

## **Bakgrundsdocumentation**

### **Behandling med lipidsänkande läkemedel vid prevention av hjärt-kärlsjukdomar**

---

#### **Behandling av hyperlipidemi - nationella och internationella guidelines**

*Ulf de Faire och Bo Angelin*

---

I det expertmöte om behandling av hyperlipidemi, som Läkemedelsverket i februari 1999 anordnade i samarbete med Statens Legemiddelverk i Norge (1), reviderades rekommendationerna från 1995, där diabetiker nu jämfördes med patienter med etablerad kranskärlssjukdom och annan aterosklerotisk sjukdom avseende risk (Tabell I). I jämförelse med rekommendationerna från 1995 sänktes också behandlingsmålet för kolesterol och sattes lika med önskvärd nivå för kolesterol och LDL-kolesterol (<5,0 respektive <3,0 mmol/L). I behandlingsrekommendationerna från 1999 har man också helt lämnat de tidigare LDL/HDL-kvoterna för bedömning av behandlingsindikation.

## Tabell I Sammanfattning av rekommendationer från Läkemedelsverket 1999

### Riskgrupper

#### 1. Patienter med

- etablerad kranskärslsjukdom, CHD
- annan aterosklerotisk sjukdom
- diabetes mellitus typ 2

#### 2. Personer med hög risk för utveckling av CHD, p.g.a följande tillstånd

##### - Hypertoni

- Rökning
- Övervikt, särskilt bukfetma
- Kronisk njursjukdom inklusive njurtransplantation
- Tidig menopaus (<40 år)

#### 3. Föräldrar, syskon och/eller barn med tidig debut av CHD eller annan aterosklerotisk sjukdom (<65 års ålder)

### Läkemedelsbehandling

Önskvärd nivå:

*Kolesterol*

<5,0 mmol/L

*LDL-kolesterol*

<3,0 mmol/L

*Behandlingsmålet* är lika med önskvärd nivå av kolesterol och LDL-kolesterol.

Indikatorer för ökad risk

*Triglycerider*

>2,0 mmol/L,

*HDL-kolesterol*

<1,0 mmol/L.

Det betonades också att risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom ökar med åldern och att förhöjt kolesterol är en starkare riskindikator hos män än hos kvinnor. Vidare hänvisades till nomogram för beräkning av absolut risk, baserat på Framingham Risk Score.

## Socialstyrelsens nationella riktlinjer för kranskärlssjukvård

I Socialstyrelsens dokument från 1999 (2) angavs behandlingsmål för kolesterol (<5,0 mmol/L) och LDL-kolesterol (<3,0 mmol/L) vid etablerad kranskärlssjukdom och dessa riktlinjer ansluter väl till rekommendationerna från Läkemedelsverket, men man anger inga specifika målvärden när det gäller indikationsnivåer. Någon uppdatering av de nationella riktlinjerna avseende behandlingsmål vid hyperlipidemi har därefter inte skett.

## Europeiska riktlinjer

I de europeiska riktlinjer, som publicerades 1998 (3) och som utgick från European Atherosclerosis Society, European Society of Cardiology och European Society of Hypertension, angavs målvärden för totalkolesterol på  $\leq 5,0$  (190 mg/dl) och för LDL-kolesterol på <3,0 mmol/L (115 mg/dl) som sedan också kom att användas som målvärden i rekommendationerna från Läkemedelsverket 1999. Målvärdena var desamma för alla individer, oberoende av kön och ålder. Man definierade fyra riskgrupper, där manifest kranskärlssjukdom eller annan aterosklerosjukdom utgjorde den högsta riskgruppen. För övrigt, var god se genomgång från föregående workshop. De europeiska riktlinjerna är nu under uppdatering och förväntas bli publicerade under hösten 2003. Riskbedömningarna är här baserade på ett europeiskt riskscoresystem ("The Score Project") som bygger på 12 europeiska kohortstudier (4). Tioåriga riskestimat för fatala kardiovaskulära händelser har tagits fram, dels för populationer med låg absolut (medelhavsländer) och dels för populationer med hög CVD-risk (Väst- och Nordeuropa). Den högsta riskgruppen i scoresystemet har en femtonprocentig risk över tio år.

## Amerikanska riktlinjer

Som framhölls redan vid expertmötet 1999 har tidigare amerikanska riktlinjer (5,6) varit mer aggressiva än såväl tidigare svenska/norska riktlinjer som europeiska. Aktuella amerikanska riktlinjer från det s.k. "National Cholesterol Education Programme", *The Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, ATP III)*, utgör en uppdatering av tidigare rekommendationer för kolesteroltestning och omhändertagande (7). Rekommendationerna finns i sin fulla text på nätet (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>) och är en utveckling av det tidigare ATP II-programmet från 1993 och 1994 (8).

I ATP III fastställdes tre målnivåer för behandling av LDL-kolesterol (Tabell II).

**Tabell II Risknivåer och mål med LDL-kolesterolsänkning, ATP III**

| Riskenivå                    | LDL-C mål                |
|------------------------------|--------------------------|
| CHD och CHD-riskequivivalent |                          |
| Multipla (2+) riskfaktorer   | <3,4 mmol/L (<130 mg/dL) |
| 0-1 riskfaktorer             | <4,1 mmol/L (<160 mg/dL) |

Principerna för behandling baseras på konceptet att ju högre risk för CHD, desto intensivare behandling krävs (Tabell III-V).

**Tabell III Behandlingsprinciper hos personer med CHD eller CHD-risk ekvivalenter, ATP III**

| <b>LDL-kolesterolinivåer</b>          | <b>Målnivå</b>              | <b>Start av kostråd</b>                                                            | <b>Start av farmakologisk behandling</b>                |
|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| ≥3,4 mmol/L<br>(≥130 mg/dL)           | <2,6 mmol/L<br>(<100 mg/dL) | ≥2,6 mmol/L<br>(≥100 mg/dL)                                                        | Start av farmakologisk behandling samtidigt med kostråd |
| 2,6 - 3,3 mmol/L<br>(100 - 129 mg/dL) | <2,6 mmol/L<br>(<100 mg/dL) | ≥2,6 mmol/L<br>(≥100 mg/dL)                                                        | Överväg farmakologisk behandling                        |
| <2,6 mmol/L<br>(≤100 mg/dL)           | <2,6 mmol/L<br>(<100 mg/dL) | Kostråd och livsstilsintervention med tonvikt på viktkontroll och fysisk aktivitet | Farmakologisk behandling ej indicerad                   |

**Tabell IV Behandling av personer med multipla (2+) riskfaktorer, ATP III**

| <b>Tioårig risk</b> | <b>LDL-mål</b>              | <b>Start av livsstilsmodifikationer</b> | <b>Start av farmakologisk behandling</b>      |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| >20%                | <2,6 mmol/L<br>(<100 mg/dL) | ≥2,6 mmol/L<br>(≥100 mg/dL)             | Som för CHD- och CHD-risk ekvivalentpatienter |
| 10-20%              | <3,4 mmol/L<br>(<130 mg/dL) | >3,4 mmol/L<br>(≥130 mg/dL)             | >3,4 mmol/L<br>(≥130 mg/dL)                   |
| <10%                | <3,4 mmol/L<br>(<130 mg/dL) | >3,4 mmol/L<br>(≥130 mg/dL)             | >4,1 mmol/L<br>(≥160 mg/dL)                   |

**Tabell V Handläggning av personer med 0-1 riskfaktorer, ATP III**

| <b>Riskkategori</b> | <b>LDL-mål</b>              | <b>Start av livsstilsmodifierande åtgärder</b> | <b>Att överväga farmakologisk behandling (efter start av livsstilsmodifierande åtgärder)</b> |
|---------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0-1 riskfaktor      | <4,1 mmol/L<br>(<160 mg/dL) | >4,1 mmol/L<br>(>160 mg/dL)                    | >4,9 mmol/L<br>(≥190 mg/dL)                                                                  |

Personer med CHD och CHD-riskequivallenter har mycket hög risk för framtida CHD-händelser (tioårig risk >20%). Till CHD-riskequivallenter räknas annan klinisk aterosklerotisk sjukdom som perifer artärsjukdom, abdominell aortaaneurysm, carotisengagemang (tidigare stroke med

carotisursprung eller >50% stenosis på angio eller ultraljud), och andra former av klinisk aterosklerotisk sjukdom, som exempelvis renal artärsjukdom. I ATP III räknas även diabetes typ 2 som CHD-riskequivivalent. Personer med multipla riskfaktorer (2+) med tioårig risk >20% enligt riskscore handläggs som CHD-patienter avseende LDL-mål och interventioner. Riskberäkningarna är baserade på Framinghams riskscore. Definitionen av en person med multipla (2+) riskfaktorer är baserad på följande riskfaktorer: Cigarettrökare, hypertoni, lågt HDL-kolesterol (<40 mg/dl), familjaritet för prematur CHD (män <55 år och kvinnor före 65 år). Tioårsriskerna för CHD beräknas från nomogram på liknande sätt som tidigare gjorts i de europeiska riktlinjerna.

De behandlingsmässiga principerna skiljer sig naturligtvis, beroende på vilken riskkategori man tillhör.

ATP III skiljer sig inte från ATP II vad gäller målvärden, men fokuserar mer på multipla riskfaktorrubbningsgrupper och lyfter patienter med typ 2-diabetes utan CHD till samma risknivå som CHD-patienter, d.v.s. jämför diabetikerna med CHD-riskequivivalenter. Detta ansluter ju också till de rekommendationer vi i Sverige/Norge utarbetade 1999. Vidare identifieras LDL-kolesterolvärden <2,6 mmol/L (100 mg/dl) som optimalt. Man har också valt att höja gränserna för lågt HDL från <35 mg/dl till <40 mg/dl. Man rekommenderar dessutom ett bredare lipoproteinbatteri (totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider) som initial lipidtest snarare än screening för totalkolesterol och HDL.

## Kommentarer

Sedan föregående expertmöte i Läkemedelsverkets regi, 1999, har enbart amerikanska riktlinjer, ATP III, uppdaterats, men med relativt små förändringar jämfört med tidigare. Europeiska riktlinjer är nu under uppdatering. Huvudbudskapet från de amerikanska riktlinjerna är att optimal LDL-kolesterolvärde skall ligga under 2,6 mmol/L och att man mer än tidigare betonar absolut tioårig CHD-risk, baserat på Framingham risk score. Det finns dock vissa problem med att applicera Framingham score på skandinaviska populationer, något som framhölls redan 1999. Framingham scoren har sämre precision att predicera risk i det låga riskscoreintervallet hos skandinaviska och europeiska populationer, men fungerar tillfredsställande vid högre risknivåer (4). Riskgrupperingar baserade på Framingham scoren kan dock tjäna som bra modeller för nationellt anpassade riskscoreberäkningar. Det europeiska riskscore systemet, anpassat för populationer med varierande CVD-risk, ger sannolikt mer adekvata absoluta riskestimater avseende fatala kardiovaskulära händelser än Framingham scoren, men båda riskscore systemen är användbara för att identifiera individer med hög absolut risk. Uppföljningsdata av stora hälsokontrollundersökningar i Sverige, den s.k. AMORIS-studien, kan tyda på att apo-B och apo A-1 samt kvoten apo-B/apo A-1 skulle kunna ytterligare förbättra prediktionen av CHD-risk, även inom intervaller med normala eller låga LDL-kolesterolvärden (9). Det behövs emellertid ytterligare epidemiologiska och kliniska data för att säkrare fastställa deras värden som riskprediktorer i förhållande till konventionella gränsvärden för LDL-kolesterol.

Implementeringen av de amerikanska ATP III-riktlinjerna har nyligen diskuterats (10) mot bakgrund av att ytterligare klinisk dokumentation tillkommit, bl.a. från MIRACL (11) och HPS (12). Det framhålls i denna kommentar (10) att vi mer än tidigare bör betrakta underliggande CHD-risk som styrinstrument för behandlingsintensiteten snarare än kolesterolvärdena i sig. I HPS (12) sågs ju också positiva statineffekter med signifikanta riskreduktioner även hos individer med LDL-kolesterolvärden under 2,6 mmol/L. Detta skulle hypotetiskt kunna tillskrivas andra gynnsamma effekter av statinbehandling på kärlväggen (antiinflammatoriska effekter, effekter på endotelial dysfunktion m.m). Resultaten från MIRACL (11) och även observationella analyser av det svenska RIKS-HIA-materialet (13) med gynnsamma akuta effekter av statinbehandling vid akut koronart

syndrom talar också för att statinbehandling för optimal effekt bör initieras redan i samband med det primära insjuknandet.

## Referenser

1. Behandling av hyperlipidemi; rekommendationer. 1999. *Information från Läkemedelsverket* 7:99.
  2. Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer för kranskärslsjukvård*. 1999. [www.sos.se](http://www.sos.se)
  3. Wood D, de Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
  4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al, on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003. In press.
  5. Grundy SM et al. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the Task Force on risk reduction. *Circulation* 1997;95:2329-31.
  6. Fuster V et al. 27<sup>th</sup> Bethesda Conference: Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. *JACC* 1996;27:957-1047.
  7. Executive summary of the 3<sup>rd</sup> report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
  8. 3<sup>rd</sup> Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high cholesterol in adults (*Adult Treatment Panel III*). Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov>.
  9. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-33.
  10. Ansell BJ, Waters DD. Reassessment of National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III guidelines: one year later. *JACC* 2002;90:524-25.
  11. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, 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;285:1711-18.
  12. 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.
  13. Stenström U, Wallentin L, for the Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-36.
-

# Primär- och sekundärpreventiva studier

Mats Eriksson

---

I flera stora populationsstudier har det klart visats att en sänkning av plasmas kolesterolhalt minskar incidensen av kranskärlsjukdom (CHD). Resultaten har varit relativt entydiga vare sig kolesterolhalten bringats ned genom dietförändringar, "ileal by pass operation" eller läkemedel med olika verkningsmekanismer såsom gallsyrebindande resiner, fibrater, nikotinsyra och statiner. I ett antal studier har också den aterosklerotiska processen utvärderats med angiografi före och under pågående läkemedelsbehandling. Dessa studier har indikerat att lipidreglerande och kolesterolsänkande behandling minskar ateroskerosprogressen samt reducerar uppkomsten av nya aterosklerotiska plack. Ett annat mycket viktigt fynd i flera angiografiska studier har varit att antalet kliniska händelser minskar betydligt mer än vad som förväntats från de ofta mycket små förändringarna som noterats i koronarkärlens angiografiskt framställda innerdiameter. Dock har så gott som alla angiografistudier visat på regress eller åtminstone minskad progress av ateroskerosgraden oavsett vilka läkemedel och kombinationer av läkemedel som givits. Sammantaget talar detta för att inte bara plackstorlek och ateroskerosgrad har betydelse utan att andra faktorer såsom stabilisering av plaque också är en viktig faktor. Detta har i viss mån också konfirmerats i studier där intrakoronart ultraljud används som metod att utvärdera given behandling.

De tidigare studierna har talat för att de mest centrala är att sänka "low density lipoprotein"-kolesterol (LDL-kolesterol). LDL transporterar cirka 70% av plasmas kolesterol. Det definitiva genombrottet för kolesterol- och LDL-kolesterolsänkande behandling kom när HMG-CoA-reduktashämmarna blev tillgängliga. Dessa s.k statiner hämmar kompetetivt det hastighetsreglerande steget i kolesterolsyntesen till priset av en låg frekvens av biverkningar. Med dessa läkemedel blev det plötsligt möjligt att reducera plasmakolesterolvivån med upp till 70%.

Ett fynd som noterats genomgående i de stora statinstudierna är att de positiva effekterna kommit relativt snabbt, ofta redan efter ett halvt till ett års behandling. En tidsperiod som anses kort för att substantiellt påverka ateroskerosprocessen. I den s.k Miracelstudien studerades effekten av högdosstatin given till mycket svårt sjuka hjärtpatienter med instabil angina under endast fyra månader. I studien fann man att strokeincidensen halverades och en positiv effekt noterades också på en kombinerad "end-point" bestående av död, hjärtinfarkt, hjärtstopp och kärlkramp som krävde sjukhusvård (1).

Dessa fynd tillsammans med de tidigare fynden från de angiografiska studierna talar för att, förutom regression av ateroskerosgraden och stabilisering av placken, andra faktorer som förbättrad endotelfunktion, minskad metalloproteinaktivitet och minskad grad av inflammation också kan vara av betydelse. Dessa fynd talar också för att statinerna i sig kan ha LDL-oberoende effekter s.k pleotrofiska effekter. Flera studier har visat att statinerna har antiinflammatoriska effekter som ses i form av en minskning av CRP. Denna statineffekt förefaller vara oberoende av den samtidiga LDL-sänkningen.

Många studier med andra farmaka än statiner har visat goda resultat framförallt vad avser kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Den fortsatta redogörelsen inskränker huvudsakligen sig till primär- och sekundärpreventiva statinstudier. Följsamheten till behandlingen har varit mycket god i alla dessa studier och biverkningsfrekvensen låg under de fem till sex år studierna pågått. Alla är analyserade enligt principen "intention to treat" varför resultaten sannolikt är en underskattning av verkligheten.

De primärpreventiva statinstudierna är "the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) och "the Air/Force/Texas Coronary Artherosclerosis Prevation Study (AFCAPS/TexCAPS). De sekundärpreventiva studierna är Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), "the Cholesterol and Recurrent Event Study (CARE)", "the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" och den senast publicerade "the Heart Protection Study (HPS) se tabell I.

**TABELL I. De viktigaste kontrollerade randomiserade statinstudierna**

| TABELL I. De viktigaste kontrollerade randomiserade statinstudierna |                   |                       |             |                     |             |             |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------|---------------------|-------------|-------------|
|                                                                     | Primär prevention |                       |             | Sekundär prevention |             |             |
|                                                                     | WOSCOPS<br>(2)    | AFCAPS/TexCAPS<br>(3) | 4S (5)      | CARE (6)            | LIPID (7)   | HPS (8)     |
| <b>Population</b>                                                   |                   |                       |             |                     |             |             |
| Män                                                                 | 6595              | 3583                  | 3617        | 3583                | 7498        | 15454       |
| Kvinnor                                                             | 0                 | 997                   | 827         | 576                 | 1516        | 5082        |
| Ålder                                                               | 45-64             | 45-73                 | 35-70       | 21-75               | 31-75       | 40-80       |
| <b>Läkemedel</b>                                                    | Pravastatin       | Lovastatin            | Simvastatin | Pravastatin         | Pravastatin | Simvastatin |
| Dos (mg)                                                            | 40                | 20-40                 | 20-40       | 40                  | 40          | -           |
| Studie<br>duration                                                  | 5                 | 5                     | 5           | 5                   | 6           | 5           |
| <b>LDL-C</b>                                                        |                   |                       |             |                     |             |             |
| Basalt<br>(mmol/L)                                                  | 5,0               | 4,0 <sup>a</sup>      | 4,9         | 3,6                 | 3,9         | 3,4         |
| Behandling<br>(mmol/L)                                              | 4,1               | 3,0 <sup>a</sup>      | 3,2         | 2,5                 | 2,9         | 2,7         |
| <b>Fatal och<br/>icke fatal<br/>MI (%)</b>                          |                   |                       |             |                     |             |             |
| Placebo                                                             | 7,9               | 5,6 <sup>b</sup>      | 28,0        | 13,2                | 15,9        | 11,8        |
| Intervention                                                        | 5,5               | 3,3 <sup>b</sup>      | 19,4        | 10,2                | 12,3        | 8,7         |
| Relativ risk-<br>reduktion<br>(%)                                   | 31                | 40                    | 34          | 24                  | 24          | 26          |
| Absolut<br>risk-<br>reduktion<br>(%)                                | 2,4               | 2,3                   | 8,6         | 3,0                 | 3,6         | 3,1         |

<sup>a</sup> medelvärde

<sup>b</sup> per 1000 patienter/år

## Primärpreventiva studier

Behandling av blodfettssubbningar primärpreventivt är fortfarande kontroversiellt utom i fall med ärftliga blodfettssubbningar och tidiga hjärtinfarkter i släkten. Här kan det till och med bli aktuellt att behandla ungdomar med sådana subbnningar.

Trots detta är primärprevention mycket angelägen då cirka 30% av dem som drabbas av hjärtinfarkt fortfarande avlider i akutskedet. En bedömning av den enskilda patientens globala risk är nödvändig för att bedöma om blodfettssreducerande terapi är indicerad ur primärpreventiv synvinkel.

I "the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" behandlades 6 595 män med LDL-kolesterol basalt på 5,0 mmol/L med 40 mg pravastatin eller placebo under fem år (2). En primära kombinerad "end-point" i form av icke-fatal hjärtinfarkt och CHD-död minskade med 31% medan totalmortaliteten reducerades med 22% vilket dock inte var signifikant ( $p < 0,052$ ). Emellertid visade en analys fyra månader efter studiens slut att totalmortaliteten signifikant minskat i behandlingsgruppen. Behovet av kranskärlsintervention minskade i WOSCOPS i samma storleksordning som noterats i de sekundär preventiva studierna. Ett faktum som ej tillräckligt beaktats.

I "the Air/Force/Texas Coronary Artherosclerosis Prevetion Study (AFCAPS/TexCAPS)" utvärderades effekten av lovastatin 20-40 mg och placebo primärpreventivt hos sammanlagt 6 605 patienter med lätt till måttligt förhöjt LDL-kolesterol på 4,0 mmol/L och med HDL hos män mindre än 1,16 mmol/L och hos kvinnor mindre än 1,21 mmol/L (3). I studien ingick 997 kvinnor. En kombinerad "end-point" bestående av fatal och icke fatal hjärtinfarkt, instabil angina och plötslig hjärtdöd reducerades med 37% efter fem års behandling. Patienterna som ingick i studien var "friskare" än "medelamerikanen" i samma åldersgrupp – färre behandlades för hypertoni och färre var rökare. Regelbunden motion ingick i både placebo- och behandlingsgrupp. Riskreduktionen i studien var oberoende av initial LDL-kolesterolnivå. Totalmortaliteten var lägre i behandlingsgruppen men skillnaden jämfört med placebo var inte signifikant. Det är värt att notera att om inklusionskriterierna i denna studie används för att välja ut behandlingskrävande individer ur populationen kommer ett betydande antal personer att behöva behandlas som idag rekommenderas utifrån gällande riktlinjer

## Sekundärpreventiva studier

Resultaten från the "Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)" innebar det definitiva genombrottet för att kolesterolsänkande terapi leder till minskad mortalitet till följd av hjärt-kärlkomplikationer. Den har följts av ett antal studier där effekten av kolesterolsänkande behandling undersökts hos redan hjärtsjuka och högriskindivider. Resultaten har varit entydiga. Effektiv kolesterolsänkande behandling leder till minskad mortalitet, färre nyinsjuknanden i hjärtinfarkt, mindre behov av kranskärlsintervention och färre fall med "stroke". Statinbehandling i sekundärpreventivt syfte har också utvärderats ur ekonomiskt hänseende och befunnits vara "lönsam" (4).

I 4S-studien ingick 4 444 deltagare med CHD och relativt kraftigt stegrad LDL-kolesterol 4,9 mmol/L (5). Dessa behandlades med antingen simvastatin 20-40 mg och diet eller placebo och diet under fem år. LDL-kolesterol minskade från 4,9 mmol/L till 3,2 mmol/L samtidigt som mortaliteten minskade med 30% och koronara händelser med 34%. I 4S-studien var relationen mellan LDL-kolesterolsänkning och minskningen i koronara händelser kurvilinear ner till LDL-kolesterol mindre än 2,6 mmol/L.

I den följande "the Cholesterol and Recurrent Events Study (CARE)" randomiserades 4 259 med genomgången hjärtinfarkt och LDL-kolesterol mellan 3,0 mmol/L och 4,5 mmol/L till behandling med pravastatin 40 mg eller placebo under fem år (6). Pravastatin minskade signifikant mortaliteten och incidensen av icke fatal hjärtinfarkt med 24%. I CARE sågs ingen ytterligare minskning av koronara händelser när LDL-kolesterol bringats ner under 3,2 mmol/L och således förelåg inget kurvilinearit förhållande.

I "the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" jämfördes placebo med pravastatin 40 mg hos 9 014 CHD-patienter under sex år (7). Inklusionsnivån av LDL-kolesterol låg i ett brett spann mellan 4,0 och 7,0 mmol/L. Koronara händelser minskade i behandlingsgruppen med 29%, koronardöd minskade 24% och mortaliteten 23%. Inte heller i LIPID sågs ett kurvilinearit förhållande mellan LDL-kolesterolsänkning och koronara händelser.

I HPS-studien undersöktes förutom effekterna av blodfettsänkning också resultaten av behandling med antioxidativa vitaminer såsom förebyggande vaskulära komplikationer (8). Vitaminerna gavs i form av en cocktail bestående av 600 mg vitamin E, 250 mg vitamin C och 20 mg betakaroten dagligen. Ingen positiv effekt överhuvudtaget noterades av sådan behandling. Det var t.o.m. så att LDL-kolesterol och triglycerider i plasma ökade under vitaminbehandlingen. Sålunda bör inte vitaminbehandling användas för prevention av hjärt-kärlsjukdomar.

I HPS-studien har en bredare population av högriskindivider undersökts. I studien ingick 20 536 engelska vuxna i åldern 40-80 år med koronar hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom eller diabetes mellitus. Potentiella deltagare gick in i en pre randomiseringsperiod ("run in") omfattande fyra veckors placebobehandling efterföljd av en fyra till sex veckors behandlingsperiod då deltagarna erhöll 40 mg simvastatin dagligen.

Behandlande doktor informerades om lipidvärden under "run in"-fasen och bestämde om det hos den enskilda patienten förelåg en klar indikation för statinbehandling eller kontraindikation för statinbehandling. I så fall uteslöts patienten. De som gick in i studien randomiserades till antingen behandling med 40 mg simvastatin dagligen eller placebo.

11 609 individer sorterades bort under "run in"-fasen. Detta har betydelse för tolkningen bl.a. när det gäller uppkomsten av biverkningar under simvastatinbehandlingen då sannolikt ett antal patienter som uppvisade biverkningar under "run in"-fasen exkluderades.

Skillnaden i LDL-kolesterol mellan de statinbehandlade och placebo var i genomsnitt under studien cirka 1 mmol/L. Analys av levertransaminaser och kreatininkinas visade något fler fall med förhöjda nivåer samt något fler med myopati hos patienter som fått simvastatin. Skillnaderna mellan statin- och placebogrupp var emellertid inte statistiskt signifikanta. Inte heller förelåg det någon säkerställd skillnad i antalet cancerfall mellan grupperna. Sammantaget var biverkningsfrekvensen i behandlingsgruppen låg.

Resultaten av studien visade på en signifikant minskning i totalmortalitet till följd av en minskad vaskulär mortalitet. Även strokeincidensen och behovet av koronar revaskularisering minskade påtagligt. Vad avser uppkomsten av stroke så var det uteslutande en minskning av "ischemisk stroke" utan stegring av incidensen "hemorragisk stroke". De goda resultaten sågs både hos män och kvinnor likväl var resultaten lika bra oberoende av ålder. Effekterna var också likvärdiga hos patienter med diabetes mellitus och cerebrovaskulär sjukdom. Förutom detta noterades positiva resultat hos patienter som också behandlades med acetylsalicylsyra, betablockerare samt ACE-hämmare.

Sammantaget bekräftar HPS-studien de positiva resultat som noterats i de tidigare stora statinstudierna. Dessutom visar HPS-studien på klara behandlingsfördelar oavsett kön, ålder, och basal LDL-kolesterolnivå hos patienter med mer än 20% risk att utveckla hjärtinfarkt inom en tioårsperiod. Möjligen var effekten av behandlingen hos diabetikerna något mindre än förväntat. Detta kan tala för att triglyceridnivån och HDL-nivån är av särskilt stor betydelse hos diabetikerna och möjligen även hos patienter med perifer kärlsjukdom. Något som ytterligare stöder detta är att i VA-HIT-studien med fibrat påverkades inte LDL-kolesterol medan triglyceriderna sjönk och HDL-kolesterol steg (9). Detta var en sekundärpreventiv studie av 2 531 män med LDL-kolesterol mindre än 3,6 mmol/L och HDL-kolesterol mindre än 1 mmol/L. Minskningen i risk för en fördefinierad händelse var 4,4%. I den studien ingick 625 diabetiker. Den relativa riskreduktionen hos diabetikerna i VA-HIT var lika stor som hos icke-diabetikerna medan den absoluta riskreduktionen var större i diabetesgruppen.

Den relativa riskreduktionen med blodfettsänkande statinbehandling är cirka 30%. Läggs behandling med acetylsalicylsyra, betablockerare och ACE-hämmare till behandlingen av riskindivider kan den sammanlagda riskreduktionen för vaskulära komplikationer uppgå till så mycket som 75% (10).

## Referenser

1. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, 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.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
3. 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 AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.
4. Johannesson M, Jönsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1997;336:332-36.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart diseases: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
6. 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.
7. The long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
8. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *The Lancet* 2002;360:7-21.
9. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ et al. VA-HIT Study Group. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1585-91.

---

# Helseøkonomiske aspekter ved primær- og sekundærprevensjon – en systematisk litteraturgjennomgang

Ivar Sønbo Kristiansen och Torbjørn Fosen Wisløff

---

## Sammendrag

I Norge utgjør forbruket av lipidsenkende legemidler ca 1 milliard kroner per år eller 1% av helsetjenestens totale kostnader. Økonomisk evaluering har til hensikt å vurdere om en bestemt behandling har en rimelig effekt i forhold til kostnadene. Et systematisk søk etter kostnad-effekt-analyser resulterte i 28 artikler som tilfredstilte prespesifiserte kriterier. Alle studier av statiner til pasienter med etablert koronarsykdom, diabetes type II og familiær hyperkolesterolemi konkluderte at slik behandling er kostnadseffektiv. Når det gjelder primærprevensjon, er resultatene motstridende, men de tyder på at bruk av statiner kan være kostnadseffektive også hos pasienter uten etablert koronarsykdom når de har betydelig forhøyet risiko for sykdom pga lipidnivå, alder, røykevaner eller blodtrykk. Studiene gir neppe grunnlag for å hevde at et patentert statin er mer kostnadseffektivt enn et annet. Derimot er det grunn til å anta at patenterte statiner ikke vil være kostnadseffektive når ikke-patenterte og billigere statiner blir tilgjengelige. Da vil patenterte statiner trolig bare være kostnadseffektive når bivirkninger eller interaksjoner gjør bruk av patenterte statiner nødvendig.

## Innledning

Atherosklerose gir opphav til en serie komplikasjoner, først og fremst fra hjerne, hjerte og underekstremiteter. I år 2000 var hjerte-kar-sykdommer årsak til ca. 41% av alle dødsfall i Norge (1). Selv om en del av disse dødsfallene ikke er relatert til atherosklerose, er det ingen tvil om at denne sykdomsprosessen påfører pasientene betydelig lidelse, redusert livskvalitet og for tidlig død. Det er derfor en viktig samfunnsoppgave å utsette atherosklerotiske komplikasjoner, først og fremst hjerneslag, angina pectoris og hjerteinfarkt, for å utsette lidelse og død. Atherosklerose er imidlertid en sykdomsprosess som finnes hos de fleste voksne mennesker, og det er kanskje ikke mulig å forebygge prosessen. Derimot kan prosessen forsinkes, f.eks. med lipidsenkende behandling. I tråd med dette kan effektene av intervensjoner tolkes som utsettelse av hendelser (hjerteinfarkt, hjerneslag, etc.) snarere enn total forebyggelse.

Fra en økonomisk synsvinkel er to spørsmål sentrale ved intervensjoner mot atherosklerose og andre kroniske sykdomsprosesser. For det første; hva er pasientens preferanser mht. til aktuelle intervensjoner. For det andre; gir intervensjonene en rimelig behandlingsgevinst i forhold til nytten når det offentlige skal finansiere intervensjonene.

Valide mål for pasientens preferanser kan ikke oppnås med mindre pasienten er godt informert om effektene av intervensjonene. Det er en vanskelig oppgave å informere pasienten så hun eller han forstår effekten. Dersom pasienten selv dekker alle behandlingskostnader og pasienten forstår hva en intervensjon (f.eks. bruk av et statin) innebærer mht. effekt, bivirkninger, kostnader, tidsbruk etc., mener mange at pasienten selv bør bestemme om intervensjon skal gjennomføres eller ikke. Number-needed-to-treat (NNT) har blitt anbefalt som et lettforståelig effektmål, men nyere forskning tyder på at legfolk i liten grad forstår dette begrepet (2). Et alternativt effektmål er livsforlengelse som er lettere å forstå for legfolk.

Når det offentlige finansierer deler av eller hele intervensjonen, får samfunnet også en legitim interesse av å påvirke intervensjonsvalg og må vurdere om ressursinnsatsen står i et rimelig forhold til helsegevinsten. Dette blir typisk analysert ved økonomisk evaluering der man kvantifiserer kostnader og nytte av intervensjonen.

Det finnes flere typer økonomisk evaluering. De adskiller seg først og fremst ved måten man måler nytte på. I en cost-benefit-analyse måler man nytten i en monetær enhet (kroner, Euro, dollar, etc). Man verdsetter med andre ord helseforbedringer i kroner. Fordi folk flest har liten erfaring med slik verdsetting, blir målingene oftest lite valide, og cost-benefit analyser brukes i praksis nesten ikke. I cost-effectiveness analyser uttrykkes derimot nytten av intervensjoner i "naturlige enheter" så som vunne leveår, unngåtte hjerteinfarkt og lignende. Innenfor området hyperlipidemi, er det gjort mange cost-effectiveness analyser, og nesten samtlige har brukt leveår som nyttemål. Leveår er i prinsippet enkelt å måle, og det innebærer ikke vesentlige verdsettingsproblemer. Behandling av hyperlipidemi innebærer imidlertid ikke bare forlenget levetid, men også forbedret livskvalitet fordi pasienten utsetter angina pectoris, hjerneslag, hjerteinfarkt, etc. Dersom man ønsker å fange opp denne type nytte i økonomisk analyse, vil hovedregelen være at man bruker såkalte kvalitetsjusterte leveår som nyttemål (engelsk: Quality Adjusted Life Years – QALYs). QALY er et nyttemål som fanger opp økning av såvel livskvalitet som livslengde. Denne type analyser kalles ofte for cost-utility analyser.

Enten man velger å bruke cost-effectiveness analyser eller cost-utility analyser, uttrykker man resultatet som kostnad per effektenhet. Man sier at et tiltak er kostnadseffektivt dersom kostnad per vunnet (kvalitetsjustert) leveår er under en veiledende grense. I Norge har grensen 350.000 kroner vært foreslått som veiledende grense. Dette tilsvarer ca 45.000 amerikanske dollar. Dersom et tiltak forebygger store behandlingskostnader, kan tiltaket samlet sett bli kostnadsbesparende, men dette hører med til unntakene i medisinsk praksis.

I det følgende vil vi først beskrive metode for et systematisk søk etter økonomiske analyser av lipidsenkende behandling med statiner, dernest fremstille resultatet av søket og til slutt diskutere implikasjonene av funnene.

## Metode

Vi søkte i databasen Ovid Medline med en detaljert søkestrategi for å fange opp relevant litteratur for perioden 1965 frem til dags dato. Søkestrategien kan fåes ved henvendelse til forfatterne. Vi søkte dessuten i to databaser som bare omfatter økonomiske analyser: OHE-HEED og NHS-EED. I NHS-EED brukte vi søkeordene hypercholesterolemia, hyperlipidemia og statin, mens vi i OHE-HEED brukte søkeordene hypercholesterolemia, hyperlipidemia og de generiske navn for hver av de seks statiner. Søkene i disse 3 databasene ga i alt henholdsvis 896, 321 og 157 abstracts.

Alle abstracts ble gjennomlest av to personer med forskningserfaring innenfor kardiovaskulær epidemiologi og økonomi (Randi Selmer og Ivar Sønnebø Kristiansen). Dersom én (eller begge) granskere trodde det kunne være en mulighet for at den aktuelle artikkel var en relevant

økonomisk analyse, ble artikkelen innhentet. Dette gjaldt 229 artikler. I tillegg ble det bestilt artikler man fant i referanselister eller på annen måte ved gjennomgang av materialet. I alt ble 234 artikler eller bokkapitler innhentet for nærmere granskning. Artiklene ble vurdert etter pre-spesifiserte inklusjons- og eksklusjonskriterier. For hver inkludert studie ble det registrert en rekke data om metode og resultater. Detaljert informasjon om dette fåes ved henvendelse til forfatterne.

## Resultater

Av i alt 234 artikler/bokkapitler som ble nærmere vurdert, ekskluderte vi 206. De resterende 28 artikler som fylte kvalitetskriteriene, legger grunnlaget for konklusjonene i det følgende.

I alt 14 studier presenterte analyser av lipidsenkende behandling hos personer uten kjent hjertesykdom (primærprevensjon) (3-15). Et fellestrekk ved alle undersøkelser er at kostnad per (kvalitetsjustert) vunnet leveår varierer betydelig etter kjønn, alder, lipidnivå, tilstedeværelse av andre risikofaktorer (høyt blodtrykk, røyking), behandlingsvarighet og medikamentdose. Kostnad per vunnet leveår er lavere hos menn, hos eldre, ved økende lipidnivå, med økende antall risikofaktorer og lavere medikamentdose. De fleste studiene konkluderte at kostnad per vunnet leveår var over \$45.000 eller tilsvarende i andre valutaer. Dette var tilfelle i nesten alle pasientgrupper i Prossers studie (14). Det finnes imidlertid viktige unntak (8; 10). I Caros analyse av WOSCOPS-undersøkelsen var kostnad per vunnet leveår ca £20.000 (8). Dette var en primærpreventiv studie, men pasientene hadde nok likevel forholdsvis høy risiko.

Noen av de nevnte studiene av primærprevensjon omfattet også analyser av medikamentell behandling av pasienter med symptomatisk hjertesykdom. I tillegg gjaldt en del studier utelukkende sekundærprevensjon (16-24). Fordi pasienter med angina pectoris eller tidligere infarkt alle har en høy risiko for nye kardiovaskulære hendelser, blir helsegevinstene betydelige ved sekundærprevensjon. Kostnaden per vunnet leveår er derfor under \$50.000 i alle pasientgrupper, og statinbehandling kan endog bli kostnadsbesparende i grupper med særlig høy risiko.

De fleste økonomiske analyser har tatt utgangspunkt i en eller flere randomiserte undersøkelser og ekstrapolert resultatene andre pasientgrupper med lengre behandlingsvarighet. Dette gir mulighet til å estimere levetidsgevinstene og ikke bare uttrykke effektene som risikoreduksjoner. Et eksempel på dette er van Houts studie (23). Her estimerte man leveårgevinstene i studiene 4S, CARE, WOSCOPS, LIPID, AFCAPS/TexCAPS. Forfatterne fant at 5 års behandling med statin ga en leveårsgvinst som var henholdsvis 0,05, 0,01, 0,02, 0,05 og ca 0,005 år i hver av de fem studiene. Livslang behandling med samme medikamenter og samme pasientgrupper ville derimot gi gevinster på 2,01, 0,86, 0,59, 0,97 og 0,29 leveår bedømt etter ekstrapolering fra de kliniske studier. Man må således anta at livslang statinbehandling sjelden gir en gjennomsnittlig livsforlengelse på mer enn to år. Det kan imidlertid tenkes at noen pasienter vinner mer enn dette, men da vil andre få tilsvarende mindre gevinst.

I fire ulike studier av statinbehandling blant pasienter med diabetes type II fant man at kostnaden per vunnet leveår var \$52.000 eller lavere (25-28). Dette gjaldt pasienter uten kjent hjertesykdom.

Heterozygot familiær hyperkolesterolemi gir høy risiko for kardiovaskulær sykdom, og en amerikansk studie viste at lovastatin 20 mg daglig ville være kostnadsbesparende både for menn og kvinner i alderen 35-44 år (29). Kostnaden per vunnet leveår var \$70,000 for menn og 120,000 for kvinner uten risikofaktorer med lovastatin 40 mg daglig, men lavere med én eller flere risikofaktorer. Basert på en liten klinisk studie fant Krobot at simvastatin er kostnadseffektivt (\$1,050 per vunnet leveår) gitt til hjertetransplanterte for å forebygge "graft vessel disease" (30).

## Hvor mange er kandidater for statin-behandling i Norge?

Det finnes ikke norske registre for forekomst av hjerteinfarkt eller angina pectoris. Ved Tromsø-undersøkelsen, som er en befolkningsundersøkelse rettet primært mot hjerte-karsykdom, ble respondentene i 1994 spurt om de hadde hatt hjerteinfarkt eller om de hadde angina pectoris. Tabell I viser andelen som svarte ja på ett eller begge av disse spørsmål fordelt etter alder og kjønn (personlig meddelelse Egil Arnesen, Universitetet i Tromsø). I størrelsesorden 75% møtte frem til undersøkelse. Tidligere undersøkelser har vist at gjennomgått hjerteinfarkt og angina er noe hyppigere blant dem som ikke møter enn dem som møter (personlig meddelelse Egil Arnesen). Andelen med hjertesykdom kan derfor antas å være noe underestimert, men forøvrig er Tromsø-tallene trolig forholdsvis representative for landet som helhet. På denne basis ville man tro at i størrelsesorden 220.000 pasienter har klinisk manifest hjertesykdom og således være aktuelle kandidater for lipidsenkende medikasjon. Dersom man antar at medikamentkostnaden er 4.200 kroner per år, skulle tallene tilsi et årlig forbruk av statiner på i størrelsesorden 924 millioner. Ca 40% av dette ville gjelde pasienter over 75 år.

I Norge tilsvarte omsetningen av lipidsenkende legemidler 953 millioner kroner i 2001. Det er rimelig å anta at en betydelig del av dette forbruket gjelder primærprevensjon fordi sekundærprevensjon neppe finner sted i stort omfang hos gamle pasienter med etablert koronarsykdom.

Tabell I Estimert antall pasienter i Norge med manifest koronarsykdom basert på pasientens egne opplysninger

| Alder  | Menn      |                                    |                                            | Kvinner   |                                    |                                            |
|--------|-----------|------------------------------------|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------|--------------------------------------------|
|        | I alt*    | %-andel med infarkt eller angina** | Antall med infarkt eller angina (estimert) | I alt*    | %-andel med infarkt eller angina** | Antall med infarkt eller angina (estimert) |
| 25-29  | 162.549   | 0,07                               | 114                                        | 158.341   | 0,00                               | 0                                          |
| 30-34  | 179.218   | 0,26                               | 466                                        | 172.463   | 0,00                               | 0                                          |
| 35-39  | 172.394   | 0,55                               | 948                                        | 163.995   | 0,06                               | 98                                         |
| 40-44  | 162.884   | 1,13                               | 1.841                                      | 156.633   | 0,35                               | 548                                        |
| 45-49  | 156.659   | 3,00                               | 4.700                                      | 151.504   | 0,78                               | 1.182                                      |
| 50-54  | 155.657   | 5,67                               | 8.826                                      | 148.834   | 1,41                               | 2.099                                      |
| 55-59  | 131.492   | 10,65                              | 14.004                                     | 128.435   | 3,51                               | 4.508                                      |
| 60-64  | 93.467    | 18,64                              | 17.422                                     | 96.490    | 8,04                               | 7.758                                      |
| 65-69  | 78.035    | 22,75                              | 17.753                                     | 85.954    | 12,85                              | 11.045                                     |
| 70-74  | 73.664    | 24,66                              | 18.166                                     | 88.261    | 18,97                              | 16.743                                     |
| 75-79  | 63.676    | 31,38                              | 19.982                                     | 88.555    | 24,34                              | 21.554                                     |
| 80-84  | 41.475    | 32,89                              | 13.641                                     | 71.524    | 23,29                              | 16.658                                     |
| 85-89  | 18.562    | 27,91                              | 5.181                                      | 41.208    | 32,08                              | 13.220                                     |
| 90-    | 6.477     | 17,65                              | 1.143                                      | 19.936    | 8,33                               | 1.661                                      |
| Totalt | 1.496.209 |                                    | 124.185                                    | 1.572.133 |                                    | 97.073                                     |

\*Kilde: Statistisk Sentralbyrå

\*\*Kilde: Tromsø-undersøkelsen (personlig meddelelse E. Arnesen)

## Diskusjon

Denne systematiske litteraturgjennomgang viser at behandling med statiner har moderate kostnader per vunnet leveår blant pasienter med etablert koronarsykdom, med diabetes type II og familiær hyperkolesterolemi. Det er derfor liten tvil om at statiner vil være en kostnadseffektiv behandlingsform i disse pasientgrupper.

Når det gjelder primærprevensjon, er situasjonen mer uavklart. De fleste studiene konkluderer at kostnad per vunnet leveår ligger tildels langt over hva man anser for akseptabelt selv i rike industriland. Det finnes imidlertid unntak. To forskergrupper har uavhengig av hverandre kommet til at kostnaden per vunnet leveår i den såkalte WOSCOPS-studien lå godt under 350.000 kroner per vunnet leveår (8,23). I WOSCOP-studien var 10-års risiko for infarkt og død ca 18% i kontrollgruppen (23), og pasientgruppen hadde således relativt høy risiko selv om ingen hadde kjent hjertesykdom ved studiestart. Dette kan tyde på at også primærprevensjon kan være kostnadseffektiv dersom 10-årsrisikoen for hjertehendelser er høy. I fall var den relative risikoreduksjon en påfallende konstant på tvers av pasientgrupper i Heart Protection Study (31), og dette skulle tyde på at den absolutte riskoreduksjon er høy når 10-års-risikoen er høy.

Det er verdt å legge merke til at litteraturgjennomgangen ikke gir sikre svar på alle praktisk viktige spørsmål. For det første, ved hvilket kolesterolnivå er behandlingen kostnadseffektiv? Alle studier viser at kostnadseffektiviteten blir bedre jo høyere totalkolesterol eller LDL-kolesterol er, men resultatene spriker for mye til at man kan trekke sikre kolesterolgrenser for kostnadseffektivitet. For det andre, hvilket statin i hvilke doser er mest kostnadseffektive? På dette området spriker studiene. Man kan likevel generelt si at kostnadseffektiviteten avtar med økende doser. Riktignok øker effekten på kolesterol med økende dose, men effekten øker ikke i takt med kostnaden. Fra en helseøkonomisk synsvinkel er det derfor ingen grunn til å satse på høye doser. Prisforskjellene mellom statiner kan bli betydelig ettersom patentene utgår på dem som har vært lengst i markedet. Sålenge det ikke foreligger god klinisk dokumentasjon i head-to-head-trials for at ett statin er bedre enn et annet, bør man velge det billigste med mindre særlige grunner skulle tale for noe annet. For det tredje, i hvilken alder bør behandlingen starte, og hvor lenge bør den pågå? Et gjennomgående funn er at behandlingen blir lite kostnadseffektiv dersom den startes mange år før pasientene er utsatt for klinisk hjertesykdom. Det er likevel ikke mulig å anbefale en startalder på grunnlag av de helseøkonomiske beregninger. Dessverre angir bare et fåtall av de helseøkonomiske studier hvor lenge behandlingen har pågått, men man må anta at forfatterne har modellert livslang behandling med mindre annet er angitt.

Endelig kan det være verdt å legge merke til at kostnadseffektiviteten ikke bare påvirkes av medikamentkostnader, men også av kontrolloppleggets kostnader. Dersom legene lager et omfattende opplegg med mange legekonsultasjoner og laboratorieprøver, kan kostnadene ved dette komme til å bli like høye som ved legemiddelet selv.

## Referanser

1. <http://www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak>.
2. Kristiansen IS, Gyrd-Hansen DF, Nexoe JF, Nielsen JB. Number needed to treat: easily understood and intuitively meaningful?. Theoretical considerations and a randomized trial. *J Clin Epidemiol* 2002;55:888-92.
3. Oster G, Epstein AM. Cost-effectiveness of antihyperlipemic therapy in the prevention of coronary heart disease. The case of cholestyramine. *JAMA* 1987;258:2381-7.

4. Martens LL, Rutten FF, Erkelens DW, Ascoop CA. Clinical benefits and cost-effectiveness of lowering serum cholesterol levels: the case of simvastatin and cholestyramine in The Netherlands. *Am J Cardiol* 1990;65:27F-32F.
5. Glick H, Heyse JF, Thompson D, Epstein RS, Smith ME, Oster G. A model for evaluating the cost-effectiveness of cholesterol-lowering treatment. *Int J Technol Assess Health Care* 1992;8:719-34.
6. Pharoah PD, Hollingworth W. Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre-existing coronary heart disease: life table method applied to health authority population. *BMJ* 1996;312:1443-8.
7. Perreault S, Hamilton VH, Lavoie F, Grover S. A head-to-head comparison of the cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors and fibrates in different types of primary hyperlipidemia. *Cardiovasc Drugs & Therapy* 1997;10:787-94.
8. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Norrie J, Pettitt D et al. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *BMJ* 1997;315:1577-82.
9. Huse DM, Russell MW, Miller JD, Kraemer DF, D'Agostino RB, Ellison RC et al. Cost-effectiveness of statins. *Am J Cardiol* 1998;82:1357-63.
10. Perreault S, Hamilton VH, Lavoie F, Grover S. Treating hyperlipidemia for the primary prevention of coronary disease. Are higher dosages of lovastatin cost-effective? *Archiv Intern Med* 1998;158:375-81.
11. Plans-Rubio, P. Cost-effectiveness analysis of treatments to reduce cholesterol levels, blood pressure and smoking for the prevention of coronary heart disease. *Pharmacoeconomics* 1998;13:623-43.
12. Grover SA, Abrahamowicz M, Joseph L, Brewer C, Coupal L, Suissa S. The benefits of treating hyperlipidemia to prevent coronary heart disease. Estimating changes in life expectancy and morbidity. *JAMA* 1992;267:816-22.
13. Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, Payne N, Haq IU, Yeo WW et al. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart* 1999;82:325-32.
14. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, Williams LW, Hunink MG, Goldman L et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Annals Intern Med* 2000;132:769-79.
15. Berto P, Munro V, Gaddi A, Negrini C, Hutton J and Mast O. Cost-effectiveness analysis for statin therapies in the primary prevention of coronary heart disease in Italy. *Clin Drug Investig* 2000;20:109-21.
16. Ashraf T, Hay JW, Pitt B, Wittels E, Crouse J, Davidson M et al. Cost-effectiveness of pravastatin in secondary prevention of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;78:409-14.
17. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:332-6.
18. Riviere M, Wang S, Leclerc C, Fitzsimon C, Tretiak R. Cost-effectiveness of simvastatin in the secondary prevention of coronary artery disease in Canada. *CMAJ* 1997;156:991-7.
19. Grover SA, Coupal L, Paquet S, Zowall H. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in the secondary prevention of

- cardiovascular disease: forecasting the incremental benefits of preventing coronary and cerebrovascular events. *Archives Int Med* 1999; 159:593-600.
20. Elliott WJ, Weir DR. Comparative cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors in secondary prevention of acute myocardial infarction. *Am J Health-System Pharmacy* 1999; 56:1726-32.
  21. Ganz DA, Kuntz KM, Jacobson GA, Avorn J. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme. A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2000; 132:780-7.
  22. Tsevat J, Kuntz KM, Orav EJ, Weinstein MC, Sacks FM, Goldman L. Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with average cholesterol levels. *Am Heart J* 2001; 141:727-34.
  23. van Hout BA, Simoons ML. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors; whom to treat? *Europ Heart J* 2001; 22:751-61.
  24. Nyman JA, Martinson MS, Nelson D, Nugent S, Collins D, Wittes J et al. Cost-effectiveness of gemfibrozil for coronary heart disease patients with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial. *Archives Intern Med* 2002; 162:177-82.
  25. Jonsson B, Cook JR, Pedersen TR. The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: results from the 4S trial. *Diabetologia* 1999; 42:1293-301.
  26. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Dorais M. Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes: who should be treated? *Circulation* 2000; 102:722-7.
  27. Russell MW, Huse DM, Miller JD, Kraemer DF, Hartz SC. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition in Canada. *Canadian J Clin Pharmacol* 2001; 8:9-16.
  28. The CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* 2002; 287:2542-51.
  29. Goldman L, Goldman PA, Williams LW, Weinstein MC. Cost-effectiveness considerations in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia with medications. *Am J Cardiol* 1993; 72:75D-9D.
  30. Krobot KJ, Wenke K, Reichart B. Simvastatin after orthotopic heart transplantation. Costs and consequences. *Pharmacoeconomics* 1999; 15:279-89.
  31. 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.

---

# Behovsbaserad budgetering av kostnader för lipidsänkande behandling

Paul Hjemdahl

---

Förhöjda kolesterolhalter och vissa dyslipidemier har prognostiska implikationer avseende risken att drabbas av hjärtinfarkt och andra aterosklerotiska komplikationer. Nationella och internationella riktlinjer definierar vilka lipidvärden som är önskvärda och i vilka situationer som lipidsänkande behandling kan bli aktuell. Riktlinjerna väger in olika patientkategoriers risknivå och man förordar generellt medikamentell lipidsänkande behandling till högriskpatienter med förhöjda lipidnivåer. Beträffande läkemedelsval är HMG-CoA-blockerarna (statinerna) tveklöst de mest använda och bäst dokumenterade lipidsänkande läkemedlen (>90% av försäljningen av lipidsänkande läkemedel) (1), varför jag i denna diskussion fokuserar på statinanvändning.

Läkemedelsverkets workshop 1999 (2) rekommenderade i första hand statinbehandling till patienter med hög risk, s.k. sekundärprevention. Det senare begreppet vidgades till att avse alla patienter med manifestationer av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom och patienter med diabetes eller njursjukdom; patienter med kraftigt förhöjda lipidnivåer (familjära dyslipidemier) prioriterades givetvis också. Behovet av en övergripande riskbedömning, inkluderande hereditet och andra kardiovaskulära riskindikatorer diskuterades, men det övergripande budskap som nått ut i sjukvården synes vara att sekundärprevention enligt definitionen ovan skall prioriteras. På grund av bristen på dokumentation avseende patienter över 75 års ålder manade man till restriktivitet med förskrivning till dessa patienter. Beträffande lipidnivåer rekommenderades eftersträva totalkolesterol <5 mmol/L, LDL-kolesterol <3 mmol/L och triglycerider <2 mmol/L. HDL-kolesterol som riskmarkör diskuterades, men betydelsen av HDL-kolesterolnivån för initiering och styrning av behandlingen tonades ned. Mot denna bakgrund och med anledning av de stora och snabbt ökande kostnaderna för statiner i Stockholms Läns Landsting (SLL) genomförde LÄKSAK:s expertgrupp för hjärt-kärlsjukdomar, som utfärdar rekommendationer avseende hjärt-kärl-läkemedel för SLL, en inventering av behoven av lipidsänkande behandling i SLL och en bedömning av vilka ekonomiska resurser som skulle krävas för en fullgod behandling enligt gällande riktlinjer (1).

## SLL-inventeringens resultat

Inventeringen av de troliga behoven av lipidsänkande behandling i SLL utgick från ovannämnda rekommendationer från 1999 och försökte identifiera hur stora patientgrupper som finns i länet (total befolkning knappt två miljoner invånare) med totalkolesterol >5 mmol/L och en ålder <75 år. I bedömningen av läkemedelsbehov utgick expertgruppen från att cirka 10% av patienterna skulle uppnå målvärden för kolesterol med icke-farmakologisk behandling. I beräkningarna togs hänsyn till att patienter kunde ha mer än ett kvalificerande kriterium, så att de inte skulle dubbelräknas. För referenser och epidemiologiskt underlag till resultaten, se (1).

Efter avdrag för den andel patienter som skulle klara sig med icke-farmakologisk behandling och patienter som redan inkluderats i tidigare kategorier kom utredningen fram till följande prevalenser avseende individer som kunde vara aktuella för läkemedelsbehandling i SLL (antal < 75 år):

- genomgången hjärtinfarkt – 12 500
- angina pectoris – 26 000
- perifer artärsjukdom – 7 000
- slaganfall/TIA – 3 500
- diabetes mellitus typ 2 – 25 000
- familjära hyperlipidemier – 10 000
- antalet njursjuka med förhöjda blodlipider var svårbedömt men relativt litet; de räknades ej in.

Läkemedelskostnaden för behandling av dessa 84 000 individer skulle bli 405-450 mkr om man använde simvastatin eller pravastatin i doseringar som dokumenterats i studier av morbiditet och mortalitet som publicerats t.o.m. år 2000. Om man skulle inkludera individer  $\geq 75$  år inom ovanstående kategorier och skulle förskriva enligt aktuell förskrivningsstatistik avseende olika åldrar skulle kostnaden öka med ytterligare cirka 110 mkr. Om man skulle vidga indikationerna för behandling av äldre skulle kostnaderna öka ytterligare. Beträffande andra riskkategorier kan nämnas att utredningen identifierade cirka 50 000 individer med hypertoni och total kolesterol  $> 6,5$  mmol/L och en ålder  $< 75$  år. Kostnaden för behandling av dessa skulle bli cirka 250 mkr. För individer med familjär hyperlipidemi är kostnaden lågt räknad (endast normal statinkostnad) enär dessa individer ofta fordrar högre doser av statiner och kombinationsbehandling med andra läkemedel.

Kostnaderna för lipidsänkande behandling i SLL hade de senaste åren ökat med 30-35%/år och var 187 mkr (varav 175 mkr avsåg statiner och 144 mkr avsåg patienter  $< 75$  år) år 2000. Mot bakgrund av inventeringen av individer som torde vara aktuella för läkemedelsbehandling konstaterade expertgruppen att en underbehandling förelåg – den behovsbaserade budgeteringen av kostnader för lipidsänkande läkemedel borde vara två till tre gånger högre än den aktuella förskrivningen om aktuella riktlinjer skulle tillämpas fullt ut.

## **SLL-inventeringens bedömningar och slutsatser**

Inventeringens resultat kan diskuteras utifrån olika perspektiv (1). Även om exakta prevalenser ej kunnat bestämmas var det tydligt att en underbehandling förelåg och att man endera måste budgetera avsevärt ökade ekonomiska ramar för statinbehandling i SLL eller ändra riktlinjerna för statinbehandling. Expertgruppen ifrågasatte om man ej skulle räkna med en ökad behandling av individer  $\geq 75$  år, dels eftersom individer med insatt behandling ej torde få denna avbruten vid 75 år ålder, dels eftersom den kardiovaskulära risken (och därmed den absoluta riskreduktionen) ökar med ökande ålder (1). Om även äldre skulle behandlas skulle beräkningarna underskatta behoven.

Avgörande för en behandlingskostnadseffektivitet är den absoluta riskreduktion (= nytta) som behandlingen medför. Expertgruppen jämförde därför numbers needed to treat (NNT) och kostnaderna för att förhindra en allvarlig händelse (definierat som hjärtdöd eller icke-fatal hjärtinfarkt) med fem års statinbehandling enligt de då tillgängliga morbiditetsstudierna (1). Enligt 4S-studiens resultat var NNT 13 och kostnaden för att förhindra en definierad händelse 314 000 kr med simvastatinbehandling (medeldos 27 mg/dag); risknivån var hög i 4S-studien (3,8% årlig risk för en händelse med placebobehandling). Postinfarktstudierna med pravastatin (40 mg/dag) inkluderade patienter med lägre risknivå (2,6% årlig risk) och hade en lägre relativ riskreduktion med statinbehandling; NNT blev därför 32-33 i dessa studier och kostnaden för att förhindra en definierad händelse cirka 850 000 kr. Primärpreventiva statinstudier hade ännu högre NNT (43-45) och kostnader kring 1,2 mkr för att förhindra en händelse; risknivån i studierna var 1,1-1,4 %/år. Av dessa enkla beräkningar kan man se att risknivån är viktig för kostnaderna för att förhindra allvarliga komplikationer och att patientgrupper inom samma kategori (sekundärprevention) kan ha

mycket olika risk och därmed olika kostnadseffektivitet. Beräkningarna gör inte anspråk på att vara en hälsoekonomisk analys, men ger en fingervisning om kostnadseffektiviteten i olika grupper.

Kostnaderna i ovannämnda beräkningar skulle kunna minska med 17% (simvastatin) eller 30% (pravastatin) om man skulle räkna på i Sverige förskrivna doser, vilka är lägre än studiedoserna. Expertgruppens (inklusive undertecknads) åsikt var emellertid att de doser som dokumenterats i morbiditetsstudier bör vara måldoser för behandling med de dokumenterade läkemedlen – man kan inte räkna med att få effekterna i studierna om man inte använder läkemedlen på samma sätt som i studierna. En bidragande faktor till detta ställningstagande var att statinerna ej synes verka enbart genom kolesterolsynteshämning; även andra s.k. "pleiotropa" effekter, vars dos-responskurvor och betydelse ej är klarlagda, kan bidra (1). Olika effekter av de olika statinerna på HDL-kolesterol kan även vara en faktor att beakta. Dosering efter en "surrogatvariabel" som LDL-kolesterol kan leda till suboptimala effekter och en försämrad hälsoekonomi i praktiken.

Man bör enligt (1) överväga om inte kategorisering enligt 1999 års riktlinjer (2) borde ersättas av indikationer för statinbehandling som är mer baserade på individens risknivå, även om individuell riskbedömning är mer komplicerad än en enkel kategorisering. Frågan är då var "ribban" skall läggas. Europeiska riktlinjer anger en risknivå om 2-4%/år som indikation för medikamentell behandling. I England har man valt att rekommendera risknivån 3%/år och man har beräknat att en risknivå om 1,5%/år för statinbehandling skulle leda till att 90% av Englands budget för läkemedel skulle behöva investeras i statiner (3). Eftersom läkemedelskostnaderna numera är integrerade i sjukvårdsbudgeten i Sverige kommer en oändamålsenlig läkemedelsanvändning få konsekvenser för den övriga sjukvården. Samtidigt måste man avsätta tillräckliga ekonomiska resurser för att tillhandahålla patienterna välmotiverad och kostnadseffektiv läkemedelsbehandling.

## Post scriptum för SLL-inventeringen

SLL-inventeringen genomfördes och publicerades innan HPS-studiens resultat blev tillgängliga (i november 2001) och senare publicerade (4). Resonemangen i (1) har förstärkts av HPS-studien, som bl.a. har visat att simvastatinbehandling (40 mg/dag) ger en betydande riskreduktion även för äldre patienter. De som var 75-80 år vid inklusion i studien minskade sin femårsrisk för "major cardiovascular events" från 32,3 till 23,1% (utan kompensation för överkorsningseffekter mellan behandlingsgrupperna; med hänsyn tagen till öppen statinbehandling i placebogruppen torde behandlingens vinst bli ännu större). Äldre patienter har en högre risk och behandling medför en god riskreduktion. Således torde man ej längre kunna motivera någon åldersgräns på 75 år.

I HPS-studien medförde simvastatinbehandling en likartad relativ riskreduktion vare sig kolesterolnivån vid inklusion var normal eller förhöjd. Dessutom fanns ingen relation mellan riskreduktion och individuell kolesterolsänkande effekt av testbehandling med simvastatin innan randomiseringen; patienter som erhöll <38%, 39-47% eller ≥48% sänkning av LDL-kolesterol med studiedoseringen hade likartad relativ riskreduktion i studien. Således kan man efter HPS-studien ännu tydligare än i (1) ifrågasätta kolesterols värde som surrogatvariabel för ställningstagande till insättning och dosering av statinbehandling av patienter med risk för hjärt-kärlsjukdom (och utan kraftigt förhöjda lipidnivåer). Kostnadseffektiviteten vid statinbehandling synes bero mer av den behandlade individens risknivå än av behandlingens effekt på kolesterolhalten i blodet. Åsikten att medlen bör doseras enligt morbiditetsstudierna (1) stöds av HPS-studiens fynd att graden av kolesterolsänkning ej predicerar nyttan med behandling på lång sikt. HPS medför att rekommendationen avseende simvastatindosering snarare bör vara 40 mg/dag än 20-40 mg/dag, vilket skulle göra behandlingen något dyrare än i ovannämnda beräkningar om prisen skulle vara stabil. Generisk konkurrens under 2003 kommer emellertid att göra simvastatin betydligt mer kostnadseffektivt än tidigare och dokumentationen för medlet har kraftigt förstärkts med tillgången till HPS-studiens resultat.

Expertgruppen har under 2001-2002 rekommenderat en ökad statinförskrivning i SLL, men även en ökad fokusering på individens risknivå. Rekommendationer avseende läkemedelsval och dosering har baserats på dokumentation av morbiditetsreduktion och studiedoseringar.

Kostnadsökningen för statiner fortsätter i oförminskad takt, eftersom prognosticerade kostnader för år 2002 är cirka 265 mkr i SLL. Samtidigt finns ett politiskt uttalande att kostnadsökningstakten för läkemedel i SLL måste minska. Den förestående generiska konkurrensen för simvastatin är gynnsam ur ekonomisk synvinkel och kan göra det lättare för beslutsfattare att acceptera en medicinskt motiverad ökad förskrivning. Det blir således allt viktigare att prioritera statinbehandling i förhållande till andra åtgärder i sjukvården, samt att klargöra motiven för att bibehålla och eventuellt ytterligare öka denna stora budgetpost

## Sammanfattande kommentar

Statinbehandling av högriskpatienter har god dokumentation avseende nytta i form av riskreduktion. Behandlingen måste emellertid, av kostnadseffektivitetsskäl, förbehållas de individer som har den största risken och därmed den största nyttan. Vid utformande av riktlinjer bör man eftersträva att de patienter som har den största chansen att slippa allvarliga hjärt-kärlhändelser (d.v.s. störst absolut riskreduktion med statinbehandling) prioriteras framför de med lägre risknivåer. Riskerna för olika individer inom en kategori (t.ex. postinfarktpatienter eller typ-2 diabetiker) kan skilja sig markant, varför en enkel kategorisering – trots de pedagogiska fördelarna med denna – kan leda till en behandling som ej är optimalt kostnadseffektiv. Nya riktlinjer bör eftersträva att definiera en risknivå som medför en kostnadseffektiv statinbehandling, vilken kan försvaras i ett sjukvårdsekonomiskt perspektiv med minskande utrymme för kostnadsökningar för läkemedel. Modeller för individuell riskbedömning borde användas i högre utsträckning än vad som är fallet i praktisk sjukvård idag.

Val av statin och dosering av denna bör baseras på dokumentation avseende morbiditetsreduktion i studier för att optimera möjligheten till en god kostnadseffektivitet. För närvarande saknas direkta jämförelser av olika statiner i jämförbara kolesterolsänkande doser, varför man ej kan utgå från att statinernas effekter är "klassspecifika". Surrogatvariabeln kolesterol har värde för bedömning av individens risk (HDL-kolesterol bör då även bedömas), men man kan ifrågasätta om denna variabel skall styra statinbehandlingen på det sätt som sker idag. När statiner sätts in bör man följa upp att behandlingen bibehålls under lång tid, enär behandling under kortare tid ej medför den nytta man eftersträvar (det finns en "lag-phase" om cirka ett år i de flesta studierna innan riskreduktionen manifesterar sig) och kostnadseffektiviteten med behandlingen därmed går förlorad (1).

Medikamentell behandling av högriskpatienter är således väl motiverad och argumenten för denna måste tydliggöras för beslutsfattare som måste prioritera mellan olika medicinska behov. Primär prevention är mycket viktig för att minska (eller reducera ökningstakten för) problemen på lång sikt. Denna primärprevention bör bl.a. av kostnadsskäl emellertid ej vara baserad på medikamentell behandling, utan på andra åtgärder som minskar riskfaktorbelastningen i befolkningen.

## Referenser

1. Wettermark B, Hjemedahl P (för LÄKSAK:s expertgrupp för hjärt-kärlsjukdomar): Har vi råd med en bra kolesterolsänkande behandling? Underlag för en behovsbaserad budgetering av kostnader för statiner i Stockholms Läns Landsting. Läkartidningen 2001;98:5472-83.
2. Behandling av hyperlipidemi - Rekommendationer. Info från Läkemedelsverket 7:99, sid 15-21. Web-adress: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

3. Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, Payne N, Haq IU, Yeo WW et al.: Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart* 1999; 82: 325-32.
4. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.

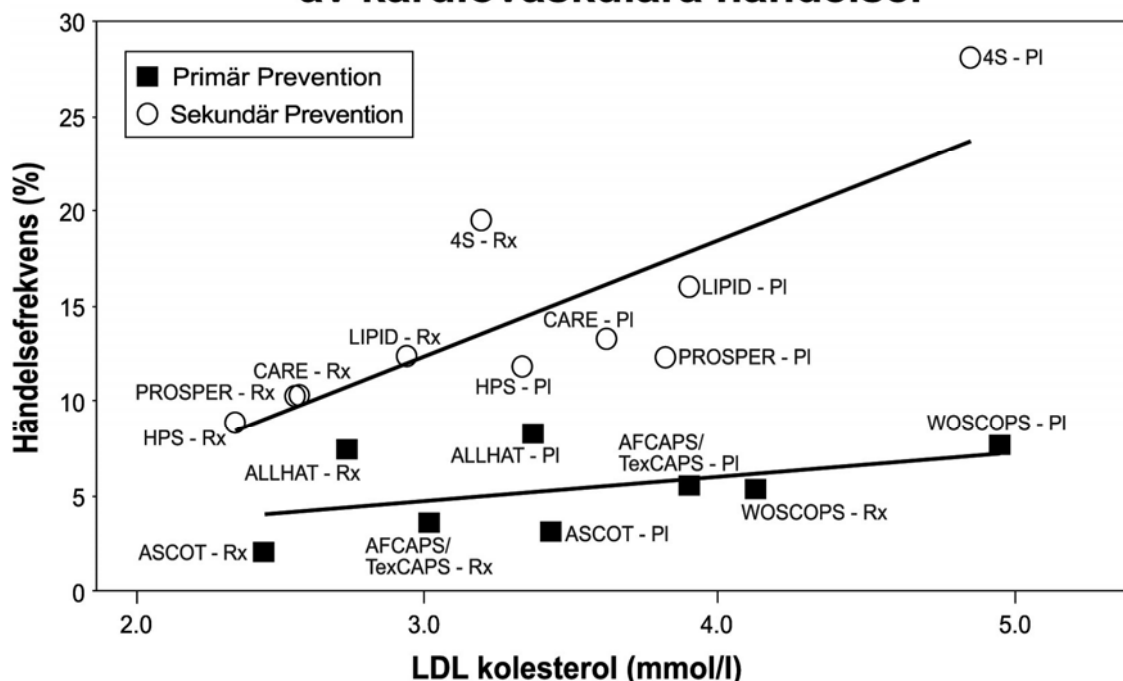
# Vilka målvärden ska vi ha för lipidsänkande behandling?

Anders G Olsson

## Inledning

En lägre dödlighet i kranskärslsjukdom (CHD) föreligger vid lägre kolesterolvärden över hela populationens kolesteroldistribution. I befolkningar med relativt låga kolesterolvärden, t.ex. Kina och Japan ses lägre CHD-dödlighet även vid kolesterolvärden omkring 3,8 mmol/L. Data från kliniska studier med lipidsänkande farmaka stöder dessa epidemiologiska fakta. Studier med HMGCoA reductashämmare har entydigt demonstrerat en minskning av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos patienter med etablerad CHD liksom hos patienter utan kliniska tecken på denna sjukdom men med lipidrubbningsgrader av olika slag och svårighetsgrad (Figur 1).

## Är lägre LDL-K bättre? Relationen mellan LDL-K och minskning av kardiovaskulära händelser



Subgruppsanalyser av Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) har visat en direkt relation mellan den LDL-sänkning som erhöles och risken för framtida insjuknande i CHD (1,2). Tertilindelning av procentuell reduktion av LDL-kolesterol (K) som erhöles efter ett års behandling visade att 10,6% av patienterna med LDL-K-reduktioner mellan 44% och 70% hade en ischemisk

händelse jämfört med 13,8% av patienterna där LDL-K minskade med 34% till 44% och 18,2% bland patienter som minskade sitt LDL-K med mindre än 34%. En enkel linjär analys visade att 1% reduktion av LDL-K var förenat med 1,7% minskning av CHD. Subgruppsanalys av genomförda studier talar således för att ju bättre LDL-K-sänkning som genomförs, desto mindre är risken för framtida CHD-händelser.

## Vad säger aktuella riktlinjer?

### Läkemedelsverkets riktlinjer av 1999

De senaste svenska riktlinjerna utgavs av Läkemedelsverket 1999 (3). Dessa riktlinjer följer i huvudsak de europeiska riktlinjerna, som utkom 1998.

### Europeiska riktlinjer

I de europeiska riktlinjerna (4) gäller ett mål för totalcholesterol konstant under 5,0 mmol/L och LDL-kolesterol under 3,0 mmol/L vid både primär och sekundär prevention. Triglycerid- och HDL-kolesterolkoncentrationerna används inte som mål för terapi. Däremot anses ett HDL-kolesterol under 1,0 mmol/L och ett fastevärde på triglycerider över 2,0 mmol/L vara markörer för ökad risk.

### NCEP-III

År 2001 utkom de amerikanska National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP III) (5). Då dessa riktlinjer utkommit efter de senaste svenska riktlinjerna förtjänar de amerikanska att lyftas fram något mer.

### LDL i NCEP-III

En sammanfattning av målen för LDL-K för patienter med eller utan CHD i NCEP III ges i tabell I.

| Riskkategori                        | LDL-K mål (mmol/L) | LDL-K nivå att starta behandling med livsstilsråd (mmol/L) | LDL-K-nivå att överväga läkemedelsbehandling (mmol/L)    |
|-------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| CHD eller CHD ekvivalent            | <2,6               | =>2,6                                                      | =>3,4                                                    |
| (10-årsrisk >20%)                   |                    |                                                            |                                                          |
| =>2 riskfaktorer (10-årsrisk 0<20%) | <3,4               | =>3,4                                                      | 10-årsrisk 10%-20%: =>3,4<br>10-årsrisk <10%: =>4,2      |
| 0 till 1 riskfaktor                 | <4,2               | =>4,2                                                      | =>4,9 (4,2 till 4,9 eventuellt LDL-K-sänkande läkemedel) |

Tecknen => innebär lika eller högre

Justeringar i målvärden i NCEP III i jämförelse med NCEP II är att man sätter LDL-K målet till under 2,6 mmol/L inte siffran som sådan, således en viss skärpning i målformuleringen beträffande LDL-K.

### **Triglycerider i NCEP-III**

I NCEP-III tar man upp "vinster utöver LDL-sänkning" och innefattar i detta det metabola syndromet som ett sekundärt mål i behandlingsstrategin. Man definierar normala triglycerider som <1,7 mmol/L, gränsvärden för triglycerider mellan 1,7 och 2,2 mmol/L, höga som mellan 2,2 och 5,6 mmol/L och mycket höga däröver. Dessa gränser är skärpningar jämfört med föregående riktlinjer. Man konstaterar att höga triglycerider är en oberoende riskfaktor för CHD p.g.a att de indikerar närvaron av aterogena "remnant"-lipoproteiner, som bäst definieras med koncentrationen av VLDL-kolesterol. Detta lipoprotein skulle alltså kunna bli föremål för kolesterolsänkande behandling. NCEP-III föreslår att inklusionen av VLDL-kolesterol i behandlingsmålet enklast göres genom att använda non-HDL-kolesterol som mått. Om non-HDL-kolesterol används är målen 0,3 mmol/L högre än om enbart LDL-K används. För patienter med höga triglycerider enligt ovan blir därför non-HDL-K ett sekundärt mål i behandlingen. I första hand bör detta ske med hjälp av livsstilsåtgärder i form av kost och motion, i andra hand med höjning av dosen LDL-K-sänkande läkemedel (statin), i tredje hand med andra läkemedel såsom nikotinsyra eller fibrat.

### **HDL-K i NCEP-III**

Lågt HDL-K är en stark oberoende riskfaktor för CHD. I NCEP-III har man skärpt definitionen av lågt HDL-K till <1,0 mmol/L (40 mg/dl) från tidigare 0,90 mmol/L (35 mg/dl). I de nya riktlinjerna modifierar ett lågt HDL-K målet för LDL-K-sänkning samt används för att definiera tioårsrisken för CHD.

NCEP-III specificerar inget mål för HDL-K. Evidensen anses alltför svaga för att precisera terapimål. Däremot rekommenderar man en åtgärdsordning vid lågt HDL-K. I första hand ska NCEP-III målvärde för LDL-K följas. I andra hand bör åtgärder mot metabola syndromet genomföras såsom viktreduktion och motion. Om höga triglycerider förekommer är en sekundär prioritet att nå non-HDL-K-målet.

### **Diabetisk dyslipidemi i NCEP-III**

I NCEP-III höjs personer med diabetes utan CHD, av vilka de flesta har multipla riskfaktorer till samma riskkategori som personer med CHD.

Diabetisk dyslipidemi är en aterogen dyslipidemi vid typ 2 diabetes. Fastän höga triglycerider, lågt HDL-K eller båda är vanliga vid diabetes har LDL-K varit föremål för behandling med statin i flera stora studier där en del av patienterna haft diabetes. I majoriteten av studier har god effekt på kliniska händelser noterats i denna patientkategori. Ett undantag utgör lipidarmen av ASCOT-studien, i vilken atorvastatin testades (6). Författarna föreslår att orsaken till det negativa utfallet i ASCOT var få händelser och därmed låg power att testa effekten vid typ 2 diabetes. Eftersom diabetes betraktas som en CHD-ekvivalent är LDL-K målet hos dessa patienter under 2,6 mmol/L. Om LDL-K är över 3,4 mmol/L torde läkemedelsbehandling i de flesta fall bli nödvändig samtidigt med livsstilsråd. När triglyceriderna är över 2,2 mmol/L är non-HDL-K ett sekundärt mål i behandlingen.

## Publicerade evidensbaserade kliniska interventionsstudier sedan föregående riktlinjer

### Heart Protection Study (HPS)

20 536 vuxna briter mellan 40 och 80 år med CHD, annan ockluderande artärsjukdom, eller diabetes randomiserades att ta 40 mg simvastatin eller placebo dagligen under fem år. Effektvariabel var dödlighet och dödlig och icke dödlig vaskulär händelse. Totaldödligheten minskade signifikant med 18% ( $p=0,0003$ ).

Vissa i detta sammanhang viktiga subgruppsanalyser utfördes i HPS-studien. Det har föreslagits att en tröskel skulle föreligga för LDL-K vid cirka 3,2 mmol/L, under vilken nivå ingen ytterligare behandling vinst skulle föreligga (8,9). HPS visade klart, att en minskning av LDL-K från basalvärden under 3 mmol/L till under 2 mmol/L minskar vaskulär sjukdom med i procentuellt samma storleksordning som 1 mmol/L reduktion från högre LDL-K nivåer. I HPS hade omkring 3 500 deltagare LDL-K-värden före behandling under 2,6 mmol/L, d.v.s målvärdet för NCEP-III (se ovan). Om man t.o.m. begränsade sig till deltagare med 2,5 mmol/L under behandling med placebo och till 1,7 mmol/L bland dem som tog simvastatin, så fick man samma storleksordning på behandlingseffekten som bland patienter med höga initiala LDL-K. Författarna synes stärka i sin hypotes, att den tröskel för LDL-K, under vilken med bibehållen säkerhet någon ytterligare vinst inte stod att finna, är mycket lägre. Författarna påpekar också, att nuvarande riktlinjer på ett felaktigt sätt kan leda till en omfattande underbehandling av högriskpatienter, som har initialt LDL-K-nivåer omkring 2,6 mmol/L enligt NCEP, eller 3,0 mmol/L enligt hittills gällande svenska och europeiska riktlinjer.

I HPS resulterade 1 mmol/L LDL-K-minskning från 4 mmol/L till 3 mmol/L en cirka 25%-ig reduktion av CHD, och detsamma gjorde en LDL-K-minskning från 3 till 2 mmol/L. Detta utfall kunde förväntas utifrån den ungefärligt loglinjära relationen i observationella studier mellan kärlsjukdomsincidens och "vanlig" (usual) LDL-K-nivå. Dessa resultat ger indirekta - men endast indirekta - evidens för att större LDL-K-minskningar bör leda till större reduktioner i kardiovaskulära händelser. Den senare frågan är föremål för pågående interventionsstudier (se nedan).

Sammanfattningsvis kan resultaten i HPS ej utgöra grund för att förändra målvärdena för lipidsänkande behandling. Dock kan övervägas om patienter med kranskärslsjukdom och LDL-K omkring 3,0 mmol/L skall ha statinbehandling med mål att sänka LDL-K till 2,5 mmol/L.

### Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) (6)

Över 10 000 patienter med hypertoni randomiserades till atorvastatin 10 mg dagligen eller placebo. Utöver hypertoni och totalkolesterol på 6,5 mmol/L eller lägre fordrades närvaro av ytterligare tre riskfaktorer i denna primärpreventiva studie. Initialt LDL-K var 3,4 mmol/L och reducerades med 35% av atorvastatin till cirka 2,2 mmol/L, vilket ledde till en skillnad i LDL-K mellan placebogrupperna och den aktivt behandlade gruppen på 1,2 mmol/L. Det primära effektmåttet icke dödlig infarkt inklusive tyst hjärtinfarkt och dödlig kranskärslsjukdom var 36% lägre i den atorvastatinbehandlade gruppen. För att utvärdera betydelsen av utgångsvärdet för kolesterol för utfallet indelade man patienterna i en grupp med kolesterol under 5,0 mmol/L, en grupp med kolesterol mellan 5,0 och 5,99 mmol/L och den över 6 mmol/L. Den relativa

riskminskningen i de tre grupperna var 37, 38 och 31 procent, sålunda ganska jämnt över ingångskolesterol.

ASCOT-LLA utökar erfarenheten med dokumenterade primärpreventiva effekter på kranskärlssjukdom i ännu lägre utgångsvärden för kolesterol än i den tidigare publicerade AFCAPS/TexCAPS-studien men tillför inget nytt vad gäller målvärden i för närvarande tillgängliga data (Figur 1). Intressant ny kunskap är således att vid stark riskfaktorexponering i primärprevention atorvastatinbehandling synes ha en förebyggande effekt på kranskärlssjukdom och stroke även i kolesteroldistributionens lägre omfång.

## **PROSPER (10)**

Randomiserad kontrollerad interventionsstudie med 40 mg pravastatin dagligen eller placebo under tre år till 5804 män och kvinnor i åldern 70-82 år. Initialt LDL-K var 3,8 mmol/L och reducerade med 34 % jämfört med placebo till 2,5 mmol/L under pravastatin. Relativa riskminskningen var 15%. Effekten var likartad vid alla initiala LDL-K-nivåer (<3,41, 3,41-4,11 eller >4,11 mmol/L). Studien kan ej besvara om målnivåer ska ändras men ökar erfarenheten av statinbehandling till äldre.

## **ALLHAT-LLT (11)**

Över 10 000 patienter med antihypertensiv behandling och med initialt medelvärde för kolesterol på 5,8 mmol/L, LDL-K på 3,8 mmol/L, HDL-K på 1,20 mmol/L och triglycerider på 1,7 mmol/L randomiserades till pravastatin 40 mg dagligen eller vanlig behandling. Medelåldern var 66 år och ungefär lika många kvinnor som män deltog. Medeluppföljningstiden var 4,8 år. Cirka 30% av deltagarna i kontrollgruppen med vanlig behandling fick statin, vilket resulterade i en skillnad i totalkolesterol och LDL-K mellan grupperna på bara 9% och 17% (Figur 1). Ingen skillnad i dödlighet sågs mellan grupperna. Inte heller förelåg någon statistiskt säker skillnad i kranskärlshändelser mellan grupperna. Författarna drar slutsatsen att orsaken till det negativa utfallet i ALLHAT-LLT var den lilla skillnaden i total och LDL-K mellan grupperna. ALLHAT-LLT kan ej utgöra grund till att modifiera uppsatta målvärden för kolesterol.

## **Publicerade icke evidensbaserande subgruppsstudier av interventionsstudier**

### **AFCAPS/TexCAPS**

År 2000 publicerades en subgruppsanalys av relationen mellan utgångsvärden, värden under behandling och kliniska händelser i AFCAPS/TexCAPS (12). AFCAPS/TexCAPS är en primärpreventiv studie, som utrönade effekten av lovastatin 20-40 mg dagligen på CHD hos deltagare med normalt serumkolesterol och lågt HDL-K. Resultatet på primärt effektmått (dödlig och icke dödlig hjärtinfarkt, instabil angina eller plötslig död) var en 37%-ig reduktion i lovastatingruppen. Subgruppsanalysen visade att den kliniska effekten sågs i alla tertiler av utgångs-LDL-K. I placebogruppen inträffade de flesta händelserna i tertilen med de högsta LDL-K-nivåerna och den lägsta HDL-K-tertilen men i en Cox modell var effektstorleken oberoende av utgångsvärdena för LDL-K eller HDL-K. Vidare uppvisade inte total-K eller LDL-K-värdena under behandling någon relation till risken för en ny händelse. Ettårskoncentrationernas relation till det primära effektmåttet var signifikanta endast för apoA1, apoB, och kvoten apoB/apoA1. Procentuella förändringen av apoA1 och apoB/apoA1 utföll också signifikant.

AFCAPS/TexCAPS subgruppsanalys kan ej ligga till grund för ändrade riktlinjer vad gäller målvärden för lipidbehandling. Ett intressant fynd är de generellt bättre relationerna till utfall som erhöles med apolipoproteiner än med lipoproteiner.

## VA-HIT

En subgruppsanalys av relationen mellan lipider och utfall har också publicerats i VA-HIT-studien (13). Mot bakgrunden av kunskapen om ett lågt HDL-K som riskfaktor för CHD genomfördes Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention trial (VA-HIT). Den visade att CHD händelser signifikant minskade efter 5,1 års behandling med gemfibrozil 1 200 mg dagligen av patienter med lågt HDL-K. I VA-HIT ökade HDL-K med 6%, triglyceriderna sjönk med 31% medan LDL-K-koncentrationen förblev oförändrad i den gemfibrozilbehandlade gruppen.

Subgruppsanalysen visade, att minskningen i det primära effektmåttet var starkt korrelerad till HDL-K-koncentrationen under behandlingen men ej till triglycerider eller LDL-K. Det bör påpekas att VA-HIT endast gällde män och att exklusionskriterier användes både beträffande LDL-K och triglycerider.

VA-HITs resultat kan knappast i sig själva utgöra grund för att införa målvärden för HDL-K. Det är dock av intresse, att såväl AFCAPS/TexCAPS som VA-HITs subgruppsanalyser pekar på relationer mellan HDL-K/apoA1 och kliniskt utfall.

## Pågående evidensbaserande målvärdesdefinierande studier

Tre pågående storskaliga interventionsstudier med avsikt att fastställa målvärden för lipidbehandling pågår.

### IDEAL

Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) har planerats för att undersöka huruvida ytterligare klinisk nytta kan erhållas med större procentuell minskning av LDL-K än som uppnås vid standardbehandling av patienter med CHD. Detta möjliggörs genom tillkomst av effektivare HMGCoA-reduktashämmare, som också kan ges i högre dos än vanligt. Avsikten med IDEAL är att undersöka om långtidsbehandling med atorvastatin 80 mg dagligen förbättrar prognosen i jämförelse med simvastatin 20 till 40 mg dagligen hos patienter med CHD. Studien avses bestämma relationen mellan kolesterolnivå och risk för CHD. Kontrollgruppen behandlas som den aktiva gruppen i 4S, således med dositering av simvastatin till 40 mg om inte målvärdet total-K på 5,0 mmol/L nås på 20 mg.

Studien är multicenter, randomiserad, med öppen förskrivning av läkemedel. Det är en stratifierad randomisering i block per center och med blind diagnosklassificering (PROBE-design: Prospective, Randomized Open-label Blinded Endpoint). Effektmått är icke dödlig akut hjärtinfarkt och koronar död. 8 888 patienter har randomiserats och studien beräknas vara avslutad 2004-2005. Studien är industrisponsrad och genomförs i Norden och Nederländerna.

### TNT

Studien Treat New Targets (TNT), som huvudsakligen genomförs i USA utvärderar den kliniska nyttan av atorvastatin 80 mg mot 10 mg hos 10 000 patienter med CHD. Den beräknas också vara slutförd 2004-2005. Studien sponsras av tillverkaren.

### SEARCH

Studien Study of the Effectiveness of Additional Reductions of Cholesterol and Homocystein (SEARCH) jämför simvastatin 80 mg mot 20 mg hos 12 000 individer med CHD. Genomförs av "Oxford-gruppen" (Clinical trial Serviv Unit, Radcliffe Hospital, Oxford) och sponsras av tillverkaren. Beräknas också vara klar 2004-2005.

## Bedömning

Flera publikationer av intressanta lipidbehandlande studier har gjorts sedan Läkemedelsverket senast utfärdade riktlinjer för behandling av hyperlipidemi. Framst har HPS-studien och ASCOT-studien ådragit sig stor uppmärksamhet. Nyheten i HPS (sekundärprevention) och ASCOTs (primärprevention) (Figur 1) resultat är att statinbehandling gör nytta även vid låga utgångsvärden av LDL-K. Emellertid är inte HPS eller ASCOT-LLA planerade att besvara frågan till vilken LDL-K-nivå behandlingen skall drivas. För detta fordras speciellt upplagda studier, vilka relateras ovan (IDEAL, TNT och SEARCH). Ingen av dessa studier kommer att vara genomförda förrän tidigast 2004. Det finns därmed i dag inga evidensbaserade resultat som ger stöd för att ändra de sedan tidigare uppsatta målen för LDL-K. Dock kan, baserat på nya data statinbehandling övervägas hos högriskindivider med LDL-K omkring 3 mmol/L, då målet kan sättas till 2,5 mmol/L. Några evidensbaserande studier med avseende på triglycerider och HDL-K föreligger ej. Ett lågt HDL-K och höga triglycerider bör därför fortsättningsvis betraktas som markörer för ökad risk. Apolipoproteinbestämningar som ersättning för total kolesterol LDL-K och HDL-K är ett intressant alternativ, som dock fordrar fortsatt evidensbaserande dokumentation.

## Referenser

1. Pedersen T. Aggressive lipid-lowering therapy: a clinical imperative. *Eur Heart J*, 1998. 19 (suppl): p.M15-M21.
2. Pedersen T, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*, 1998, 97: p.1453-60.
3. Anonym. Behandling av hyperlipidemi – Rekommendationer. Information från Läkemedelsverket, 1999;10(7): p.15-21.
4. Wood D. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J*, 1998,19: p.1434-503.
5. Expert, et al. Executive summary of the third report of the National Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001;285(19):p.2486-96.
6. Sever P et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003;361:p.1149-58.
7. Heart et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002;360: p.7-21.
8. Sacks F. et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996;335:p1001-9.
9. Sacks F. et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. *Circulation*, 2000;102: p.1893.

10. Shepherd J. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (Prosper): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: p.1623-30.
11. The, et al. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomised to pravastatin vs usual care. *JAMA*, 2002; 288: p.2998-3007.
12. Gotto A. et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute myocardial coronary events in the Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation*, 2000; 101: p.477-84.
13. Robbins S. et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized trial. *JAMA*, 2001; 285: p.1585-91.

---

## Kan apolipoproteinmålinger erstatte vanlige lipidbestemmelser?

Leiv Ose

---

Apoprotein danner en monolayer på overflaten sammen med fosfolipid i alle modne lipoprotein. Den aktuelle apolipoproteinmengde varierer mellom de forskjellige lipoproteinklasser. Apolipoprotein A-I (apoA-I) og A-II (apoA-II) er hovedproteinene i HDL partikkelen, men apolipoprotein B (apoB) finnes i LDL, IDL og VLDL partiklene. De tidlige epidemiologiske studier av risikofaktorer for hjertekarsykdommer (CHD) har fokusert på plasma kolesterol, og identifisert høye nivå av LDL-kolesterol (LDL-C) og lavt nivå av HDL-kolesterol (HDL-C) som viktige prognostiske indikatorer for framtidige koronare hendelser, har nyere studier indikert at apolipoprotein faktisk kan være bedre markører for framtidig risiko for CHD.

Det at apoB er en viktig del av LDL-C kunne indikere at også apoB ville vise en sammenheng med øket risiko for CHD. Tidlige bevis for dette kom fra Framingham-Offspring undersøkelse publisert i 1994 (1). I denne undersøkelsen ble det funnet at både LDL-C og apoB nivå var høyere hos menn enn hos kvinner, og at nivåene økte med alder hos begge kjønn. Øket HDL-kolesterol og nivå av apoB var signifikant assosiert med CHD både hos menn og kvinner. Et plasma nivå av apoB > eller = 125 mg/dl kunne være forbundet med øket risiko for CHD (1).

I Quebec Cardiovascular Study ble lipid og apolipoprotein nivå ved baseline vurdert hos 2.155 men som ble fulgt i fem år med tanke på utvikling av tegn på ischemisk hjertesykdom (IHD). Det ble påvist at plasma apoB ved baseline var korrelert med opptreden av IHD (relativ risiko 1.3; 95% CL 1.2 -1.7). Dette var uavhengig av kovariable som alder, røyking, diabetes og systolisk blodtrykk. Heller ikke ved å kontrollere for lipidvariable som triglycider, HDL-C eller ratio total/HDL-C svekket apoB's prediktive verdi. Statistisk analyse viste at blant de metabolske variable undersøkt var det apoB som korrelerte best med IHD (2).

En mulig klar sammenheng mellom plasma apoB nivå og CHD har også blitt undersøkt hos kvinner. I en studie med 289 kvinner som gjennomgikk koronar angiografi ble det funnet at kvinner med kranskarsykdom (CAD) definert som mer enn 60% stenose av et eller flere kranskar hadde signifikant høyere nivå av apoB ( $1.48 \pm 0.32$  g/L) enn kvinner uten CAD ( $1.25 \pm 0.34$  g/L;  $p < 0.001$ ). I denne studien viste apoB høyest signifikans med antallet stenotiske kar, og apoB var også assosiert med CAD i den normolipemiske undergruppen. I denne studien ble det konkludert med at apoB var overlegen kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycider og apoA-I for å skille mellom kvinner med eller uten CAD (3).

I samsvar med det faktum at HDL-C er beskyttende mot CAD, har flere studier vist at apoA-I kan anvendes for å forutsi risikoen for CAD. En studie viste at både HDL-C og apoA-I nivå var lavere hos pasienter med angiografisk dokumentert CAD enn hos kontroller som matches for alder og kjønn (4). Pasientgruppen utgjorde 184 pasienter. Total kolesterol og triglycider skilte seg ikke mellom pasient- og kontrollgruppen i denne undersøkelsen. En annen undersøkelse kunne også vise at apoA-I klart var overlegent til HDL-C for å forutsi alvorlighetsgraden av CAD hos pasienter som nylig hadde gjennomgått akutt hjerteinfarkt (5).

I en studie hvor man selekterte individer som var henvist for koronar angiografi og som hadde total kolesterol  $<5.2$  mmol/L, HDL-C  $>0.9$  mmol/L, systolisk blodtrykk  $<140$  mmHg, diastolisk trykk  $<90$  mmHg, ingen diabetes og ingen familiehistorie med CAD i første grads slektninger. Hos 54 av 1075 pasienter som tilfredstilte disse krav var det 29 som hadde tegn på CAD ved angiografisk undersøkelse. Multivariat undersøkelse viste at apoA-I nivå var den eneste variable prediktive faktor for CAD. Denne effekten var uavhengig av HDL-kolesterol (6).

Ytterligere holdepunkt for verdien av apoA-I og apoB nivå, så vel som ratio apoB/apoA-I som prediktorer for risikoen for CAD har blitt nylig blitt presentert i den svenske AMORIS-studien (7). I denne studien hadde man inkludert 175 553 individ av begge kjønn som var fulgt i gjennomsnitt ca 5.5 år. Sammenhengen mellom død som følge av hjerteinfarkt og utgangverdier for apoB, apoA-I og andre lipidvariable ble testet. Resultatene er visualisert i figur 1. Risikoen for fatalt hjerteinfarkt ble funnet å øke 2.7 hos både menn og kvinner mellom laveste og høyeste kvartil for apoB, men en signifikant reduksjon i risiko for fatalt hjerteinfarkt hos begge kjønn med økende nivå av apoA-I. I denne studien ble den mest markerte økning i risiko funnet for ratio apoB/apoA-I. Her ble det vist en 4 ganger øket risiko for menn og 3 ganger øket risiko for fatalt hjerteinfarkt mellom høyeste og laveste kvartil. I tillegg, trinnvis regresjonsanalyse viste at apoA-I, apoB og apoB/apoA-I ratio predikterer sterkere for risiko enn både total kolesterol eller triglyserider. ApoB var mer sensitiv og mer spesifikk enn LDL-C nivå for å prediktere fatalt hjerteinfarkt hos individ med LDL-C verdier lavere enn matrialets medianverdi. Viktig var at apoA-I og apoB beholdt sin prediktive verdi hos individ over 70 år hvor total kolesterol mistet sin prediktive verdi som en CHD risikomarkør.

Det at flere undersøkelser nå har identifisert apoB og apoA-I som potensielle risikomarkører for CHD gjør det viktig å etablere om våre terapeutisk tiltak i behandlingen av dyslipidemier, slik som bl.a statin, fører til positive endringer i nivå av apolipoprotein. I alle statinstudier så langt har det blitt målt apoB og apoA-I. I alle fase II og fase III studier foreligger det data på statiners effekt på apolipoproteinene og det har vært godt samsvar mellom effekten på LDL-C og HDL-C og apoB og apoA-I. Desto mer effektivt statinet er med hensyn på å redusere nivået av LDL-C desto mer effektiv er reduksjonen av apoB og tilsvarende for HDL-C og apoA-I.

Hva så med behandlingsmål for apoB og apoA-I? Følgende definisjoner benyttet i flere internasjonale studier: Apo B forhøyet hvis høyere enn 1.20 g /L (8). Apo A-I redusert hvis lavere enn 1.20 g/L (9). I Amoris-studien ble apoB definert som øket når høyere enn 1.20 g/L, ApoA-I ble vurdert som redusert hos menn ved verdier lavere enn 1.15 g/L og lavere enn 1.25 g/L hos kvinner. ApoB/apoA-I ratio som ga øket risiko var høyere enn 0,90 for menn og høyere enn 0,80 for kvinner i Amoris-studien (7). Etter at de nye NECP retningslinjer ble publisert i 2001 har Grundy i en kommentar foreslått behandlingsmål for apo B. Apo B bør være mindre 0.90 g/L hvis hjerte- og karsykdom, diabetes eller hos de med mer enn 20% risiko for hjerte- og karsykdom over de neste 10 år. Hvis flere risikofaktorer med 10 års risiko mindre enn 20% bør apo B være mindre 1,10 g/L og hos de med en eller ingen risikofaktorer mindre enn 1,30 g/L (10).

Apolipoprotein (a) eller Lp(a) har i flere tiår vært studert som risikomarkør ved hjerte- og karsykdom. Det ble funnet en 1.6 gange økning i risiko for hjerte- og karsykdom mellomverdier i øverste og laveste tertil i en metaanalyse som omfattet 27 studier med en gjennomsnitt oppfølgingstid på 10 år (11). I en annen analyse av 14 studier var Lp(a) er signifikant høyere i 12 studier hos de som utvikler ischemisk hjertesykdom. Lp(a) kan derfor være en verdifull markør hos individ med positiv familiehistorie for tidlig hjerte- og karsykdom (12).

### **De spørsmål som gjenstår å besvare er bl.a (13)**

1. Skal apolipoproteinmålinger erstatte LDL-C og HDL-C som risikomarkører for CHD? Skal apolipoprotein-nivå være mål for vår behandling med statiner?

2. Skal vi måle nivå av apolipoprotein hos alle pasienter? Hvis ikke hos hvilke pasienter kan målinger av apolipoprotein bedre evalueringen av pasienten og dennes risiko for CHD?
3. Skal mål for apolipoprotein inkorporeres i fremtidige retningslinjer for behandling av dyslipidemi, sekundær og primær profylakse av CHD?

## Referanser

1. Shaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD, Shaefer MM, Ordovas JM et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Research* 1994;779-92.
2. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernards PM et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1996;94:273-8.
3. Westerveld HT, Roeters van Lannep JE, Roeters van Lannep HWO, Liem AH, de Boo YT et al. Apolipoprotein B and coronary disease in woman. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1998;18:1101-07.
4. O`Brian T, Nguyen TT, Hallaway BJ, Hodge D, Holmes D et al. The role of lipoprotein A-I and lipoprotein A-I/A-II in predicting coronary artery disease. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1995;15:228-31.
5. Garfagnini A, Devoto G, Rosselli P, Boggiano P, Venturini M. Relationship between HDL-cholesterol and apolipoprotein A-I and the severity of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1995;16:465-70.
6. Francis MC, Frolich JJ. Coronary artery disease in patients at low risk – apolipoprotein AI as an independent risk factor. *Atherosclerosis* 2001;155:165-70.
7. Walldius G, Jugner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-33.
8. Contois JH, Mc Namara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PWF, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996;42:515-23.
9. Contois JH, Mc Namara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PWF, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein A-I determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996;42:507-14.
10. Grundy SM. Low density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy *Circulation* 2002;2526-9.
11. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-5.
12. Graig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998; 44: 2301-06.
13. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lannep JE, Frolich A, Jungner et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003;361:777-80.

---

# Behandling av olika typer av hyperlipidemi – läkemedelsval

Olov Wiklund

---

## Introduktion

De stora interventionsstudierna som genomförts under senare år har fokuserat på patienter med hyperkolesterolemi (1,2). Kolesterol-, eller LDL-, reduktion har i dessa studier visats förhindra eller reducera ateroskleros och aterosklerosrelaterade sjukdomar. Bevisen för nyttan av statinbehandling är idag övertygande. Många av våra patienter har emellertid andra, ofta mer komplexa, former av hyperlipidemi. En vanlig form av hyperlipidemi bland patienter med koronar hjärtsjukdom är kombinerad hyperlipidemi, högt kolesterol och höga triglycerider, förenat med lågt HDL. Denna rubbning är ofta en del av det så kallade metabola, eller insulinresistens-syndromet. Nära relaterat är också hyperlipidemin som ses vid NIDDM.

Andra specifika diagnoser som inte är ovanliga bland patienter med ateroskleros är familjär hyperkolesterolemi (FH) och dysbetalipoproteinemi (typ III hyperlipidemi). Betydelsen av hypertriglyceridemi för utveckling av ateroskleros är fortfarande omdiskuterat, liksom indikationerna för behandling av hypertriglyceridemi. Bevisen för nyttan av triglyceridreduktion är indirekta och behöver konfirmeras i fler kontrollerade studier (3).

I de flesta fall räcker en basal karakterisering av hyperlipidemin med bestämning av plasma kolesterol, triglycerider och HDL för att värdera terpiindikationen och för att inleda behandling. Förutom lipidanalyser skall möjligheten av underliggande metabolisk sjukdom, såsom diabetes eller hypothyreos, bedömas. För att bedöma terapiindikationen skall också förekomsten av ateroskleros och andra riskfaktorer analyseras. I mera uttalade hyperlipidemier eller i mera komplexa tillstånd bör en mera omfattande lipidutredning göras. En sådan utredning kan inkludera bestämning av VLDL, beta-VLDL, LDL, analys av apolipoproteinerna AI, B och bestämning av apolipoprotein E-isoformer. Under senare år har betydelsen av kvalitativa variationer i lipoproteiners sammansättning kommit i fokus. Exempel på sådan variation som associerats med atheroskleros är LDL-partikelstorlek samt lipoprotein(a).

## Hyperkolesterolemi

Principerna för behandling av hyperkolesterolemi är idag etablerade och såväl indikationer som den terapeutiska nyttan av behandling är väl dokumenterad. Med dagens läkemedel och en adekvat diet kan man oftast också nå de terapeutiska mål som satts upp i internationella riktlinjer (4). Statiner är idag etablerade som förstahandsval. Huruvida det är någon skillnad mellan de olika statinerna är fortfarande ett kontroversiellt ämne. De största skillnaderna mellan statiner är dels omfattningen av den kliniska dokumentationen dels preparatens potens. Simvastatin och pravastatin har den mest omfattande dokumentationen medan atorvastatin är mera potent. Avgörande för vilken statin som kan användas i hög dos är biverkningsprofilen. Relativt stor

erfarenhet finns för atorvastatin 80 mg dagligen med en acceptable biverkningsprofil. En ekvipotent dos av simvastatin skulle vara 160 mg dagligen, och här saknas väsentligen information om biverkningsprofil.

Om effekten av statin är otillräcklig eller om en högre dos inte tolereras kan statiner kombineras med en resin, t.ex. kolestyramine eller kolestipol. Kombinationen niacin och statin kan också öka effekten. Dokumentationen av denna kombination är dock dålig och risken för biverkningar måste beaktas. Enstaka fall av rbdomyolys har rapporterats.

Om statiner inte kan användas är resin ensamt eller i kombination med niacin andrahandsval.

Den nya kolesterolabsorptionshämmare (ezetimib) som sannolikt kommer att registreras under 2003, kan bli ett värdefullt tillägg till statinbehandling vid otillräcklig effekt med enbart statin.

I fall med mycket uttalad hyperkolesterolemi, såsom homozygot FH, eller svåra fall av heterozygot FH kan LDL apheres vara aktuell (5). Sedan de potenta statinerna introducerats torde dock betydelsen av aferes som terapeutiskt alternativ vara mycket begränsat.

## Hypertriglyceridemi

Senare års forskning har slutgiltigt och övertygande visat att höga triglycerider är en riskfaktor (6). Hypertriglyceridemi är emellertid ett heterogent begrepp med mycket varierande etiologi och varierande lipoproteinmönster. Olika triglyceridrika partiklar kan mycket väl vara olika aterogena. Sambandet mellan hypertriglyceridemi och ateroskleros kan därför vara betydligt mera komplext än sambandet med hyperkolesterolemi. Dessutom har mycket få studier verkligen fokuserats på behandling av ren hypertriglyceridemi. Dock finns studier som ger stöd för att en reduktion av triglycerider förhindrar kranskärslsjukdom (7-9).

Vid moderat isolerad hypertriglyceridemi skall i första hand en icke farmakologisk behandling försökas. Om farmakologisk behandling anses indicerad så är fibrater eller nikotinsyra förstahandsmedel. Bägge sänker triglycerider och höjer HDL. På grund av biverkningar av nikotinsyra är fibrater de mest använda preparaten (10). Nyligen har den molekylära verkningsmekanismen för fibrater kartlagts. Deras huvudsakliga verkningsmekanism är medierad via aktivering av cellkärnereceptorn PPAR-alfa. Denna kunskap kan komma att öka vår förståelse för hur fibrater skall användas. I genomförda kliniska studier har behandling med fibrater reducerat förekomsten av kronarsjukdom men totalmortaliteten har inte påverkats. Av tillgängliga fibrater har gemfibrozil den största dokumentationen, medan fenofibrat förefaller mera potent både avseende triglyceridreduktion och kolesterolreduktion (11) .

Omega-3 fettsyror (fiskolja) har en dokumenterad effekt på triglycerider (12). Deras kliniska användning är dock fortfarande relativt utforskad.

## Lågt HDL

Lågt HDL är en väl etablerad riskfaktor. Det förekommer ofta tillsammans med en måttlig hypertriglyceridemi och som en del av det metabola syndromet. I VA-HIT-studien fokuserades den HDL-höjande effekten av gemfibrozil. I denna sekundärpreventiva studie inkluderas patienter med lågt HDL (<1,03 mmol/L) samt "normalt" LDL (<3,6 mmol/L) och triglycerider < 3,4 mmol/L. En signifikant reduktion av primär endpoint (fatal och icke fatal hjärtinfarkt) erhöles (-22%) (9) .

I en liknande studie med bezafibrate (BIP) erhöles en icke signifikant reduktion och koronarsjukdom (-9,4 %).

En vidare analys av data från VA-HIT antyder att den positiva effekten framför allt relaterar till HDL-stegringen och mindre till effekten av gemfobrozil på triglycerider. Subgruppsanalyser från flera studier talar för att den mest gynnsamma effekten av fibrater ses hos patienter med kombinationen av måttlig TG-stegring och lågt HDL.

## **Kombinerad hyperlipidemi**

Hyperkolesterolemi förenad med hypertriglyceriemi och lågt HDL är en vanlig form av lipidrubning bland patienter med koronarsjukdom. Även hos dessa patienter bör behandlingen riktas mot en reduktion av LDL. Dokumentationen för statiner är övertygande, och i subgruppsanalyser har visats att patienter med höga triglycerider har väl så god preventiv effekt av statinbehandling som patienter med enbart hyperkolesterolemi. Statiner har dessutom en triglyceridsänkande effekt. Denna effekt är relaterad till triglyceridnivån. Vid normala nivåer ses ingen effekt medan man vid hypertriglyceridemi ser en reduktion av plasmatriglycerider med 22-45% (13).

I mera uttalade fall av kombinerad hyperlipidemi kan en kombination av flera läkemedel vara aktuellt. Med kombinationen statin och fibrat kan statinets kolesterolsänkande effekt kombineras med fibratets triglyceridsänkande och HDL-höjande effekt. Användningen av denna kombination har emellertid hämmats av tidigt rapporterade biverkningar (14-15). Ett flertal fall av svår rbdomyolys har rapporterats. Senare har kombinationen testats i ett fyrtiotal studier, och i en sammanställning av dessa skattades frekvensen av svår myopati till 0,12%. Man torde därför idag kunna använda denna kombination för utvalda patienter med normal lever- och njurfunktion. Den bästa dokumentationen finns för pravastatin och simvastatin (16). Erfarenheten från cerivastatin, med betydligt större risk för myopati, understryker vikten av god dokumentation för olika statiner. Man bör också göra patienterna medvetna om faran för myopati. Dokumentation och erfarenhet av kombinationen statin och nikotinsyra är mycket begränsad.

### **Små, tunga LDL-partiklar**

Under de senaste åren har stort intresse knutits till kvalitativa förändringar i LDL och risk för ateroskleros (17). I flera studier har visats att små och tunga LDL-partiklar varit förenade med ökad risk. Dessa små och tunga partiklar förekommer ofta associerade samtidigt höga triglycerider och lågt HDL. Vilken betydelse de små tunga LDL-partiklarna har för aterosklerosutvecklingen behöver dock ytterligare studeras. Bland läkemedlen reducerar fibrater förekomsten av dessa LDL-partiklar medan statiner inte verkar påverka dem.

## **Några särskilda former av hyperlipidemi**

### **Diabetes**

Diabetespatienter med kranskärslssjukdom har i alla prospektiva studier en mycket kraftigt förhöjd risk för reinfarkt och död. Vid diabetes typ 2 är hyperlipidemi mycket vanligt, ofta manifesterat som kombinerad hyperlipidemi med högt VLDL och lågt HDL (19,20). Som alltid är basen för behandling av den metabola sjukdomen en god diabeteskontroll med livsstilsförändring, adekvat diet och läkemedel.

Mycket få studier av effekt på kranskärlssjukdom eller mortalitet med läkemedel mot lipidrubbingar har speciellt riktats mot diabetespatienter.

Subgruppsanalyser i de stora statinstudierna talar för att diabetiker har minst samma nytta som övriga grupper av statinbehandling. Till exempel i 4S-studien sågs en markant skyddande effekt av simvastatin även bland diabetiker (21). Flera pågående studier är designade för att studera diabetiker. I DAIS studerades effekten av fenofibrat på NIDDM. Utöver en korrektion av lipidrubbingen sågs en minskad progress av angiografiskt bedömd kranskärlssjukdom. Baserat på tillgänglig dokumentation torde statiner vara förstahandsmedel i de flesta fall av NIDDM. För att ytterligare sänka triglyceriderna skulle en kombination med fibrater vara ett attraktivt alternativ. Den vetenskapliga dokumentationen för denna behandling saknas emellertid och risken för muskelbiverkan måste beaktas (se ovan). Likaså krävs ytterligare dokumentation om det finns någon grupp av diabetiker som skall behandlas med fibrat som förstahandsmedel.

### **Dysbetalipoproteinemi (typ III)**

Dysbetalipoproteinemi karakteriseras av en ofta uttalad kombinerad hyperlipidemi, med ansamling av "restpartiklar", beta-VLDL. Diagnosen baseras på förekomst av ett typiskt lipoproteinmönster. Det genetiska underlaget för rubbingen är förekomst av dubbla anlag för isoform 2 av apolipoprotein E (apoE2). Förekomst av apoE2 räcker dock inte för att utveckla hyperlipidemin. Dessutom krävs en ytterligare metabolisk belastning som t.ex. obesitas eller diabetes, för att hyperlipidemin skall bli manifest. Vid dysbetalipoproteinemi är risken för ateroskleros sjukdom kraftigt förhöjd och även om kontrollerade studier idag saknas så är indikationen för behandling stark. Viktreduktion, diet eller behandling av diabetes har ofta en dramatisk effekt på lipiderna. Om läkemedel dessutom krävs så har fibrater ofta en mycket god effekt. Alternativt kan nikotinsyra och eventuellt statin prövas. I uttalade och svårbehandlade fall kan även kombinationsbehandling bli aktuell (se ovan).

### **Chylomikronemi**

Chylomikronemi karakteriseras av en uttalad isolerad hypertriglyceridem (22). Plasmatriglycerider är ofta över 20 mM. Plasman är mjölkig och chylomikronerna flyter upp till ett fettlager i provröret om plasma får stå. Chylomikronemi är ofta resistent mot behandling med läkemedel. Beroende på den bakomliggande orsaken kan dock fibrater eller nikotinsyra ha effekt. I övrigt är den viktigaste behandlingen en fettreducerad kost. Omega-3-fettsyra (fiskolja) har förslagits (23) och i svårare fall kan tillägg av "medium chain triglycerides" (MCT) försökas (24). Chylomikronemi är inte förenat med ökad risk för ateroskleros. I akuta fall med pankreatit bör plasmaferes övervägas.

### **Hyperlipidemi hos HIV-patienter.**

HIV-infekterade patienter som behandlas med antiretrovirusmedel, framför allt proteashämmare, utvecklar i stor utsträckning hyperlipidemi (25,26). Vanligast är hypertriglyceridemi eller kombinerad hyperlipidemi, ofta i kombination med insulinresistens. Hypertriglyceridemi och kombinerad hyperlipidemi svarar ofta bra på fibrater i ordinär dos. Flera av statinerna interagerar med proteasinhibitorer. Detta gäller framför allt de statiner som metaboliseras via cytochrome P450 3A4, till exempel simvastatin och atorvastatin. Pravastatin metaboliseras inte via CYP 3A4 och kan därför möjligen användas hos dessa patienter. Erfarenheterna av statiner i kombination med proteashämmare är dock begränsade och risken för allvarliga muskelbiverkningar bör noga beaktas.

### **Lipoprotein(a)**

Lipoprotein(a)(Lp(a)) är ett lipoprotein som är nära besläktat med LDL men innehåller ett extra protein (apolipoprotein(a)). Förhöjda nivåer av Lp(a) är förenade med ökad risk för kranskärslsjukdom (27). Mekanismen för Lp(a) som riskfaktor är inte känd. Plasmanivån av Lp(a) är framför allt genetiskt reglerad. Dock finns också en hormonell reglering. Möjligheterna att behandla höga Lp(a) nivåer är begränsade (28). Nikotinsyra kan reducera Lp(a) och Lp(a) nivån kan också sänkas genom plasmaferes. Den terapeutiska nyttan av att sänka Lp(a) är dock oklar. Däremot råder enighet om att reducera totalkolesterol för att därmed säkra den totala risken även om behandlingen inte specifikt skulle sänka Lp(a).

## Konklusion

Att aktiv behandling av hyperkolesterolemi minskar risken för koronarsjukdom är väl dokumenterat. Med statiner minskas plasmanivån av LDL, samtidigt som risken för koronarsjukdom och död reduceras. Även vid kombinerad hyperlipidemi är en reduktion av kolesterol och LDL det primära målet för behandling. Allt fler data talar också för att behandling av hypertriglyceridemi och lågt HDL kan minska risken för ateroskleros. Vid hypertriglyceridemi är dock indikationen för behandling och behandlingsmålen fortfarande omdiskuterade.

Idag finns internationella riktlinjer för behandling av hyperlipidemi och genom att kombinera kostbehandling med moderna läkemedel kan man i de flesta fall nå de terapimål som finns i dessa riktlinjer.

## Nya Läkemedel

Även om statinerna har inneburit en dramatisk förändring av våra möjligheter att behandla lipidrubbingar så sker en fortsatt utveckling med nya läkemedel (29).

*Statiner:* Den ökade toxiciteten av cerivastatin visar att gruppen statiner inte är homogen med samma effekter eller biverkningar. En vidare utveckling av statiner pågår med ytterligare en generation av statiner med andra egenskaper. En av dessa är rosuvastatin som förefaller vara ett potent läkemedel med få biverkningar (30).

*PPAR-agonister:* PPAR-alfa-agonister har använts länge i form av fibrater. Med ökad kunskap om PPAR-alfa och dess reglering kan vi förvänta oss att nya selektiva och mera potenta PPAR-alfa-agonister utvecklas. PPAR-gamma-agonister används nu för behandling av typ 2-diabetes, t.ex. tiazolindioner. Medlen har gynnsam effekt på dyslipidemin vid diabetes, sänker triglycerider och höjer HDL, men medlen har inte lipidrubbing som indikation (31).

*Kolesterolabsorptionshämmare:* Ezetimib hämmar absorptionen av kolesterol i tarmen. Ezetimib kommer sannolikt att registreras i Sverige och internationellt inom kort. Som monoterapi sänker 10 mg ezetimib LDL-kolesterol med cirka 20%. Effekten på HDL (+2,6%) och triglycerider (-7,8%) är liten. Ezetimib potentierar effekten av simvastatin. Till exempel ökar effekten av 10 mg simvastatin på LDL från -27 till -46% av tillägg med 10 mg ezetimib. Den största användningen av ezetimib kanske kan ses som tillägg vid behandling av uttalad hyperkolesterolemi. Till exempel kan effekten av 80 mg atorvastatin ökas från -54% till -61% med tillägg av ezetimib. Ezetimib kanske också kan få betydelse vid överkänslighet mot statin, som monoterapi eller som tillägg till en låg dos statin. Läkemedlet saknar dock helt dokumentation avseende kliniska end-points.

*Gallsyreabsorptionshämmare:* Flera specifika hämmare av gallsyraabsorptionen i tunntarmen är under utveckling. Dessa läkemedel baseras på samma princip som tidigare använda resiner. Förhoppningen är att medlen skall minska biverkningar och vara mera "bekväma" att använda än

de volymkrävande resinerna. Å andra sidan kan ökade gastrointestinala biverkningar förekomma som effekt av ökat gallsyreflöde i tjocktarmen.

## Referenser

1. 4S Scandinavian Simvastatin Study group Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;344:1383-9.
2. WOSCOP Shepherd J et al. Prevention of heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
3. Kesäniemi YA. Relevance of the reduction of triglycerides in the prevention of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:571-4.
4. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
5. Thiery J, Seidel D. Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at high risk. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:521-6.
6. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81(suppl 4A):7B-12B.
7. A co-operative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978;40:1069-118
8. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen J, Mänttari M, Heinonen O et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in Helsinki Heart Study. *Circulation* 1992;85:37-45.
9. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
10. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am Cardiol* 1998;1998:912-7.
11. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;81 (4A):66B-69B.
12. Connor WE, De Francesco CA, Connor SL. N-3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients. *Ann NY Acad Sci* 1993;683:16-34.
13. BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-7.
14. Pierce R, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990;264:71-5.
15. Shek A, Ferrill MJ: Statin-fibrate Combination therapy. 2001;35:908-17
16. Wiklund O, Angelin B, Bergman M, Berglund L, Bondjers G et al. Pravastatin and gemfibrozil alone and in combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Med* 1992;305:13-20.
17. Krauss RM. Low-density lipoprotein subclasses and risk of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 1991;2:248-52.

18. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstandinou HA, Didangelos TP, Carina MV, Kranitsas DF et al. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patient with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997;80:608-13.
19. Davignon J. Fibrates: a review of important issues and recent findings. *Can J Cardiol* 1994;10:61B-71B.
20. Steiner G. Treating lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl):37N-40N.
21. Taskinen MR. Controlling lipid levels in diabetes. *Acta Diabetol* 2002;39:S29-S34.
22. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves the prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
23. Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med* 1992;37:249-73.
24. Richter WO, Jacob BG, Ritter MM, Schwandt P. Treatment of chylomicronemia due to familial hypertriglyceridemia by omega-3 fatty acids. *Metabolism* 1992;41:1100-5.
25. Rouis M, Dugi KA, Previato L, Patterson AP, Brunzell JD, Brewer HB, et al. Therapeutic response to medium-chain triglycerides and omega-3 fatty acids in a patients with the familial chylomicronemia syndrome. *Arteriscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1400-6.
26. Manfred R. Management of dyslipidemia in patients with HIV disease. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:579-584.
27. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002;30:26-31.
28. Kronenberg, Steinmetz A, Kostner GM, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996;33:495-543.
29. Angelin B. Therapy for lowering lipoprotein(a) levels. *Cur Opin Lipidol*1997;8:337-41.
30. Evans M, Roberts A, Rees A. The future direction of cholesterol-lowering therapy. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:663-9.
31. Olsson AG, Istad H, Luurila O, Ose L, Stender S, Tuomilehto J. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2002;144:1044-51.
32. Vosper H, Khoudoli GA, Graham TL, Palmer CNA. Peroxisome proliferator-activated receptor agonist, hyperlipidemia, and atherosclerosis. *Pharmacology and Therapeutics* 2002;95:47-62.
33. Ballantyne C. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart J* 2002;4 (Suppl J): J5-J15.

---

# Behandling av dyslipidemi vid diabetessjukdomar

Anders Hamsten

---

## Bakgrund

Diabetessjukdom drabbar för närvarande 3-5% av befolkningen i de skandinaviska länderna. Prevalensen förväntas stiga framledes i takt med att en åldrande befolkning i allt högre grad tillägnar sig livsstilmönster som befrämjar utveckling av typ 2-diabetes. Av störst betydelse i detta sammanhang är fysisk inaktivitet, olämpligt sammansatt kost och ett för högt kaloriintag med en snabbt ökande förekomst av fetma som konsekvens. Globalt förväntas 220 miljoner människor ha utvecklat diabetes år 2010 och denna siffra beräknas ha stigit till 300 miljoner per år 2025 (1). Kardiovaskulär sjukdom utgör den dominerande orsaken till morbiditet och mortalitet vid typ 2-diabetes, medan framförallt mikrovaskulära komplikationer bestämmer prognosen hos patienter med typ 1-diabetes. Konsensus har nu uppnåtts för uppfattningen att risken för en typ 2-diabetiker att drabbas av akut kranskärlssjukdom motsvarar den som ses hos icke-diabetiker med redan etablerad kranskärlssjukdom (2). När sambandet mellan typ 2-diabetes och kardiovaskulär sjukdom diskuteras är det viktigt att konstatera att typ 2-diabetes är en komplex multifaktoriell sjukdom, vilken i många avseenden uppvisar en påtaglig heterogenitet, och att den ökade risken för kardiovaskulära komplikationer uppträder många år före den kliniska diabetesdebuten. Typ 2-diabetes bör också ses som ett uttryck för en mångfacetterad underliggande rubbning, som utöver glukosintolerans omfattar insulinresistens, hyperinsulinemi, dyslipoproteinemi, hypertoni, bukfetma, låggradig inflammation, hyperkoagulabilitet och mikroalbuminuri. Samma riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom förefaller föreligga hos patienter med typ 2-diabetes som hos individer utan diabetessjukdom. Däremot är den riskökning som är förenad med en given riskfaktor mycket högre vid typ 2-diabetes. Den följande sammanfattningen av kunskapsläget kring dyslipidemi vid diabetessjukdom fokuserar på förhållandena vid typ 2-diabetes.

## Störningar i lipid- och lipoproteinmetabolism

Den för typ 2-diabetes karakteristiska dyslipidemin innebär förändringar av både plasmanivåer och komposition av enskilda lipoproteinfraktioner och omfattar kombinationen hypertriglyceridemi, lågt HDL-kolesterol och ökade plasmanivåer av små, täta LDL-partiklar och IDL-partiklar (3). Nivåerna av LDL-kolesterol är vanligen normala eller till och med subnormala vid jämförelse med populationer utan diabetessjukdom, men många patienter med typ 2-diabetes har likväl ett LDL-kolesterol i intervallet 3,4-4,1 mmol/L, där en måttlig riskökning har observerats i longitudinella kohortstudier av friska populationer. Överproduktion av de största VLDL-partiklarna (vanligen benämnda VLDL1) orsakar hypertriglyceridemin. Den metaboliska bakgrunden till denna överproduktion är att insulin, som ett uttryck för insulinresistens, ej på ett normalt sätt hämmar produktionen av VLDL1 i levern (4). Den defekta insulinmedierade hämningen av VLDL1-produktionen bidrar också till den accentuerade och förlängda postprandiella triglyceridemi, som karakteriserar typ 2-diabetes (5). Denna leder i sin tur till lipidtransferreaktioner mellan VLDL, LDL och HDL. Resultatet av dessa blir kolesterolanrikning av VLDL, medan triglyceridtransfer till LDL och HDL åtföljd av lipasmedierad hydrolys leder till reducerad partikelstorlek inom dessa

lipoproteinfraktioner. Starka belägg föreligger för att uppfatta de små, täta LDL-partiklarna som särskilt aterogena (6). Huruvida kompositionella förändringar inom HDL-fraktionen påverkar HDL-partiklarnas antiaterogena egenskaper är däremot fortfarande oklart.

## Relationer till kardiovaskulär sjukdom

Prospektiva kohortstudier har genomgående visat att hypertriglyceridemi predicerar senare uppkomst av kranskärlssjukdom vid typ 2-diabetes (7,8). Hypertriglyceridemi har också framstått som en stark prediktor för död i kranskärlssjukdom i de tre studier där denna endpoint studerats. Man bör dock notera att samtidiga mätningar av plasmalipider, lipoproteinfraktioner och glykemisk kontroll saknas i merparten av de prospektiva studierna, vilket omöjliggör en sammanvägd utvärdering av det dyslipidemiska tillståndets betydelse för uppkomst av kranskärlssjukdom vid typ 2-diabetes. Två prospektiva kohortstudier från Finland, i vilka mätningar av lipoproteinfraktioner inkluderats, har understrukit betydelsen av både dyslipidemi (förhöjt LDL-kolesterol, hypertriglyceridemi och lågt HDL-kolesterol) och hyperglykemi (9,10). Av 3 055 patienter med nyligen diagnostiserad typ 2-diabetes och avsaknad av kliniskt manifest aterosklerosjukdom som deltog i "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) utvecklade 335 symtomgivande kranskärlssjukdom (hjärtinfarkt eller angina) inom tio års tid. Förhöjt LDL-kolesterol, lågt HDL-kolesterol, hypertoni, hyperglykemi och rökning utgjorde riskfaktorer för endera av dessa sjukdomsyttningar (11).

## Kontrollerade studier av lipidsänkande farmaka

Nuvarande riktlinjer för behandling baseras på extrapolering av resultaten från studier utförda i grupper utan diabetes eller på subgruppsanalyser av de studier där diabetiker inkluderats. De sekundärpreventiva "Scandinavian Simvastatin Survival Study" (4S) och "Cholesterol and Recurrent Events" (CARE) visade båda att de positiva effekterna av LDL-sänkning uppnådd med statinpreparat med avseende på kranskärlssjukdom är minst lika stora hos diabetespatienter som hos icke-diabetiker (12,13). Antalet inkluderade diabetiker var här 202 respektive 586. Vid bedömningen av dessa studier skall man hålla i minnet att inklusionskriterierna för särskilt 4S-studien (relativt högt serumkolesterol på 5,5-8,0 mmol/L och triglycerider  $\leq 2,5$  mmol/L) gjorde att de diabetiker som deltog i studien inte uppvisade det för typ 2-diabetespopulationen typiska lipidmönstret. I "Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease" (LIPID), vilken randomiserade 782 diabetiker, kunde däremot inte en statistiskt säkerställd behandlingseffekt påvisas (14). "Veterans Administration HDL Intervention Trial" (VA HIT) inkluderade totalt 627 diabetiker med etablerad kranskärlssjukdom, lågt HDL-kolesterol ( $\leq 1,0$  mmol/L) och LDL-kolesterol  $\leq 3,6$  mmol/L (15). Gemfibrozilbehandling var i denna grupp förenad med en reduktion av en kombinerad "endpoint" innefattande död i kranskärlssjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt och stroke (relativ riskreduktion 24%,  $p=0.05$ ). "Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study" (AFCAPS/TexCAPS) (16) och "Helsinki Heart Study" (17) utgör båda primärpreventiva studier, i vilka effekterna av lovastatin respektive gemfibrozil studerades i mindre subgrupper ( $n=155$  respektive  $n=125$ ) omfattande personer med diabetes. Ingentera studien kunde påvisa signifikanta behandlingseffekter trots att antalet kranskärlshändelser var 33% respektive 60% lägre i de grupper som erhöll aktiv behandling.

DAIS-studien publicerad 2001 utgör den första kontrollerade studie som primärt designats för att belysa huruvida farmakologisk lipidintervention (med fenofibrat) förlängsamar utvecklingen av kranskärlssjukdom hos män och kvinnor med typ 2-diabetes. Studien baserades på upprepade kvantitativa koronarangiografier och visade att fenofibrat reducerade den fortsatta utvecklingen av fokala kranskärlsförändringar medan ingen signifikant effekt kunde påvisas på diffusa lesioner (18). Senare analyser av denna studie har dokumenterat att plasmanivåerna av både LDL-kolesterol och

triglycerider under pågående behandling var relaterade till progresstakten för fokala kranskärlsförändringar.

Nyligen publicerades också "Heart Protection Study" (HPS), den första storskaliga interventionsstudie som inkluderat utvärdering av behandlingseffekten bland diabetiker, med respektive utan manifest kardiovaskulär sjukdom, i den från början planerade analysstrategin. Bland de 3 982 diabetiker utan känd kranskärlssjukdom som inkluderades i studien (varav 90% hade typ 2-diabetes) erhöles en höggradigt signifikant behandlingseffekt (drygt 25% reduktion) vad avser risken att drabbas av någon form av hjärt-kärlhändelse hos dem som randomiserades till aktiv behandling med 40 mg simvastatin (19). Bland 1 981 randomiserade diabetiker med känd kranskärlssjukdom föreföll behandlingseffekten vara lägre, men antalet individer i denna kategori var också väsentligt lägre. Frågan inställer sig huruvida HPS-studiens behandlingseffekt hos diabetiker, vilken av somliga upplevts vara mindre än den förväntade, kan tolkas som att triglyceridrika lipoproteiner och/eller HDL är särskilt betydelsefulla i denna patientgrupp.

Flera prospektiva studier pågår för närvarande med syftet att undersöka effekterna av kolesterolreduktion på risken att drabbas av kliniskt manifest kranskärlssjukdom hos patienter med typ 2-diabetes (se exempelvis översikt av Betteridge och medarbetare) (20). "Collaborative Atorvastatin Diabetes Study" (CARDS) och "Atorvastatin as Prevention of Coronary Heart Disease in Patients with Type 2 Diabetes" (ASPEN) omfattar ungefär 2 750 respektive 2 250 patienter. Båda initierades som sekundärpreventiva studier av effekten av 10 mg atorvastatin hos postinfarktpatienter. Primärpreventiva armar tillkom senare och den sekundärpreventiva armen i CARDS stängdes helt. "Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial" (FIELD) är unik i så måtto att den studerar såväl den primär- som den sekundärpreventiva effekten av ett fibratpreparat (fenofibrat) på död i kranskärlssjukdom och tillkomst av kranskärlshändelser. Drygt 9 700 patienter har totalt inkluderats i studien.

## Behandlingsmål för plasmalipider vid diabetesjukdom

Konsensus har redan tidigare uppnåtts beträffande de behandlingsmål som bör eftersträvas hos diabetespatienter med känd kardiovaskulär sjukdom: LDL-kolesterol <2,6 mmol/L och triglycerider <1,7 mmol/L. Enighet föreligger också om att farmaka, när så erfordras, skall utnyttjas som tillägg till dietbehandling för att uppnå dessa behandlingsmål. Mot bakgrund av den befintliga dokumentationen, inte minst de nytillkomna resultaten från HPS-studien, utgör statiner förstahandsläkemedel. När triglycerider kvarstår över målnivån under pågående statinbehandling kan tillägg av fibratpreparat övervägas. Man bör vid detta ställningstagande ha med i bedömningen att vetenskaplig dokumentation saknas för kombinationsbehandling i relation till kardiovaskulär sjukdom och att risken för allvarlig myopati ej är obefintlig (<0,2%).

Däremot har tills helt nyligen inga allmänt omfattade riktlinjer förelegat när det gäller primärprevention. De målnivåer som tidigare föreslagits av American Diabetes Association (21), LDL-kolesterol <3,4 mmol/L och triglycerider <2,3 mmol/L, har av många upplevts som tämligen konservativa. Flera auktoriteter inom fältet har exempelvis argumenterat för att samma målnivåer bör gälla för primär- respektive sekundärprevention av kardiovaskulär sjukdom hos diabetiker (22,23). En anledning är den höga mortaliteten hos hjärtinfarkt-drabbade diabetiker (24). De senaste riktlinjerna från Adult Treatment Panel inom US National Cholesterol Education Program (NCEP) rekommenderar emellertid nu <2,6 mmol/L som målnivå för LDL-kolesterol även för diabetiker utan manifest kardiovaskulär sjukdom (2). Ett observandum är att HPS-studien indikerar att även dessa riktlinjer möjligen leder till underbehandling av högriskindivider, såsom typ 2-diabetiker, med nivåer av LDL-kolesterol i närheten av målnivåerna, då behandlingseffekterna i HPS var oberoende av den LDL-nivå som förelåg när behandlingen initierades. Totalt 3 421 deltagare (med eller utan kranskärlssjukdom och med eller utan diabetes) hade ett LDL-kolesterol

under 2,6 mmol/L och i denna undergrupp avvek inte behandlingsresultatet signifikant från det som observerades i hela studiegruppen. Dessa fynd aktualiserar också frågan om pleiotropa effekters kliniska betydelse.

Nyligen har också publicerats ett dokument författat av en internationell expertgrupp rörande betydelsen av HDL vid prevention och behandling av kranskärlssjukdom (25). Man rekommenderar här att ett HDL-kolesterol på minst 1,0 mmol/L bör utgöra en målnivå hos personer med typ 2-diabetes, även i avsaknad av etablerad kranskärlssjukdom. Behandling med fibratpreparat förs fram som ett förstahandsval hos de individer som har en låg LDL-relaterad risk enligt NCEP-riktlinjerna och som därför ej är aktuella för statinbehandling och hos vilka livsstilsförändringar ej är tillräckliga för att uppnå målnivån för HDL-kolesterol. Tillägg av fibratpreparat till pågående statinbehandling kan också övervägas vid ett HDL-kolesterol <1,0 mmol/L.

Trots avsaknad av resultat från kontrollerade kliniska studier som haft som primär målsättning att studera antingen primär- eller sekundärpreventiva effekter av lipidsänkande behandling vid typ 2-diabetes på hjärt-kärlhändelser torde således konsensus redan i dagsläget föreligga för en mer aggressiv farmakologisk behandling i klinisk praxis. Samtidigt är det uppenbart att multifaktoriell intervention utgör en förutsättning för framgångsrik prevention av kardiovaskulära komplikationer till typ 2-diabetes.

## Sammanfattning

Kardiovaskulär sjukdom utgör den dominerande orsaken till morbiditet och mortalitet vid typ 2-diabetes. Den för typ 2-diabetes karakteristiska dyslipidemin omfattar kombinationen hypertriglyceridemi, lågt HDL-kolesterol och ökade plasmanivåer av små, täta LDL-partiklar och IDL-partiklar. Longitudinella kohortstudier har genomgående visat att förhöjt LDL-kolesterol, lågt HDL-kolesterol och hypertriglyceridemi predicerar senare uppkomst av kranskärlssjukdom vid typ 2-diabetes. Trots detta saknas i nuläget kontrollerade kliniska studier som primärt fokuserat på effekter av lipidsänkande farmaka på uppkomst av hjärt-kärlhändelser hos individer med typ 2-diabetes. Befintliga riktlinjer för behandling baseras därför på extrapolering av resultat från studier utförda i grupper utan diabetes och på subgruppsanalyser av de studier där diabetiker ingått. Pågående prospektiva studier av patienter med typ 2-diabetes kommer att kunna tillhandahålla ett bättre underlag för framtida behandlingsrekommendationer. En viktig fråga i detta sammanhang är huruvida behandling av lågt HDL och hypertriglyceridemi har särskild betydelse vid typ 2-diabetes.

## Referenser

1. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
2. Anonymous. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
3. Howard B. Insulin actions in vivo: Insulin and lipoprotein metabolism. In: International textbook of diabetes mellitus. Alberti KGMM, Zimmet P, de Fronzo RA (eds). Wiley 1997.
4. Malmström R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Järvinen H et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:454-62.

5. Syväne M, Taskinen M-R. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350: 20-3.
6. Krauss RM. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 339-49.
7. Laakso M. Lipids and lipoproteins as risk factors for coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28: 341-5.
8. Taskinen M-R. Triglyceride is the major atherogenic lipid in NIDDM. *Diabetes Metab Rev* 1997; 13: 93-8.
9. Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993; 88: 1421-30.
10. Lehto S, Rönnemaa T, Haffner SM, Pyörälä K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1354-9.
11. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J* 1998; 316: 823-8.
12. 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.
13. Pyörälä K, Pedersen T, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G, for the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
14. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
15. 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. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
16. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al for the AFCAPS/Tex CAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
17. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820-25.
18. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. 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.

19. 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: 7-22.
20. Betteridge DJ, Colhoun H, Armitage J. Status report of lipid-lowering trials in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2000;11: 621-26.
21. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:179-82.
22. Haffner SM. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20:469-71.
23. Grundy SM. Small LDL atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997;95:1-4.
24. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM et al for the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998;21: 69-75.
25. Sacks FM. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002;90:139-43.

---

# Effekter av lipidsänkande behandling på risken för stroke

Andreas Terént

---

## Epidemiologi

Stroke är en klinisk diagnos med flera etiologier. Enligt WHO:s definition är stroke snabbt utvecklande symtom på fokalt eller globalt störd hjärnfunktion som har en varaktighet på mer än 24 timmar, eller som leder till döden dessförinnan, utan uppenbar icke-vaskulär orsak. Denna något krångliga definition innesluter subaraknoidalblödning (SAB) med globala och ibland fokala symtom med positivt neuroradiologiskt eller obduktionsutfall, intracerebral hjärnblödning (ICB) med fokala symtom och positivt neuroradiologiskt eller obduktionsutfall, hjärninfarkt (HI) med fokala symtom och positivt eller negativt neuroradiologiskt utfall alternativt positivt obduktionsfynd samt slutligen ospecificerad stroke (OS) med fokala symtom i frånvaro av neuroradiologisk undersökning eller obduktion. Hjärninfarkterna delas i sin tur upp i olika etiologiska undergrupper, aterotrombotiska med trombos i stora kärl påvisat med ultraljud eller arteriografi, kardioemboliska med identifierbar kardiell embolikälla t.ex. förmaksflimmer, akut hjärtinfarkt eller artificiella hjärtklaffar samt lakunära hjärninfarkter med ocklusion av en liten endartär på grund av arterioskleros. Dessa tre typer av hjärninfarkt är ungefär lika vanliga. En betydande överlappning finns dock mellan etiologierna hos patienter med hjärninfarkt. Detta innebär i praktiken att man hos en patient med lakunär infarkt inte sällan hittar ateroskleros i karotiderna och förmaksflimmer och vice versa. Dock händer det att man efter utredningen bara hittar en enda trolig etiologi även i högre åldrar.

Den procentuella fördelningen av de olika typerna av stroke varierar i olika åldersklasser. I yngre åldrar (<65 år) är SAB och ICB relativt sett vanligare än i högre. Med stigande ålder ökar incidensen framför allt av HI. Medelåldern på strokepatienterna är hög, 74 år för männen och 79 år för kvinnorna. I en genomsnittlig population föreligger följande fördelning: SAB 1-5%, ICB 8-15%, HI 72-86% och OS 1-15% (1). TIA, som har en kortare duration än 24 timmar, är oftast uttryck för aterotrombotisk sjukdom och skall i lipidhänseende handläggas som aterotrombotisk HI.

Risikfaktorerna för stroke är i mångt och mycket desamma som vid hjärtinfarkt. Högt blodtryck är den gemensamma nämnaren för alla typer av stroke. Vad det gäller lipider och stroke som helhet har sambanden dock varit mindre klara (2). SAB orsakas vanligen av ruptur av aneurysm i större intrakraniella kärl medan ICB orsakas av ruptur av mikroaneurysm i små intracerebrala kärl. SAB har inte associerats till lipidrubbingar. För ICB har sambandet med kolesterolnivåerna snarast varit omvänt (3-4). Vid HI finns dock ett positivt samband med kolesterol (3). Dessutom är kranskärslsjukdom en riskfaktor för insjuknande i hjärninfarkt (5).

Summan av ovanstående observationer är att stroke som helhet, inkluderande SAB, ICB och HI, inte visats ha en direkt relation till lipidnivåerna, men att starka samband föreligger mellan HI å ena sidan och koronarsjukdom och kolesterolnivåer å andra sidan. Huruvida detta samband också

gäller alla etiologiska undergrupper av HI, aterotrombotisk, kardioembolisk och lakunär HI, är inte helt klarlagt (Tabell I).

Tabell I Sammanfattning av det epidemiologiska sambandet mellan stroke och lipidnivåer

| <b>Typ av stroke</b>         | <b>Etiologi</b>              | <b>Lipider som riskfaktor</b> |
|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Subaraknoidalblödning        | Ruptur av sackulärt aneurysm | Ej visat                      |
| Intracerebral blödning       | Ruptur av mikroaneurysm      | Omvänt mot kolesterol         |
| Aterotrombotisk hjärninfarkt | Plackruptur                  | Ökar med kolesterolnivån      |
| Kardioembolisk hjärninfarkt  | Trombbildning i hjärtat      | Via koronarsjukdom            |
| Lakunär hjärninfarkt         | Ocklusion av arterioler      | Ökar med kolesterolnivån?     |

## **Behandling**

### **Primär prevention**

Hittills publicerade primärpreventiva studier har, enligt gjorda metaanalyser, inte påvisat någon signifikant positiv effekt av läkemedelsinducerad kolesterolsänkning (6-10). I en stor studie av medelålders män med högt kolesterol men utan anamnes på hjärtinfarkt, WOSCOPS; sågs inte någon signifikant effekt på stroke av statinbehandling (11). Under studiens gång var antalet inträffade stroke lågt i relation till antalet inträffade hjärtinfarkter, endast en femtedel så många. Även andra primärpreventiva studier har kännetecknats av medelålders män och få cerebrovaskulära utfall (6-7, 10). Det finns ett antal icke-publicerade primärpreventiva studier där man inkluderat patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom inklusive hög ålder och där stroke är en definierad effektvariabel (Tabell II).

**Tabell II Primärpreventiva lipidstudier med stroke som effektvariabel**

| <b>Studienamn</b> | <b>Patienter</b>                                                                               | <b>Effektvariabler</b>                                                            | <b>Intervention</b>                                                                                           |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALLHAT (12)       | Hypertoniker, 67 år, olika raser, män 53%, kardiovaskulär sjukdom 47%, diabetes 37%            | Primär: Dödlig koronarsjukdom, icke-dödlig hjärtinfarkt<br>Sekundär: stroke m.fl. | Blodtryck: klortalidon, doxazosin, amlodipin, lisinopril.<br>Lipider (substudie): pravastatin                 |
| ASCOT (13)        | Hypertoniker, 63 år, män 75%, koronarsjukdom 28%, cerebrovaskulärt insjuknande 11%             | Primär: Dödlig koronarsjukdom, icke-dödlig hjärtinfarkt<br>Sekundär: stroke m.fl. | Blodtryck: atenolol plus bendroflumetiazid-K, amlodipin plus perindopril<br>Lipider (substudie): atorvastatin |
| FAME (14)         | Ingen känd kardiovaskulär sjukdom och hyperlipidemi efter diet, hypertoni, diabetes, m.m.      | Primär: Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke (det första av dessa)       | Lipider: Fluvastatin                                                                                          |
| RESPECT (14)      | 65-80 år, ingen känd kardio- eller cerebrovaskulär sjukdom, förhöjt kolesterol eller blodtryck | Primär: Första stroke, första hjärthändelse som hospitaliserades                  | Lipider: Cerivastatin                                                                                         |

Tre av dessa har stoppats i förtid, nämligen FAME, RESPECT och ASCOT på grund av indragning av preparatet (RESPECT), omprioritering av projekten i företaget (FAME) och signifikant bättre effekt bland statinbehandlade patienter (ASCOT).

### **Sekundärprevention - patienter med kardiovaskulär sjukdom**

Den sekundärpreventiva effekten på stroke bland patienter med kardiovaskulär sjukdom som behandlats med statiner är klarlagd. Sammantaget föreligger en signifikant minskning av stroke med cirka en fjärdedel (Tabell III). Andra interventioner mot lipiderna har inte haft säkerställd effekt (10). I en undersökning publicerad i år efter det att metaanalyserna gjordes, erhöles en signifikant positiv effekt på stroke, som var en sekundär effektvariabel, men på inte kardiovaskulära händelser (15). I den studien insattes behandlingen med atorvastatin under akutskedet hos patienter med koronara syndrom.

**Tabell III Metaanalyser av kardiella sekundärpreventiva studier där statiner använts**

| <b>Metaanalys</b>    | <b>Studier och patienter</b>    | <b>Relativ riskreduktion</b>        |
|----------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Crouse et al (6)     | 8 studier,<br>11 710 patienter  | Stroke: 27%<br>(95% CI, 11 till 40) |
| Herbert et al (7)    | 11 studier,<br>20 740 patienter | Stroke: 32%<br>(95% CI, 15 till 45) |
| Di Mascio et al (10) | 16 studier,<br>39 065 patienter | Stroke: 23%<br>(95% CI, 13 till 33) |

Incidensen av stroke har dock varit låg i dessa studier, vilket gör att det antal som måste behandlas ("number needed to treat") i ett år för att förebygga ett stroke har varit högt, 50-143 (6, 8-9).

I två av studierna som ingår i metaanalyserna hade olika typer av stroke definierats i försöksprotokollet (16-17). I den ena, CARE, sågs ingen ökning av SAB eller ICB, snarast förelåg en tendens till sänkning (16). I den andra, LIPID, förelåg däremot en tendens till ökning, om än inte signifikant, av hemorragisk stroke inkluderande SAB och ICB (17). I båda studierna förelåg en signifikant sänkning av den totala strokeincidensen. Incidensen av stroke i CARE var 3,8% efter fem års uppföljning i placebogrupperna och 2,6% i pravastatingruppen. Den absoluta riskreduktionen var således 1,2%. Patienternas medelålder var 59 år. Incidensen av stroke i LIPID var 4,5% i placebogrupperna efter sex års observation och 3,7% i pravastatingruppen. Den absoluta riskreduktionen uppgick således till 0,8%. Medianåldern i LIPID var 62 år.

### **Sekundärprevention - patienter med cerebrovaskulär sjukdom**

Effekten av lipidsänkande behandling på risken för återfall i stroke har undersökts med negativt utfall i en metaanalys (18). Fem studier inkluderande 1 700 patienter granskades. Någon uppdelning i typ av stroke medgav inte källorna.

På senare tid har Heart Protection Study (HPS), som omfattade 20 536 patienter och 102 680 patientår, bidragit till ökat kunnande på detta område (19). Genomgången stroke var ett av inklusionskriterierna i HPS. Drygt 16% av patienterna hade slaganfall i anamnesen. I HPS jämfördes simvastatin med placebo. Den primära effektvariabeln var icke-dödlig hjärtinfarkt eller stroke, död i koronarsjukdom eller stroke samt revaskularisering i koronara eller andra kärl. Simvastatinbehandling medförde en signifikant minskning av den primära effektvariabeln såväl i hela materialet på 20 536 patienter som i den subgrupp på 3 280 patienter som haft stroke tidigare. Dessutom förelåg i hela patientmaterialet en minskning av ischemiskt stroke (Tabell IV). Ingen ökning sågs av hemorragisk stroke. Dock var fallen få och konfidensintervallet brett.

Som framgår av Tabell IV minskade den absoluta frekvensen av stroke med 1,4% efter fem års behandling i HPS. Det antal som måste behandlas i ett år för att undvika en större kardiovaskulär händelse är 50-70 (70-100 av 1 000 patienter undviker händelsen under fem år). Hur många som behöver behandlas för att undvika ett strokerecidiv har ännu inte beräknats. Antalet kardiella händelser var 2 110 och antalet stroke 1 029 d.v.s. ett förhållande på 2/1. Risken för stroke i hela materialet, 1% per år, var låg i jämförelse med risken för strokerecidiv efter förstagångsstroke, som är cirka 5% per år i epidemiologiska material.

**Tabell IV Effekten av fem års lipidsänkande behandling på risken för stroke i HPS. Studien omfattar 20 536 patienter, varav 20% över 70 år, som observerades i fem år. p=0,0001**

| Typ och svårighetsgrad av inträffad stroke | Simvastatingruppen | Placebogruppen |
|--------------------------------------------|--------------------|----------------|
| <i>Typ</i>                                 |                    |                |
| Ischemisk                                  | 280 (2,8%)         | 409 (4,0%)     |
| Hemorragisk                                | 51 (0,5%)          | 53 (0,5%)      |
| Ospecificerad                              | 103 (1,0%)         | 134 (1,3%)     |
| <i>Svårighetsgrad</i>                      |                    |                |
| Dödlig                                     | 96 (0,9%)          | 119 (1,2%)     |
| Allvarlig                                  | 42 (0,4%)          | 51 (0,5%)      |
| Medelsvår                                  | 107 (1,0%)         | 155 (1,5%)     |
| Lätt                                       | 138 (1,3%)         | 189 (1,8%)     |
| Ej klassad                                 | 61 (0,6%)          | 71 (0,7%)      |
| Alla stroke                                | 444 (4,3%)         | 585 (5,7%)     |

Resultaten från PROSPER, som har ett liknande upplägg som HPS men som inkluderar äldre patienter (70-82 år), har nyligen presenterats (20). I PROSPER jämfördes pravastatin med placebo. PROSPER omfattade 5 803 patienter och 18 573 patientår. Av dessa hade 11% anamnes på stroke eller TIA. Efter 3,2 års behandling förelåg en signifikant sänkning av den primära effektvariabeln, kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt samt fatal och icke-fatal stroke, med 15% i relativa tal och 2,2% i absoluta. Däremot förelåg ingen sänkning av fatala och icke-fatala stroke, som var en sekundär effektvariabel. Det antal som måste behandlas för att undvika en primär kardiovaskulär händelse var 48 under 3,2 års observationstid, d.v.s. 154 under ett år. Hur många som behöver behandlas för att undvika ett strokerecidiv har ännu inte beräknats. Antalet kardiella händelser var 648 och antalet stroke 266, d.v.s. ett förhållande på 2,4/1. Risken för stroke, 1,4% per år, var låg liksom i HPS.

Ett relativt stort problem med PROSPER är det ökade antalet cancerfall. Totalt sett inträffade 46 fler fall av maligna tumörer i pravastatingruppen jämfört med placebo. Detta skall jämföras med 65 färre primära kardiovaskulära händelser hos pravastatinbehandlade. I ett försök att förklara denna ökning av cancerfallen gjordes en metaanalys av alla pravastatinstudier med en längre duration är tre år (20). Enligt denna erhålles ingen ökning av risken för cancer hos aktivt behandlade. Det skall dock noteras att patientpopulationen i PROSPER utgjordes av gamla individer medan patienterna i de andra pravastatinstudierna varit i övre medelåldern.

Slutligen skall SPARCL nämnas, SPRACL är en sekundärpreventiv studie av patienter med stroke eller TIA som randomiseras till behandling en till sex månader efter symtomdebuten. Patienter med tidigare SAB exkluderas men slaganfall av andra etiologier inklusive ICB kan inkluderas. Patienterna får inte ha någon känd hjärtsjukdom (14). Den primära effektvariabeln i SPARCL är stroke. Den statin som används är atorvastatin. Patientinklusionen har avslutats och de första resultaten beräknas föreligga om två till tre år.

## Referenser

1. Sudlow C, Warlow C. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. Stroke 1997;28:491-9.

2. Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke. *Lancet* 1995; 346:1647-53.
  3. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD for the MRFIT Research Group. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Eng J Med* 1989; 320:904-10.
  4. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998; 352:1801-7.
  5. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke in the Framingham study. *JAMA* 1983; 250:2942-6.
  6. Crouse JRC, Byington RP, Hoen HM, Furberg C. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997; 157:1305-10.
  7. Herbert P, Gaziano M, KS Chen, Hennekens C. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality. *JAMA* 1997; 278:313-21.
  8. Ross S, Allen E, Connelly J, Korenblat B et al. Clinical outcomes in statin treatment trials. A meta-analysis. *Arch Int Med* 1999; 159:1793-802.
  9. Hess D, Demchuk A, Brass L, Yatsu F. HMG-CoA reductase inhibitors (statins). A promising approach to stroke prevention. *Neurology* 2000; 54:790-6.
  10. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 85-92.
  11. Shepard J, Cobbe S, Ford I, Isles C et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1995; 333:1301-7.
  12. Grimm R, Margolis K, Papademetriou V, Cushman W et al. Baseline characteristics of participants in the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Hypertension* 2001; 37: 19-27.
  13. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial. *J Hypertension* 2001; 19: 1139-47.
  14. Stroke Trials, Washington University. [www.strokecenter.org](http://www.strokecenter.org)
  15. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, Ganz P et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 285: 1711-8.
  16. Plehn J, Davis B, Sacks F, Rouleau J et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. *Circulation* 1999; 99: 216-23.
  17. White H, Simes J, Anderson N, Hankey G et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Eng J Med* 2000; 343: 317-26.
  18. Manktelow B, Gillies C, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *The Cochrane Database of Systematic Reviewers. The Cochrane Library*, 2002.
  19. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
  20. Shephard S, Blauw G, Murphy M, Bollen E et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
-

# Behandling av lipidrubbingar vid essentiell hypertoni

Peter Nilsson

---

## Epidemiologi

Blodfetsrubbingar är vanligt förekommande bland patienter med essentiell (primär) hypertoni, fr.a. i form av en typisk dyslipidemi med förhöjda nivåer av triglycerider och små täta, lätttoxiderade LDL-kolesterol partiklar, liksom en sänkning av HDL-kolesterol (1,2). Denna lipidbild ses vanligen även vid det så kallade Metabola syndromet och därtill hörande insulinresistens (2). Till en primär lipidrubbing kan addera sig inslag av sekundär lipidpåverkan förorsakad av antihypertensiva läkemedel (3), men denna effekt är svårvärderad ur risksynpunkt.

Några studier har påvisat en positiv korrelation mellan systolisk blodtrycksnivå och kolesterolnivåer, vilket blir mera uttalat hos hypertoniker (4,5). Ett särskilt genetiskt syndrom med samtidigt förekommande hypertoni och kolesterolstegring har beskrivits från Utah, USA, benämnt Familial Dyslipidaemic Hypertension (FDH). Detta kan tala för genetiska samband mellan dessa två variabler (6).

Vid sekundära hypertoniformer kan lipidrubbing ofta föreligga t.ex. vid parenkymatös njursjukdom. Betydelsen av sekundära lipidrubbingar vid användande av vissa antihypertensiva läkemedel (7) har varit omdebatterad, men är avhängigt preparatval och dos, t.ex. för högdoserade tiazid-diuretika och beta-receptor blockerare.

## Riskvärdering

Den absolut kardiovaskulära risken bör vara avgörande för ställningstagande till lipidsänkande behandling, fr.a. utgör kombinationen av hypertoni vid diabetes mellitus en mer allvarlig riskbelastning som ytterligare kan förstärkas av samtidig lipidrubbing.

I de traditionella kardiovaskulära riskalgoritmerna inkluderas fr.a. variablerna systolisk blodtryck och total kolesterol (liksom kön, ålder och rökning), baserat på data från Framinghamstudien (8). I England har man dock använt kvoten total kolesterol/HDL-kolesterol i denna riskvärdering (9). I det nya SCORE-projektet använder man sig av liknande variabler, men beräknade utifrån data i ett flertal Europeiska epidemiologiska populationsstudier, för prediktion av kardiovaskulär mortalitet. SCORE kommer att introduceras under hösten 2003 samt kunna anpassa sin riskalgoritm genom en korrigeringsfaktor till olika europeiska länder, baserat på officiell mortalitetsstatistik från respektive land.

Flera internationella rekommendationer ("guidelines") för hypertoni-behandling har poängterat att lipidkontroll bör beaktas som del av den totala riskvärderingen av hypertoni-patienten, varför lipidvariabler även bör mätas och följas hos dessa patienter (10,11). Ett värde på total kolesterol över 6,5 mmol/L har ansetts utgöra en brytpunkt för en påtagligt riskökning hos den hypertensiva patienten, och har därför använts för riskstratifiering och underlag för ställningstagande till behandling (11).

## Interventionsstudier

Tidigare hypertoni studier har kunnat påvisa att en samtidig sänkning av både blodtryck och total kolesterol behövs för en optimal riskreduktion, fr.a. redovisat i en svensk observationsstudie från Göteborgs Primärpreventiva studie (12).

Det finns f.n. två publicerade studier med specifik lipidintervention hos hypertoni patienter för mätning av effekter på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. I den första studien, ALLHAT, användes pravastatin 40 mg för patienter med essentiell hypertoni och LDL-kolesterol mellan 3,1-4,9 mmol/L (samt 2,6-3.4 mmol/L hos patienter med tidigare känd hjärtkärlsjukdom) jämfört med "sedvanligt behandling" (13). I denna studie kunde man inte påvisa någon särskild (extra) preventiv effekt av lipidbehandling med statin, vare sig på huvudvariabeln total mortalitet eller på andra kardiovaskulära effektvariabler. Detta kan ha sin orsak i den modesta LDL-kolesterolsänkning (-17%) som uppnåddes i studien, samt att hela 28% av patienterna i kontrollgruppen även kom att stå på lipidsänkande farmaka efter 6 års uppföljning varför skillnaderna minskade mellan grupperna (13).

I den andra studien, ASCOT, behandlades hypertoni patienter med flera riskfaktorer men med ett total kolesterol <6,5 mmol/L med atorvastatin 10 mg jämfört med placebo (14). Man fann en relativ riskreduktion på 36% för icke-fatal hjärtinfarkt och fatal hjärtsjukdom (primär effektvariabel) samt på 27% för stroke (14). Eftersom den absoluta riskreduktionen var betydligt mindre så blir "numbers-needed-to-treat" (NNT) över 90 under 3,3 år för att kunna förebygga en händelse. Sannolikt hade dock effekten kunnat bli större (och NNT följaktligen lägre) ifall liknande patienter med hypertoni men med kolesterolvärden >6,5 mmol/L hade inkluderats, vilket är den vanliga kliniska frågeställningen inför hypertoni patienter som saknar lipidbehandling.

Dessa resultat kommer sannolikt att få stor betydelse för hur man bedömer kliniska effekter av lipidintervention hos hypertoni patienter, vårt lands största patientgrupp alla kategorier med runt 1 miljon individer. Skillnaden mellan ALLHAT och ASCOT är fr.a. användandet av placebo i den sistnämnda som var en helt blindad studie. Detta får vägas in vid tolkning av resultaten, liksom inklusionsgränserna för lipidvärden.

I den stora Heart Protection Study (15) kunde ingen ökad grad av kardioprotektion noteras vid användande av simvastatin 40 mg hos patienter med behandlad hypertoni jämfört med normotoni - bägge grupperna hade samma nytta av aktiv behandling. Samma resultat sågs i en subanalys av PROSPER studien (16) med pravastatin 40 mg mot placebo hos äldre individer, se Tabell 1.

Några specifika studier på hypertoni patienter avseende lipidsänkning med resiner, nikotinsyra eller fibrater finns inte redovisade.

**Tabell. Effekter av lipidsänkning med farmaka hos hypertoni-patienter (HT) och normotoni-ker (NT) i randomiserade kontrollerade studier.**

**Aktiv behandling**

| Studie                | N      | Ålder (år) | Andel HT (%) | Behandling         | Kontroll      | Primär effektvariabel | RRR (%) för HT | RRR (%) för NT |
|-----------------------|--------|------------|--------------|--------------------|---------------|-----------------------|----------------|----------------|
| <i>Primär studie</i>  |        |            |              |                    |               |                       |                |                |
| ALLHAT <sup>14</sup>  | 10,355 | 55-        | 100          | pravastatin 40 mg  | "vanlig vård" | total mortalitet      | - 1            | Ej med         |
| ASCOT <sup>15</sup>   | 10,305 | 40-79      | 100          | atorvastatin 10 mg | placebo       | kardioprotektion      | -36            | Ej med         |
| <i>Subanalyser</i>    |        |            |              |                    |               |                       |                |                |
| HPS <sup>16</sup>     | 20,536 | 40-80      | 41           | simvastatin 40 mg  | placebo       | kardioprotektion      | -22*           | -18            |
| PROSPER <sup>17</sup> | 5,804  | 70-82      | 62           | pravastatin 40 mg  | placebo       | kardioprotektion      | -14*           | -15            |

RRR: relativ riskreduktion

HT: hypertoni-ker, NT: normotoni-ker

\* icke-signifikant effektskillnad av aktiv behandling för HT jämfört med NT

## Specifika blodtryckseffekter av lipidsänkande läkemedel

Hittills har vissa resultat gjort gällande att statinbehandling antingen varit hemodynamiskt neutral eller haft en svagt blodtryckssänkande effekt (14,17,18). Fortsatta studier behövs för att helt besvara denna fråga, helst med användning av ambulatorisk blodtrycksmätning för mera exakt bedömning av de farmakologiska effekterna.

Läkemedel med multipla effekter riktade mot hyperglykemi, dyslipidemi och insulinresistens, t.ex. metformin (19) och glitazoner (20), har ibland beskrivits kunna ha en viss blodtryckssänkande effekt. För behandling med rosiglitazon har man noterat en minskning av 4-5 mmHg vid ambulatorisk blodtrycksmätning jämfört med placebo (21).

## Sammanfattning

Det finns åtskilliga epidemiologiska belägg för samvariation mellan hypertoni och lipidrubbingar, fr.a. en typisk dyslipidemi som ses vid Insulinresistens-syndromet eller det Metabola syndromet (1,2,22) men även isolerad hyperkolesterolemi hos vissa patienter.

När det gäller effekter av intervention mot lipidrubbing hos hypertoni-ker så finns det hittills data på kardiovaskulärt utfall från två stora randomiserade, kontrollerade interventionsstudier. Sammantaget ger dessa bilden av att intensifierad lipidsänkning med statinbehandling kan åstadkomma kliniska vinster jämfört med placebo (ASCOT) men ej jämfört med sedvanligt omhändertagande (ALLHAT). I ASCOT-studien var inklusionskriteriet ett lägre kolesterolvärde

(<6,5 mmol/L) än vad som vanligen uppmärksammas i den kliniska vardagen. Vid behandling av högre lipidvärden kan därför sannolikt vinsterna med statinbehandling bli större. Den absoluta risken kan variera mellan olika hypertoniker och därmed sannolikt även indikationen och kostnadseffektiviteten för en lipidsänkande behandling.

## Referenser

1. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39:167-74.
2. Nilsson P, Lindholm L, Scherstén B. Hyperinsulinemia and other metabolic disturbances in well-controlled hypertensive men and women: an epidemiological study of the Dalby population. *J Hypertens* 1990; 8:953-9.
3. Nilsson P, Andersson DKG, Andersson P-E, Schwan Å, Östlind B, Malmberg R, *et al.* Cardiovascular risk factors in treated hypertensives - a nation-wide, cross-sectional study in Sweden. *J Intern Med* 1993; 233:239-45.
4. Bonaa KH, Thelle DS. Association between blood pressure and serum lipids in a population. The Tromsø Study. *Circulation* 1991; 83:1305-14.
5. Khalili P, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Smoking as a modifier of the systolic blood pressure-induced risk of cardiovascular events and mortality: a population-based prospective study of middle-aged men. *J Hypertens* 2002; 20:1759-64.
6. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, Stults BM, Wu LL, Hasstedt SJ, *et al.* Familial dyslipidemic hypertension. Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension. *JAMA* 1988; 259:3579-86.
7. Lithell HO. Effects of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14:203-9.
8. Prevention of coronary risk in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Summary of recommendations. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-503.
9. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998; 80(suppl.2):S1-S29.
10. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-46.
11. 1999 WHO/ISH guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-83.
12. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Andersson OK, Pennert K, Berglund G. Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. Results from the primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *JAMA* 1987; 258:1768-76.
13. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart

Attack Trial (ALLHAT). The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002;288:2998-3007.

14. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

15. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;360:7-22.

16. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, *et al.*; PROSPER study group. 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.

17. Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JA. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999;83:1497-9.

18. Borghi C, Prandin MG, Costa FV, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:549-55.

19. Charles MA, Eschwege E, Grandmottet P, Isnard F, Cohen JM, Bensoussan JL, *et al.* Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension, hypertriglyceridaemia and central fat distribution: the BIGPRO 1.2 trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:2-7.

20. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.

21. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care* 2003;26:172-8.

22. Frequency of the WHO Metabolic Syndrome in European cohorts, and an alternative definition of the Insulin Resistance Syndrome. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes Metab (Paris)* 2002; 28:364-76.

---

# Hypercholesterolemia and Alzheimer's Disease: Potential for Pharmacological Intervention?

Miia Kivipelto

---

## Background

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly. As the longevity of the general population increases, AD is becoming an enormous public health problem. It has been estimated that the number of AD patients will quadruple by 2050 unless a means for prevention or cure is found. From the same projections, it has been proposed that interventions that could postpone disease onset by five years would decrease the projected prevalence of AD by 50% (1). Thus, it is important to try to identify modifiable risk factors for AD.

AD is considered to be a disease of complex origin, originated by interactions of multiple environmental and genetic factors. At the moment, we do not know exactly what the initiators and promoters, the real causes underlying AD are. Vascular risk factors, including hypercholesterolemia, have gained a considerable amount of interest recently because they may represent common and potentially modifiable risk factors for AD.

## Epidemiological studies on the relation of hypercholesterolemia to Alzheimer's disease

Hypercholesterolemia is a known risk factor for atherosclerosis and coronary artery disease. Both of these conditions have been associated with AD (2,3), suggesting an association between hypercholesterolemia and AD. The apolipoprotein E (ApoE) e 4 allele, the most important genetic risk factor for AD, is associated with elevated serum cholesterol, which has also raised the question of whether cholesterol levels have some role in the development of AD. In the Rotterdam Study, high dietary baseline of total fat, saturated fat, and cholesterol were found to be related to an increased risk of dementia and AD during the two-year follow-up (4). Fish consumption on the other hand, an important source of n-3 polyunsaturated fatty acids, was inversely related to incident dementia, and in particular to AD (4).

The Finnish cohort of the Seven Countries Study, conducted in 444 elderly males, reported that men aged 70-89 years with AD had had elevated serum cholesterol levels 15-25 years before the onset of AD (5). The recent prospective, population-based study in Finland with an average follow-up time of 21 years in a total of 1 449 individuals, found that elevated serum total cholesterol (<sup>3</sup> 6.5 mmol/l) at midlife (mean age 50 years) significantly increased the risk of late-life AD (adjusted odds ratio 2.8, 95% confidence interval 1.2-6.0) (6). Importantly, it was also found that the risk of AD related to treatable risk factors – elevated cholesterol and blood pressure – was independent from and greater than the risk related to the ApoE e 4 allele (7).

Cholesterol values often fall before the manifestation of dementia (5,6). These changes may explain at least partly the inconsistent/negative results from the earlier cross-sectional or short term follow-up studies on this issue (8-10).

## **Lipid-lowering medications and Alzheimer's disease**

Two recent retrospective clinical studies have reported significantly reduced rates of dementia in subjects who had used statins as cholesterol reducing drugs. A cross-sectional analysis including 57 104 patients aged 60 years and older from databases at three different hospitals, reported 60 to 73% reduced prevalence of AD in the cohort taking statins compared to the total population (11). The protective effects were found for lovastatin and pravastatin but not for simvastatin or other medications typically used in the treatment of hypertension and cardiovascular disease. One potential reason for the negative association for simvastatin may lie in differences in physician prescribing patterns; simvastatin is a slightly newer drug than the two other statins, and the authors later reported that prescription of simvastatin in their institute had begun more recently than the other two statins (12).

Another study derived data from the General Practice Research Database in the United Kingdom, consisting of base population of 60 901 individuals, aged 50 years and older. From these data, they used a nested case-control study design with 284 cases with dementia and 1 080 controls (13). The risk of dementia was found to be up to 70% lower in individuals using statins than those who did not have hyperlipidemia or those with untreated hyperlipidemia. It is noteworthy that individuals with hyperlipidemia receiving lipid-lowering drugs other than statins did not have a reduced risk of dementia. The protective effect was similar for all individual statins, including simvastatin.

While these results suggest a protective effect of statins on dementia, they are also subject to some limitations. The used study designs are susceptible to indication bias, and information on important potential confounding factors, such as education, were not available. However, a recent secondary analysis of the Canadian Study of Health and Aging, a population-based survey of Canadians 65 years and older, examined the issue using a cohort design (n = 2305) to assess the possibility of indication bias, and a case-control setting to evaluate whether the use of lipid-lowering agents were associated with dementia (492 incident dementia cases and 823 controls) (14). To minimize indication bias, only incident dementia cases were used (mean follow-up time 4-5 years). No indication bias was found, and the use of statins and other lipid-lowering agents was associated with lower risk of dementia, and specifically of AD in individuals younger than 80 years even after adjustment for sex, education, and self-rated health. Thus, this study supports the observation of a protective association between statins and dementia, and suggest that it might also be extended to other lipid-lowering agents.

Two recent randomized studies on statins had cognitive functions as secondary outcome (15, 16). In the Heart Protection Study (HPS), 20 536 UK adults (aged 40-80) with coronary heart disease, other occlusive arterial disease, or diabetes, were randomized to receive simvastatin 40 mg daily or matching placebo (15). Subjects had blood total cholesterol of at least 3.5 mmol/l. No upper limit of cholesterol was imposed but anyone in whom statins therapy was considered by their own doctor to be clearly indicated was not randomized. In that study, the incidence of cognitive impairment (detected by modified Telephone Interview for Cognitive Status questionnaire) or dementia was not found to differ between the simvastatin and placebo groups over the 5 years of the study. In the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER), 5 804 individuals aged 70-82 years with a history of, or risk factors for, vascular disease were randomized to pravastatin 40 mg daily or placebo (16). Treatment with pravastatin was not detected to have significant effect on cognitive functions during a 3-year follow-up time.

Besides in the prevention, lipid-lowering drugs might have a role also in the treatment of AD. A recent relatively small (n = 44) 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study reported that simvastatin decreased the beta-amyloid levels in the cerebrospinal fluid and slowed the progression of disease in normocholesterolemic patients with mild AD (17).

## Biological evidence

At the moment we do not know the precise pathophysiological mechanisms to explain why elevated cholesterol increases the risk of AD. Thus, the modifications of cholesterol levels without pinpointing the critical etiological pathways may not be optimally effective. Hypercholesterolemia may increase the risk of dementia by inducing atherosclerosis and impairing blood flow. Recent research has revealed that high cholesterol levels may also directly induce AD neuropathology modulating amyloid precursor protein (APP) metabolism. Depletion of intraneuronal cholesterol has been reported to inhibit beta-amyloid production *in vitro* (18) and *in vivo* (19). It is also reported that the actual plaque formation can be inhibited and that the observed effects are not drug-specific; cholesterol synthesis inhibitor BM15.766 has been reported to reduce plaque formation in transgenic mice (20). In addition, it has been observed that inhibition of APP  $\beta$ -secretase occurs in parallel to cholesterol reduction (18), but in contrast, the activity of the  $\alpha$ -secretase is increased upon cholesterol reduction (21). Thus, cholesterol reduction appears to modulate the major APP secretases in a such a way that they switch from the amyloidogenic to the non-amyloidogenic pathway (22).

## Remaining questions

The data about the associations between cholesterol, statins, and AD are obtained from observational studies which have many limitations. Performing a formal randomized clinical trial is still the gold standard to establish treatment effects. However, to specifically study this issue prospectively today would be problematic; it is no longer ethical to study the prevention of AD in randomized, placebo-controlled trials, and not to treat or hypercholesterolemia. Two randomized studies having cognitive functions as secondary outcome could not detect significant effect of treatment with statins on cognitive functions (15,16). Both of these studies had relatively short follow-up time as regards the development of dementia. Further randomized studies with longer follow-up and paying special attention to the diagnostic procedures of dementia would be needed to establish the effect of statins in preventing or delaying the onset of dementia.

It should also be noted that blood cholesterol and brain cholesterol are in two separate pools, and therefore, studies measuring serum cholesterol observe only the tip of the iceberg (22). The recent studies showing reduced rates of AD in patients taking statins do not either indicate whether this is due to reduction in plasma cholesterol levels, decreased cholesterol synthesis in the central nervous system (CNS), or some other mechanisms. In addition to reducing cholesterol levels, statins appear to have a variety of mechanisms of action which may be beneficial for CNS and be associated with reduced risk of AD, including endothelial protection via actions on the nitric oxide synthase system, antioxidant, anti-inflammatory, anti-platelet effects, and immunomodulatory effects (23,24). Interestingly, a recent study showed for the first time that simvastatin modifies cholesterol metabolism in the human brain, and was shown to reduce the level of plasma 24S-hydroxycholesterol, which is synthesized in the CNS (25). Concerning the prevention of AD, we do not know if there are differences between different statins (e.g. lipophilic vs. hydrophilic), what is the ideal dosage, and when the treatment should be started to optimally prevent dementia.

Important issue to be considered is that it may be early interventions that reduce the risk of AD, and that statins may be more effective in preventing the disease than in treating of it. Pathological

studies have shown that AD neuropathology may start to develop already in midlife, suggesting that pathological cascades leading to AD may have already started at that time (26). However, there are a theoretical background and preliminary data suggesting that statins may be beneficial also in slowing the progression of AD. Long-term trials in larger populations, however, are needed to clarify whether statins really can slow the progression of cognitive symptoms of AD. These trials are on they way.

## Conclusion

Hypercholesterolemia may have an important role in the development of AD as suggested both by epidemiological studies and studies that have reported a decreased incidence or prevalence of AD in persons receiving lipid-lowering drug treatments. These findings are also supported by experimental studies. Thus, statins may have a role in the reducing the risk of delaying the onset of AD, although this has not yet confirmed in randomised trials. To specifically study this issue prospectively today is problematic because of ethical reasons. There are already clear indications to treat hyperlipidemia (because of cardiovascular and cerebrovascular sequela), as well as a number of means available for the treatment. There is also room for improvements because a considerable proportion of treated patients do not still achieve the targeted BP and cholesterol levels. The data available may be considered as sufficient evidence to emphasize the need for clinical interventions to control elevated cholesterol values more effectively. Proper treatment not only increase the changes of escaping cardiovascular morbidity and mortality, but may increase the chances of escaping AD as well. Future studies will reveal whether patients with manifest AD would benefit from statin treatment. Combination of multiple approaches and drug regimens may be a future strategy in both prevention and treatment of the disease.

## References

1. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998;88: 1337-42.
2. Hofman A, Ott A, Breteler MMB et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997;349:151-4.
3. Sparks DL. Coronary artery disease, hypertension, ApoE, and cholesterol: a link to Alzheimer's disease? *Ann N Y Acad Sci* 1997;826:128-46.
4. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A et al.. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997;42: 776-82.
5. Notkola I-L, Sulkava R, Pekkanen J et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E e 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17:14-20.
6. Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population-based study. *BMJ* 2001;322:1447-51.
7. Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP et al. Apolipoprotein E e4 allele, elevated midlife total cholesterol and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer's disease. *Annals of Internal Medicine* 2002;137:149-55.
8. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's diseases independently of apolipoprotein e4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ* 1997;315:1045-9.
9. Romas SN, Tang M-X, Berglund L et al. ApoE genotype, plasma lipids, lipoproteins, and AD in community elderly. *Neurology* 1999;53:517-21.

10. Slieter AJC, Ruitenberg A, van Duijn CM et al. The effect of apoE on dementia is not through atherosclerosis: The Rotterdam Study. [Reply from the authors] *Neurology* 2000; 54:2357-8.
11. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57:1439-43.
12. Wolozin B. Statin-Alzheimer disease association not yet proven [In reply]. *Arch Neurol* 2000; 58:1023.
13. Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356:1627-31.
14. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002; 59: 223-7.
15. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
16. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB 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.
17. Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 2002; 52: 346-50.
18. Simons M, Keller P, De Strooper B et al. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 6460-4.
19. Fassbender K, Simons M, Bergmann C et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease b -amyloid peptides Ab 42 and Ab 40 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5856-61.
20. Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J et al. A cholesterol-lowering drug reduces b -amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 890-9.
21. Kojro E, Gimpl G, Lammich S et al. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the a -secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5815-20.
22. Hartman T. Cholesterol, Ab and Alzheimer's disease. *TINS* 2001; 24 (Suppl): S45-8.
23. Sarti C, Kaarisalo M, Tuomilehto J. The relationship between cholesterol and stroke. *Drugs Aging* 2000; 17: 33-51.
24. Cucchiara B, Kasner SE. Use of statins in CNS disorders. *J Neurol Sci* 2001; 187: 81-9.
25. Locatelli S, Lutjohann D, Schmidt HH-J et al. Reduction of plasma 24S-hydroxycholesterol (cerbrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia. Evidence that simvastatin affects cholesterol metabolism in the human brain. *Arch Neurol* 2002; 59: 213-9.
26. Braak E, Griffing K, Arai K et al. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 (Suppl. 3): 14-22.

---

# Hormonsubstitusjon og hjerte- og karsykdom

Serena Tonstad

---

Til tross for de gunstige effekter av postmenopausal hormonsubstitusjon på lipidnivå og på andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdom har flere randomiserte, placebo-kontrollerte studier vist at hormonbehandling ikke beskytter mot hjerte- og karsykdom.

## Studier blant kvinner med hjerte- og karsykdom

Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) var en blindet, randomisert og placebokontrollert studie som varte i 4,1 år (1). Effekten av ekvint konjugert østrogen sammen med kontinuerlig gestagentillegg (medroksyprogesteronacetat) ble undersøkt hos kvinner med kjent koronarsykdom (gjennomsnittsalder, 67 år). Man fant ingen forskjell i koronarsykdom mellom hormonsubstitusjonsgruppen og placebogruppen, mens post hoc-analyser viste en signifikant tidstrend med flere hendelser første år og færre etter 3-5 år. For å se om trenden når det gjaldt koronare hendelser ble opprettholdt ble deltakerne i HERS fulgt videre etter at studien ble avsluttet. Kun 45% av kvinnene stod fremdeles på hormonsubstitusjon etter seks år, mens 8% av kvinnene i placebogruppen hadde begynt med østrogen. Man fant ingen effekt på koronare hendelser i hormongruppen, også når man så kun på deltakere som fortsatt stod på den initiale behandlingen (2). I en substudie ble intima-media tykkelsen i karotisarteriene undersøkt blant 362 kvinner. Det var ingen forskjell i progresjon av aterosklerose mellom gruppene som fikk hormonsubstitusjon eller placebo (3).

Disse funnene ble styrket av flere intervensjonsstudier. Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA)-studien fant ingen effekt av konjugert østrogen eller kombinasjonen konjugert østrogen og medroksyprogesteronacetat i progresjon av koronar aterosklerose hos 309 postmenopausale kvinner med dokumentert koronar sykdom (gjennomsnittsalder, 66 år) (4). Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE)-studien randomiserte 423 kvinner (gjennomsnittsalder, 65 år) med minst en koronararterie som viste 15-75% stenose til konjugert østrogen (med medroksyprogesteronacetat hvis ikke uterus var fjernet) eller placebo (5). Etter 2,8 år var det ingen forskjell i progresjon av koronar aterosklerose mellom gruppene, samt en tendens til økning i det samlede endepunktet død, hjerteinfarkt og slag i gruppen som fikk østrogen (relativ risiko 1,9, 95% konfidensintervall 0,97-3,6). The Oestrogen in the Prevention of Reinfarction Trial (ESPIRIT) sammenliknet 2 mg østradiol valerat og placebo hos 1 017 kvinner med gjennomsnittsalder 62 år som hadde gjennomgått et hjerteinfarkt (6). Etter 24 måneder var det ingen forskjell i forekomsten av et nytt infarkt eller hjertedød (relativ risiko 0,99, 95% konfidensintervall 0,70-1,41;  $p=0,97$ ) eller total død relativ risiko 0,79, 95% konfidensintervall 0,50-1,27;  $p=0,34$ ) mellom gruppene.

En randomisert placebokontrollert studie undersøkte effekten av 17- $\beta$  østradiol gitt peroralt til kvinner innen 90 dager etter gjennomgått ischemisk hjerneslag eller transitorisk iskemisk anfall ( $n=664$ ; gjennomsnittsalder, 71 år). Etter 2,8 års oppfølgingstid var det ingen effekt av hormonsubstitusjon på hjerneslag eller død (7). Kvinner som fikk østradiol hadde en ikke-signifikant høyere risiko for fatal hjerneslag enn kvinner i placebogruppen. I HERS-studien ble det ikke funnet statistisk signifikant effekt av østrogen på hjerneslag eller transitorisk iskemisk anfall (8).

## Studier blant kvinner uten kjent hjerte- og karsykdom

Women's Health Initiative (WHI)-studien omfattet 16 608 postmenopausale kvinner med et gjennomsnittlig alder på 63 år randomisert til konjugert østrogen og medroksyprogesteronacetat eller placebo (9). Studien ble stoppet før tiden den 31 mai 2002 av sikkerhetsmessige årsaker (etter 5,2 år mot planlagt 8,5 år). De primære endepunktene var forekomst av koronar hjertesykdom og brystkreft. Det ble beregnet en samlet indeks som omfattet de primære endepunktene og hjerneslag, lungeemboli, livmorkreft, tykktarms-/endetarmskreft, hoftebrudd og død av andre årsaker. Studien viste en økning i koronarsykdom, brystkreft, slag og lungeemboli og en reduksjon i hoftebrudd og tykktarms-/endetarmskreft i østrogengruppen (Tabell I). Når alle hendelser ble tatt i betraktning var det en overhyppighet av sykdom hos 19 av 10 000.

Tabell I Resultater av de to viktigste studiene, HERS og WHI, vedrørende effekten av konjugert østrogen og kontinuerlig medroksyprogesteronacetat på kliniske endepunkter

|                                        | HERS              | WHI               |
|----------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Koronar hjertesykdom</b>            |                   |                   |
| Relativ risiko (95% CI)                | 0,99 (0,84, 1,17) | 1,29 (1,02, 1,63) |
| Absolutt risiko<br>(østrogen, placebo) | 37, 37            | 37, 30            |
| <b>Slag</b>                            | 1,09 (0,88, 1,35) | 1,41 (1,07, 1,85) |
| Absolutt risiko<br>(østrogen, placebo) | 21, 20            | 29, 21            |
| <b>Venøs tromboembolisme</b>           | 2,08 (1,28, 3,40) | 2,11 (1,58, 2,82) |
| Absolutt risiko (østrogen,<br>placebo) | 59, 28            | 34, 16            |
| <b>Brystkreft</b>                      | 1,27 (0,84, 1,94) | 1,26 (1,00, 1,59) |
| Absolutt risiko<br>(østrogen, placebo) | 59, 47            | 38, 30            |
| <b>Gallesykdom</b>                     | 1,48 (1,12, 1,95) | -                 |
| Absolutt risiko<br>(østrogen, placebo) | 19, 13            | -                 |
| <b>Tykktarm-/<br/>endetarm kreft</b>   | 0,81 (0,46, 1,45) | 0,63 (0,43, 0,92) |
| Absolutt risiko<br>(østrogen, placebo) | 25, 31            | 10, 16            |
| <b>Brudd</b>                           | 1,04 (0,87, 1,25) | 0,76 (0,69, 0,85) |
| Absolutt risiko<br>(østrogen, placebo) | 297, 284          | 147, 191          |

*Absolutt risiko er vist som antall hendelser årlig/10 000 kvinner.*

To studier har undersøkt effekten av hormonsubstitusjon på intima-media tykkelsen i karotisarteriene hos presumptivt friske kvinner. Postmenopausale kvinner med aterosklerotiske

endringer i karotis (n=321) og gjennomsnittsalder 59 år ble rekruttert til å delta i Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis (PHOREA)-studien. Det var ingen effekt av behandling med 17- $\beta$  østradiol og intermitterende gestoden (et gestagen) på progresjon av aterosklerose etter 48 uker (10). I EPAT-studien (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) var også endringer i karotisarteriene det primære endepunktet, men kvinnene i studien (n=222) var yngre (gjennomsnittlig alder 61 år), hadde ingen tegn til aterosklerose i utgangspunktet og var ikke-røykere og studien varte lengre enn PHOREA-studien. Etter to år, var det påvist mindre ateroskleroseutvikling hos kvinner som fikk 1 mg 17- $\beta$  østradiol peroralt sammenliknet med placebo (11).

## Statiner og hormonsubstitusjon

I HERS-studien stod halvparten av deltakerne på statiner. I denne gruppen var det ingen signifikant økning i koronare hendelser i løpet av det første behandlingsåret, i motsetning til resultatene hos kvinner som ikke fikk statin (12). Statinbruken var imidlertid ikke randomisert. Kvinner med etablert hjerte- og karsykdom behandles i dag med statiner. Om disse kvinnene får noe økt risiko for koronare hendelser hvis de bruker hormonsubstitusjon er ikke undersøkt prospektivt. Behandling med konjugert østrogen øker C-reaktivt protein-nivå, en viktig risikomarkør for hjerte- og karsykdom hos kvinner (13,14). Samtidig bruk av statin ser ut til å redusere den beskrevne økningen i C-reaktivt protein-nivå (15).

## Andre behandlinger

Både i HERS- og WHI-studiene ble kontinuerlig gestagen i form av medroksyprogesteronacetat gitt sammen med konjugert østrogen. Det er holdepunkter for at både ulike typer, administrasjonsform og doser for østrogen og gestagen kan virke ulikt på forhold som kan gi forskjellige kardiovaskulære effekter. Transdermalt østradiol gir for eksempel ingen økning i C-reaktivt protein-nivå (13), reduserer triglyseridnivå og øker LDL partikkelstørrelse, i motsetning til konjugert østrogen (16). I en studie som sammenliknet transdermalt østradiol (med noretisteronacetat for kvinner med livmor) og placebo hos 255 kvinner med angiografisk påvist aterosklerose var det en ikke-signifikant tendens til en økning i koronare hendelser i østrogengruppen i de første 2 år (17). Selektive østrogenreseptor modulatorer reduserer ikke vegetative symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner. I MORE-studien (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) ble det påvist en reduksjon i koronare hendelser hos en subgruppe av kvinner på raloxifene med høy risiko for hjerte- og karsykdom (18).

## Konklusjoner

- Hormonsubstitusjon skal ikke initieres for primær eller sekundær profylakse av hjerte- og karsykdom.
- Vi har ikke data som belyser de kardiovaskulære konsekvensene av hormonsubstitusjon for overgangsplager hos kvinner i den typiske aldersgruppen for disse plagene og over kortere tid enn fem år.
- Initiering av hormonsubstitusjon må være basert på ikke-kardiologiske risiko og fordeler (tabell) og pasientens preferanser og bør brukes i så kort tid som mulig.
- Avgjørelsen om man skal fortsette eller stoppe hormonsubstitusjon hos kvinner som har stått på langtidsbehandling med hormonsubstitusjon må baseres på de etablerte ikke-kardiologiske risiko og fordeler (tabell) og pasientens preferanser.

- Dersom kvinnen utvikler akutt hjerte- og karsykdom eller er immobilisert mens hun tar hormonsubstitusjon, bør behandlingen seponeres, i hvert fall i midlertidig (anbefalt av American Heart Association; ref. 19).
- Kvinner som starter eller forsetter med hormonsubstitusjon bør få god konvensjonell behandling av risikofaktorene for hjerte- og karsykdom.

## Referanser

1. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
2. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
3. Byington RP, Furberg CD, Herrington DM et al. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease. HERS B-mode substudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1692-7.
4. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
5. Waters DD, Alderman EL, Hsia J et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2432-40.
6. The ESPIRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-08.
7. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
8. Simon JA, Hsia J, Cauley JA et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-42.
9. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
10. Angerer P, Störk S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:262-8
11. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-53.
12. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002;105:2962-7.
13. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of c-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
14. Decensi A, Omodei U, Robertson C et. al. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation* 2002;106:1224-8.

15. Koh KK, Schenke WH, Waclawiw MA, Csako G, Cannon III RO. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:1531-3.
16. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002;106:1771-6.
17. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002;109: 1056-62.
18. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287:847-57.
19. Mosca L, Collins P, Herrington DM et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Circulation* 2001;104:499-503.