterol med följande mål:

Det optimala totalkolesterolmålet är < 4,0 mmol/l och low density lipoprotein (LDL) kolesterol < 2 mmol/l, eller en 25 procentig minskning av totalkolesterol och en 30 procentig minskning av LDL-kolesterol, vilket dera än får personen till det lägsta LDL-kolesterolvärdet. « ... »Total- och LDL-kolesterolmålen kan vanligen uppnås med lipidsänkande läkemedel förskrivna i doser vars effekt och säkerhet har visats i prövningar. «

Storbritannien, som traditionellt varit konservativt beträffande lipidbehandling i hjärt-kärlprevention har alltså distanserat sig väsentligt från den nivådebatt vi har för närvarande i Sverige.

Det är svårt att ur Hernborgs, Hjemdahls och Håkanssons (3H) skrivning utläsa om man är kritisk mot atorvastatins effekt i allmänhet i jämförelse med simvastatin eller mot ett nytt skarpare behandlingsmål. Det allmänna intrycket är att 3H tycker att allt är bra som det är. Det anser inte jag. Jag ser IDEAL-studiens resultat som en hävstång ur vilken man kan utläsa att i dag etablerad förebyggande statinbehandling är suboptimal och kan förbättras. Naturligtvis ska simvastatin 40 mg dagligen därvid utnyttjas till max.

Enligt HPS-studiens extrapolerade effektberäkning skulle 40 mg simvastatin reducera LDL-kolesterol med 42 procent [2]. Med en 42-procentig reduktion av LDL-kolesterol klarar sig alla patienter med ett obehandlat LDL-kolesterol på 3,5 mmol/l eller mindre med 10–40 mg simvastatin dagligen för att nå målet 2,0 mmol/l. Ur RIKS-HIA hämtas siffror för 2003–2005, utvisande att för patienter med hjärtinfarktdiagnos och lipidsänkarbehandling före ankomst till



ANDERS G OLSSON

professor, internmedicin, institutionen för medicin och vård, Hälsouniversitetet, Universitets-sjukhuset, Linköping andol@imv.liu.se

sjukhus, var det 12 procent som hade LDL >3,5 mmol/l medan 35 procent låg över denna nivå hos obehandlade (Ulf Stenström, pers medd.).

Den allra största delen av patienterna klarar sig alltså på simvastatin 40 mg dagligen eller lägre. Om det obehandlade LDL-kolesterolet är högre bör ytterligare åtgärder vidtas, där atorvastatin är ett alternativ, eftersom läkemedlet är väldokumenterat från effektivitets- och säkerhetssynpunkt [3]. Men naturligtvis finns andra alternativ.

I samarbete med oberoende hälsoekonomer bearbetas nu IDEAL-materialet från cost-benefitsynpunkt. Här är inte platsen att ge resultaten, men jag kan i alla fall upplysa om att cost-benefitanalysen med IDEAL-studien som utgångspunkt visar att resultatet ligger inom vad man brukar anse vara ekonomiskt acceptabelt.

Kranskärslssjukdomens kliniska uttryck håller på att ändra karaktär [4]. Detta märks inte minst när man genomför stora interventionsstudier. De kliniska manifestationerna har blivit färre och mindre till sitt engagemang av hjärtmuskeln, säkerligen beroende på en allt bättre behandling i allmänhet av patienter med kranskärslssjukdom. Denna lyckliga utveckling gör det emellertid allt svårare att genomföra stora interventionsstudier med bibehållna krav på väldefinierade kliniska effektmått. I IDEAL ville vi ändå behålla de klassiska definitionerna av »major coronary events«. Men även en inläggning på sjukhus för instabil angina, även en kranskärslsätgärd innebär ett stort lidande och kanske ångest för patienter, och i en utvärdering av den kliniska vinsten av behandlingen måste även dessa manifestationer kunna medräknas. Studiens obblindade design kan förvisso ha påverkat beslutsfattning av kranskärslsätgärd i viss omfattning, men storleksordningen av denna eventuella bias torde vara begränsad, särskilt som effektskillnaden i stort sett sammanföll med andra hårdare mått.

IDEAL-studien är i sin design mycket nära det kliniska rutinomhändertagandet av postinfarktpatienten. 75 procent av patienterna stod redan före randomiseringen på statin, och 50 procent tog simvastatin mot 11 procent som tog atorvastatin. Patienter som randomiserades till simvastatin behövde således

bara fortsätta obblindat med sin mediciner. Detta är sannolikt förklaringen till varför behandlingstroheten var så mycket större i IDEAL än i många andra studier, 95-procent i simvastatinarmen och 89 procent i atorvastatinarmen i medeltal under studien.

Detta faktum kan även ha bidragit till att troheten var högre i simvastatingruppen än i atorvastatingruppen. Även i den senare gruppen var sålunda behandlingstroheten mycket hög.

»Jag ser IDEAL-studiens resultat som en hävstång ur vilken man kan utläsa att i dag etablerad förebyggande statinbehandling är suboptimal och kan förbättras.«

Vi vet att högdos statin är förenat med fler subjektiva och laboratoriemässiga biverkningar. Vad 3H dock utesluter att nämna är att skälen till behandlingsavbrott på grund av biverkningar i atorvastatingruppen var milda och benigna. Vad 3H också utesluter att nämna är de

mycket låga frekvenser av leverenzymstegringar i de båda behandlingsgrupperna, exempelvis ALT >3 gånger över normalgränsen 0,11 procent i simvastatingruppen och 0,97 procent i atorvastatingruppen, alltså mycket låga frekvenser för båda behandlingarna. Men det låter naturligtvis mycket allvarigare att skriva att leverenzymstegring var 10 gånger högre i atorvastatingruppen. Den kliniska relevansen av måttlig leverenzymstegring under statinbehandling kan också ifrågasättas. Jämfört med många andra läkemedel är statinbehandling även i här aktuell dos att betrakta som en säker behandling.

Vart blåser vinden? Redan sommaren 2004 flaggade amerikanerna för att ett lägre målvärde för LDL-kolesterol borde införas för patienter med särskilt hög risk [5]. Sedan dess har flera stora inter-

ventionsstudier och metaanalyser publicerats som bekräftar hypotesen att om vi sänker LDL-kolesterol ännu ambitiösare så kan vi ytterligare förbättra prognosen för våra patienter. Med säkerhet kommer vi i framtiden att se skarpare målvärden och högre ambitioner i bekämpningen av vår vanligaste dödsorsak. IDEAL-studiens resultat kommer, precis som 4S och HPS för simvastatin, finnas kvar långt efter det att patentet för atorvastatin gått ut.

REFERENSER

1. Prepared by: British Cardiac Society BHS, Diabetes UK, HEART UK, Primary Care Cardiovascular Society, The Stroke Association, JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice 10.1136/hrt.2005.079988. Heart. 2005;91:v1-52.
2. 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.
3. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg Versus 10 mg Derived from Analysis of 49 Completed Trials in 14,236 Patients. Am J Cardiol 2006;97: 61-7.
4. Grundy SM. The Changing Face of Cardiovascular Risk. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46:173-175.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr, Stone NJ, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines 10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E. Circulation. 2004;110:227-39.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har erhållit forskningsstöd och/eller haft konsultuppdrag åt AstraZeneca, Fournier, MSD, Novartis, Pfizer, Sankyo, Schering-Plough.*

Fler debattinlägg på webben!

Intresset att debattera och komma med inlägg i Läkartidningen är glädjande stort. Därför har vi även öppnat webben – www.lakartidningen.se – för debattartiklar, brev och övriga synpunkter. Rubrikerna och författarnamn till artiklarna kommer att redovisas på tidningens debattsidor med hänvisning till att texten i sin helhet finns på webbplatsen. Artiklarna nedan är de första vi publicerar på denna nya debattavdelning.

■ Effektivisera hemsjukvården – se över vårdens »fältarbete«! *Per Stenberg*
 ■ Finns det försvar för abort? *Arne Simonson*
 ■ Bovete var boven i dramat *Magdalena Resmark*

■ Hur långt skall man utreda diffusa symtom som kan bero på hypotyreos? *Stig Areskoug*
 ■ Replik. Värdefullt att fördjupa diagnostiken *Bo Wiklund, P O Sandberg*