

# Prevention av aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom med lipidreglerande läkemedel - Bakgrundsdokumentation

*Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarnas enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.*

## Sammanfattning om stroke-preventiva effekter av statinbehandling i Heart Protection Study (HPS)

*Peter Nilsson*

Man har länge diskuterat ifall hyperlipidemi utgör en riskfaktor för slaganfall (stroke) eller inte samt ifall lipidreglerande terapi kan vara stroke-preventiv på samma sätt som antihypertensiv terapi eller acetylsalicylsyra i lågdos. Medan det föreligger ett relativt starkt samband mellan högt plasmakolesterol och hjärtinfarkt är korrelationen mellan kolesterolvärde och icke-hemmoragisk stroke svag, och saknas helt i vissa epidemiologiska studier. För subaraknoidalblödning har t.o.m. en invers association rapporterats, med fler fall vid lågt kolesterolvärde. Trots detta visade de första statinstudierna i sekundärpreventiva populationer (4S, CARE, LIPID) inte bara en minskning av hjärtinfarkt utan också en viss gynnsam effekt på uppkomsten av stroke. Man förväntade sig därför mycket av resultaten i en stor primärpreventiv studie baserat på simvastatinbehandling jämfört med placebo, Heart Protection Study (HPS), i åldersgrupper upp till 80 år vid inklusion.

Denna studie (n=20 536) genomfördes i Storbritannien och publicerades i sin huvuddel 2002 i *Lancet* (1) samt året därpå i samma tidskrift med fokus på subgruppen med diabetes (2). De kardiovaskulära högriskpatienterna som ingick i HPS randomiserades efter en inledande provperiod med läkemedel, således till fix dos av simvastatin 40 mg dagligen eller placebo samt planerades för uppföljning under fem år. Medelvärde för LDL-kolesterol före behandling var 3,4 mmol/L. Simvastatin sänkte i genomsnitt detta värde med 1,0 mmol/L ("intention-to treat"). Det blev en 30 % reduktion i incidensen av icke-hemmoragisk stroke ( $p=0,0004$ ) i den aktivt behandlade gruppen. Sammanlagt inträffade totalt 585 (5,7 %) fall av stroke i placebogruppen och 444 (4,3 %) i simvastatingruppen ( $p<0,0001$ ) under medeluppföljningstiden (fem år), vilket ger en relativ riskreduktion (RRR) på 0,75 (95 % KI 0,66–0,85) och en absolut riskreduktion (ARR) på 1,4 % (95 % KI 0,8–2,0). Detta motsvarar "numbers-needed-to treat" (NNT) på i medeltal 72. Det var ingen skillnad i förekomst av hemmoragisk stroke mellan studiegrupperna, hela

skillnaden i incidens mellan aktiv behandling och placebo var för ischemisk stroke.

Denna stroke-preventiva effekt var väsentligen lika god för patienter i subgruppen med diabetes som för icke-diabetiker (2), något bättre för män än för kvinnor och föreföll särskilt god hos äldre patienter. Av speciellt intresse är den gynnsamma effekten även vid lägre värden av LDL-kolesterol. En antydning finns att de med normalt blodtryck inte hade lika stor nytta som de med högre blodtrycksvärden, däremot var effekten ungefär lika hos de med eller utan aktiv hypertoni-behandling.

Man kan med stöd av dessa data konkludera att behandling med simvastatin 40 mg på ett säkert sätt kunde förebygga icke-hemmoragisk stroke hos kardiovaskulära högriskpatienter, med eller utan hypertoni samt diabetes, upp till 80 års ålder. Detta ligger i linje med vad en metaanalys kommit fram till även om den stroke-preventiva effekten där beräknats något lägre, till RRR 21 % samt ARR 0,9 % på basen av 70 020 patienter (3). En obesvarad fråga är om statinbehandling även kan förhindra återinsjuknande i stroke vilket för närvarande testas i SPARCL-studien (4). En annan obesvarad fråga är ifall även lägre doser av simvastatin, eller andra likvärdiga statiner, kan ge en liknande preventiv effekt. Som praktisk slutsats bör statinbehandling (simvastatin) kunna erbjudas kardiovaskulära riskpatienter upp till 80 års ålder om inte kontraindikationer föreligger. Det bör dock hållas i minnet att patienterna i HPS var dubbelt selekterade, i första fasen kunde 63 603 screenade patienter reduceras till 32 145 som lämpade sig för studien, och i en andra fas sällades de (n=11 609) bort som fick biverkningar eller förhöjda leverprover under en "run-in" fas (1). HPS goda resultat skall därför ses mot bakgrund av de selektionskriterier som fanns inbyggda i studiens design. Kritiska kommentarer om stroke-resultaten i HPS har inte fattats (5), men även bemötts av studiens organisatörer (5). En patientgrupp med särskild nytta av statinbehandling är diabetiker, vilket inte bara kunnat visas i HPS (1,2)

utan också i CARDS (6). Mycket talar för att just diabetiker fortfarande är en underbehandlad grupp patienter vad det gäller lipidreglerande läkemedelsbehandling. Beräkningar i Nationella diabetesregistret har visat att cirka 30–40 % av registrerade diabetiker har lipidsänkande läkemedelsbehandling (2003) medan 82 % uppfyller de inklusions- och exklusionskriterier som finns i CARDS.

### Referenser

1. 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.
2. Collins R, Armitage J, Parish S, et al; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.

3. Amarencu P, Lavalley P, Touboul PJ. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol* 2004;3:271–8.
4. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan AS, et al; SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:389–95.
5. Lemiengre M, van Driel M, Chevalier P, De Meyere M, Christiaens T. New analyses of Heart Protection Study (Correspondence). *Lancet* 2004;363:1827–8; author reply 1828.
6. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–96.

## PROVE-IT

*Anders G Olsson*

### Inledning

De första stora randomiserade placebokontrollerade interventionsstudierna av statiners effekt på hjärtkärlsjukdom gav ej ett entydigt svar på om LDL-kolesterol skulle sänkas så mycket som möjligt eller om det fanns en nedre gräns under vilken ingen ytterligare klinisk nytta stod att finna. En annan iakttagelse var att statiner tycktes besitta kliniska effekter utöver dem som kunde tillskrivas kolesterolsänkningen. En följd av den senare iakttagelsen skulle vara att statineffekten skulle vara mindre beroende av erhållen LDL-kolesterolnivå.

Av detta skäl initierades ett flertal komparativa interventionsstudier med delvis olika avsikter. Två av dessa, TNT (Treat New Target) och IDEAL (Incremental Decrease in Events through Aggressive Lipid lowering) (1) planerades för att utvärdera hög dos atorvastatin (80 mg) i jämförelse med låg dos (10 mg atorvastatin i TNT) eller konventionell simvastatinbehandling (i enlighet med 4S resultat i IDEAL) är förenad med lägre risk för kardiovaskulär sjukdom. PROVE-IT-TIMI 22 (2) (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) å andra sidan avsåg att visa "non-inferiority" – icke underlägsenhet – av pravastatin i jämförelse med atorvastatin.

### Avsikt med undersökningen

Avsikten var att jämföra standardbehandling av LDL-kolesterol till cirka 2,5 mmol/L med hjälp av pravastatin 40 mg dagligen (dostitrering till 80 mg i 8 %) med intensivare LDL-kolesterolbehandling till cirka 1,8 mmol/L med atorvastatin 80 mg dagligen för att förebygga död och stora kardiovaskulära händelser hos patienter med akuta koronara syndrom.

### Patientpopulation

4 162 patienter med akut koronart syndrom, akut hjärtinfarkt eller instabil angina, under de föregående tio dagarna med kolesterol under 6,21 mmol/L.

### Studieupplägg

Randomiserad dubbelblindstudie med medeluppföljning på 25 (18–36) månader.

### Effektmått

Sammansatt av total död, hjärtinfarkt, instabil sjukhuskrävande angina, revaskularisering av kranskärl, stroke.

### Statistik

Upplagd som en "non-inferiority", icke underlägsenhetsstudie, sålunda en något annorlunda utgångspunkt än vanligt. Man förutsatte gränsen för icke-underlägsenhet av det ensidiga 95 % konfidensintervallet för den relativa risken mindre än 1,17 (vilket motsvarar ett hazard ratio genom uppföljningsperioden på 1,198). Med en antagen händelsefrekvens på 22 % i atorvastatingruppen och att behandlingen var likvärdig i klinisk effekt behövdes 2 000 patienter per grupp för att få 87 % power. 925 händelser behövdes.

### Resultat

Cirka en fjärdedel av patienterna stod redan på en statin vid studiestart. Mediankolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider vid studiestart var cirka 4,65; 2,74; 1,01 respektive 1,74 mmol/L. Pravastatin sänkte LDL-kolesterol till 2,46 mmol/L eller 10 %. Den låga siffran kan säkert tillskrivas att 25 % av patienterna redan intog en statin. Hos icke-statinbehandlade patienter sjönk LDL-kolesterol med 22 %.

Hos atorvastatinbehandlade patienter sjönk LDL-kolesterol till 1,60 mmol/L eller 42 % (51 % hos icke tidigare statinbehandlade). HDL-kolesterol gick upp mer i den pravastatinbehandlade gruppen än i den atorvastatinbehandlade ( $p < 0,001$ ). CRP gick ner till 2,1 mg/L i pravastatingruppen mot 1,3 i atorvastatingruppen ( $p < 0,001$ ).

Redan efter 30 dagar stod det klar att effektmåttet inträffade mindre ofta i atorvastatingruppen, signifikant efter 180 dagar.

Totalt inträffade primärt effektmått i 26,3 % i pravastatingruppen och 22,4 % i atorvastatingruppen, en absolut skillnad på 3,9 % och en relativ skillnad på 16 % ( $p < 0,005$ ). Alla deeffektmått och effekter i alla subgrupper talade till atorvastatins fördel. Hos patienter med initialt LDL-kolesterol över 3,23 mmol/L minskade risken med 34 % mot 7 % hos dem som hade initialt LDL-kolesterol under 3,23 mmol/L ( $p < 0,02$ ).

S-ALAT >3 gånger övre normalgränsen inträffade i 1,1 % i pravastatin- och 3,3 % i atorvastatingrupperna ( $p < 0,001$ ). Studieavbrott pga. myalgi eller CK-stegring inträffade i 2,7 % och 3,3 % i samma grupper ( $p = 0,23$ ).

### Författarnas slutsats

En mer intensiv lipidsänkning ökar statistiskt säkert den kliniska nyttan. Orsaken till denna bättre effekt kan inte klargöras av PROVE-IT-resultaten men analogier dras till exempel till HPS som visar på likartade effektrelation till uppnådd LDL-kolesteroleffekt med simvastatin. Författarna synes därför hålla fram LDL-kolesterolsänkningen som den troligaste förklaringen till atorvastatins överlägsenhet.

### Slutsats och förslag

Utgångspunkten för studieplaneringen var att visa icke-underlägsenhet av pravastatin 40 mg mot atorvastatin 80 mg. Det teoretiska underlaget för en dylik studie måste ha varit att mer uttalade pleiotropa effekter hos pravastatin skulle kunna balansera en större

LDL-kolesteroleffekt hos atorvastatin. Vissa drag i studiedesignen antyder också detta t.ex. att man ville studera patienter med akuta koronara syndrom och kort uppföljningstid. Trots detta visade PROVE-IT övertygande överlägsenhet hos atorvastatin.

Den sannolikaste orsaken till den bättre effekten i atorvastatingruppen är dess större LDL-kolesterolsänkning. Enhetligheten i relationen LDL-kolesterol under studier och händelsefrekvens stöder starkt den förklaringen. Emellertid sänkte atorvastatin också CRP mer än pravastatin gjorde. En antiinflammatorisk effekt av atorvastatin som delförklaring till främst tidiga effekter kan därför anses sannolik. Detta antagande stöds av resultat från MIRACL (3). En plausibel förklaring till resultatet skulle kunna vara en positiv klinisk effekt av statinernas antiinflammatoriska verkan i akutskedet (som i MIRACL) och efterhand en större klinisk verkan av sänkningen av LDL-kolesterol.

PROVE-IT planerades ej för att visa att ett lägre LDL-kolesterol är bättre. Även om dess resultat antyder att så är fallet kan knappast nya riktlinjer baseras på denna studie. Inom ett år kommer minst två stora interventionsstudier med den frågeställningen att presenteras, TNT och IDEAL, båda med atorvastatin 80 mg i den intensivbehandlade studiearmen.

### Referenser

1. Pedersen T, Faergeman O, Kastelein J, et al., Design and baseline characteristics of the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering study. *Am J Cardiol* 2004;94(6):720–4.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al., Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495–1504.
3. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al., High-Dose Atorvastatin Enhances the Decline in Inflammatory Markers in Patients With Acute Coronary Syndromes in the MIRACL Study. *Circulation*, 2003;108(13):1560–6.

# A to Z

Anders G Olsson

## Avsikt med undersökningen

Att utvärdera en strategi med tidig start av intensiv simvastatinbehandling, dvs. 40 mg/dag under den första månaden följt av 80 mg/dag därefter (högdosgruppen), av patienter med akuta koronara syndrom i jämförelse med en fördröjd mindre intensiv strategi, dvs. fyra månader placebo följt av 20 mg/dag (lågdosgruppen) (1). Alltså skillnader mellan grupperna både beträffande tid för insatt behandling och dos.

## Patientpopulation

4497 patienter med akut koronart syndrom, icke-STEMI eller STEMI med totalkolesterol under 6,48 mmol/L. Bröstsmärta inom de föregående 24 timmarna.

## Studieupplägg

Randomiserad dubbelblindstudie med medeluppföljning på 24 månader.

## Effektmått

Sammansatt av kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt, instabil sjukhuskrävande angina, stroke.

## Statistik

Studiestorleken baserades på antagandet om en 20 %-ig händelsefrekvens under ett år i simvastatin 20 mg-gruppen och en 20 %-ig minskning av händelserna i högdosgruppen. Då fordrades 970 händelser för med 90 % power visa tvåsidig signifikans på femprocentnivå. För att nå detta antal händelser måste 4 500 deltagare rekryteras.

## Resultat

30 och 34 % av deltagarna i låg- och högdosgrupperna avbröt behandlingen, sannolikt huvudsakligen beroende på publikationen av MIRACL-studien, som visade på kliniska statineffekter vid akuta koronara syndrom och därmed gav prövarna ett skäl att ge patienterna en mer aktiv statinbehandling. Därmed registerades bara 652 primära händelser, vilket ju var väsentligt färre än som förutsetts.

Under placebofasen gick LDL-K upp från 2,87 till 3,21 mmol/L i placebogrupperna och ner till 1,76 mmol/L under 40 mg och till 1,61 mmol/L under 80 mg simvastatin dagligen. CRP gick efter en månads behandling ner mer i högdosgruppen. En sammanfattning av effekterna på lipider och CRP ses i tabell I, som hämtats från Steve Nissens kommentar om A to Z i samma nummer av JAMA (2).

Det inträffade 343 (16,7 %) i primära händelser i lågdosgruppen och 309 (14,4 %) i högdosgruppen,  $p=0,14$  n.s. Således bara 652 händelser vilket var av-

sevärt färre än förutsetts. Detta försvagar givetvis studiens möjlighet att påvisa en skillnad i effekt. Ingen skillnad sågs i primärt effektmått under de första fyra månaderna. Efter fyra månader kom i subgruppsanalys fram signifikant färre händelser i högdosgruppen.

Myopati inträffade i nio fall på 80 mg-dosen.

## Författarnas slutsats

Även om inte primärt effektmått skilde sig signifikant mellan lågdos och högdos talar den lägre kardiovaskulära mortaliteten ( $p=0,05$ ) och minskningen i hjärtsvikt ( $p=0,04$ ) i högdosgruppen för att en intensivare statinbehandling har bättre klinisk effekt. En orsak till den lägre än förväntade effekten skulle kunna vara den lilla skillnaden i LDL-K mellan de båda grupperna i jämförelse med t.ex. PROVE-IT (se tabellen).

Steve Nissen har en intressant hypotes i en kommentar i samma nummer av JAMA (2). Baserat på skillnader i effekt på LDL-K och CRP i A to Z, MIRACL och PROVE-IT föreslår han att de tidiga kliniska effekterna av statinbehandling kan tillskrivas en pleiotropisk framför allt antiinflammatorisk effekt av behandlingen och den senare effekten, som enbart ses i A to Z kan tillskrivas LDL-sänkningen.

## Slutsats och förslag

A to Z är en klinisk effektstudie med statin, som kvalitetsmässigt ej når samma standard som tidigare studier av statiners effekt på kliniska händelser. Detta beror dels på designen, som är plottrig och innefattar skillnader både beträffande insättningsstid och dos av läkemedlet, dels på att studien påverkades av resultatet av tidigare studier främst MIRACL. A to Z stöder dock indirekt hypotesen att lägre LDL-K är bättre och studien är också hypotesframkallande vad gäller försöken att särskilja en klinisk pleiotrop effekt från en LDL-effekt. A to Z kan dock ej påverka formuleringar i nya riktlinjer för behandling av hyperlipidemi.

## Referenser

1. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes: Phase Z of the A to Z Trial. JAMA 2004; 292(11): 1307–16.
2. Nissen SE. High-Dose Statins in Acute Coronary Syndromes: Not Just Lipid Levels. JAMA 2004;292(11): 1365–7.

Tabell I.

	A to Z	MIRACL	PROVE IT
Antal randomiserade patienter	4497	3086	4162
LDL-kolesterolsänkning (mg/dL)			
Tidigt <sup>I</sup>	62	63	33
Sent	15	NA	28
CRP-sänkning (%)	17	34	38
Reduktion av händelser (%)			
Tidigt	0 <sup>I</sup>	16 <sup>I</sup>	18 <sup>II</sup>
Sent <sup>III</sup>	11	NA	16
Myopatiska händelser <sup>IV</sup>	9	0	0

*Förkortningar:* LDL: Low-density lipoprotein, CRP: C-reaktivt protein, MIRACL: Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering, NA: Data ej tillgänglig, PROVE-IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy.

SI omräkningsfaktor: För att omvandla LDL-kolesterol till mmol/L, multiplicera med 0,0259.

<sup>I</sup> Uppmätt 120 dagar efter randomisering.

<sup>II</sup> Uppmätt 90 dagar efter randomisering.

<sup>III</sup> Uppmätt vid studiens avslutning.

<sup>IV</sup> Höjning av kreatinkinasnivåer mer än tio gånger övre normalgränsen.

# Riskbedömning

*Ulf de Faire*

För värdering av en individs framtida absoluta kardiovaskulära risk har ett antal riskekvationer tagits fram från olika epidemiologiska kohortmaterial. De olika riskfaktorerna samvarierar och kan ibland förstärka varandras effekter på ett multiplikativt sätt. Med statistiska multivariata metoder kan den kombinerade effekten av de ingående riskfaktorerna skattas. Den riskekvation som mest kommit att användas baseras på den amerikanska Framinghamstudien, en kohortstudie som över åren genererat betydande kunskaper om olika riskfaktors prediktiva betydelse för hjärtkärlsjukdom. De olika riskekvationernas applicerbarhet och generaliserbarhet är naturligtvis avhängig kvaliteten på den/de underliggande kohorter som följts, ålderssammansättning, vilka händelser som studerats mm. De riskfunktioner som nu mest används är:

## Framinghamstudiens riskfunktion

I denna studie som etablerades i slutet på 40-talet har drygt 5 000 individer i åldrarna 30–74 år från orten Framingham, utanför Boston, följts med avseende på kardiovaskulära händelser, såväl olika icke-fatala som fatala. Riskekvationerna har baserats på faktorerna ålder, kön, diabetes mellitus, rökning, systoliskt blodtryck, kvoten total/HDL-kolesterol, ekg-baserad vänsterkammarmhypertrofi. Framinghamstudiens riskscore baserades på information från de första tolv åren av uppföljning samt även data från den s.k. Framingham offspring kohorten (Anderson et al, *Am Heart J* 1990;121:293–8). Nyare köns-specifika modell Anpassningar har sedan också tagits fram för primära och sekundära kranskärlshändelser (D'Agostino et al, *Am Heart J* 2000;139:272–81). Framinghamstudiens riskscore har varit den mest använda av olika riskscorer då den ger absolut risk för såväl kranskärlsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom som total kardiovaskulär sjukdom för män och kvinnor inom ett brett åldersintervall. Risken att drabbas av framtida kranskärlsjukdom brukar anges i % över en tioårsperiod. Förenklade former av Framingham risk score har använts i flera nationella och internationella guidelines avseende behandling av hyperkolesterolemi och hypertoni ex First and Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention (*Eur Heart J* 1994;15:1300–31; *Eur Heart J* 1998;19:1434–503) och USA, NCEP, Adult Treatment Panel III (*JAMA* 2001;285:2486–97). Riskberäkningarna har varit tillgängliga i diagram och handdatorer.

## SCORE

En europeisk riskfunktion med dataapplikationen Heart Score ([www.escardio.org/initiatives/prevention/SCORE%20Risk%20Charts.htm](http://www.escardio.org/initiatives/prevention/SCORE%20Risk%20Charts.htm)) baseras

på tolv europeiska kohortstudier bl.a. den svenska MONICA-kohorten från Göteborg (Conroy et al, *Eur Heart J* 2003;24:987–1003). Totalt ingår över 200 000 individer i den samlade baskohorten med nästan tre miljoner personår i studiebasen. Risken för fatala kardiovaskulära händelser beräknas (såväl kranskärlssjukdom som stroke) och riskekvationen baseras på faktorerna ålder, kön, rökning, systoliskt blodtryck och totalkolesterol (alt. kvoten total/HDL-kolesterol). Särskilda anpassningar av riskfunktionen har gjorts för varje nation inklusive för Sverige (Wilhelmsen et al, *Läkartidningen* 2004;20:1798–801). Risken uttrycks som absolut risk i procent att dö i kardiovaskulär sjukdom under de närmaste tio åren. SCORE är ej tillämbart för individer med manifest kardiovaskulär sjukdom eller diabetes mellitus. SCORE är applicerbar för individer i åldrarna 40–65 år och med systoliskt blodtryck i intervallet 120–180 mm Hg och totalkolesterol inom 4–8 mmol/L. SCORE har nu legat till grund för riskskattningarna i de nya europeiska guidelines för kardiovaskulär prevention, Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (*Eur Heart J* 2003;24:1601–10).

## PROCAM-studiens riskfunktion

På bas av den prospektiva PROCAM-studien som genomförts i Tyskland har en riskalgoritm tagits fram för medelålders män, 35–65 år, med risksiffror för tio år (Assmann et al, *Circulation* 2002;105:310–5). I denna riskfunktion ingår åtta olika riskfaktorer som ålder, LDL-kolesterol, rökning, HDL-kolesterol, systoliskt blodtryck, familjär anamnes på hjärtinfarkt i tidiga år, diabetes mellitus och triglycerider. Riskfunktionen skattar absolut risk för akuta koronara händelser (fatal och icke fatal hjärtinfarkt eller akut koronar hjärtdöd) över en tioårsperiod ([www.chd-taskforce.com](http://www.chd-taskforce.com)). PROCAMs riskfunktion överensstämmer väl med riskförhållanden i Sverige och ger alltså absolut risk för koronara insjuknanden.

## Riskscore

Denna riskfunktion är uppbyggd av data från individer som deltagit i åtta stora hypertoni studier som genomförts i Europa och USA under 80- och 90-talen med totalt 48 000 individer och upp emot 200 000 personår i studiebasen. Programmet kan laddas ner eller användas direkt på Internet ([www.riskscore.org.uk](http://www.riskscore.org.uk)). Risken för kardiovaskulär död kan beräknas, men riskperioden är kortare, fem år. Totalt ingår upp till elva parametrar i riskfunktionen. Här ingår samma parametrar som i SCORE och det finns också möjlighet att justera för serumkreatinin och kroppslängd (ej vikt!). Förutom dessa parametrar kan man

ta hänsyn till om individen haft hjärtinfarkt, stroke, vänsterkammahypertrofi eller diabetes mellitus i sin sjukhistoria. Riskscore tillåter något större variation i åldrar, blodtryck och kolesterolvärden än SCORE. Den är applicerbar på såväl hypertoni-populationer som övriga individer i samhället.

### The UKPDS Risk Engine

Med utgångspunkt från UKPDS, den mest omfattande av prospektiva kohortundersökningar av diabetiker som genomfördes i Storbritannien på 80- och 90-talen, har en riskfunktion utarbetats för att kartlägga risker för såväl kranskärlsjukdom hos diabetiker (Stevens et al, Clin Sci (Lond), 2001;101:671–9) som för stroke (Kothari et al., Stroke 2002;33:1776–81). Riskfunktionen är rimligen applicerbar på svenska förhållanden då riskbilden torde vara likartad för brittiska som svenska diabetiker. UKPDS Risk Engine kan laddas ner från Internet ([www.dtu.ox.ac.uk/index.html?maindoc=/riskengine](http://www.dtu.ox.ac.uk/index.html?maindoc=/riskengine)) Programmet skattar risk för hjärtinfarkt och stroke, såväl icke fatala som fatala, upp till tio år. Risken beräknas utifrån uppgifter om ålder, etnicitet, diabetesduration, rökning, HbA1c, systoliskt blodtryck, totalkolesterol och HDL-kolesterol. Programmet tar inte hänsyn till förekomst av tidigare hjärtinfarkt eller stroke, men däremot om förmaksflimmer föreligger. I UKPDS Risk Engine värderas även osäkerheten i skattningarna med angivande av 95 % konfidensintervall.

### Kommentarer

Under senare år har riskskattningar baserade på Framinghams riskfunktion alltmer kommit att ifrågasättas framför allt från europeiskt håll då jämförande studier visat dålig precision för riskskattningar hos såväl populationer med låg risk där risken överskattas samt

hos äldre där absolut risk på 20 % över tio år också leder till ordentlig överskattning av risk (Conroy et al. Eur Heart J 2003;24:987–1003 ). Orsaker till detta kan vara att i Framinghams riskfunktion ingår otydligt definierade icke fatala kranskärlshändelser som tenderar att leda till överskattning av risk. I det europeiska SCORE-projektet som nu applicerats i the Third Joint Task Force on Prevention är riskskattningarna enbart baserade på dödlighet i kardiovaskulär sjukdom och de absoluta riskerna över tio år är därigenom lägre än tidigare Framingham-risker. I SCORE-projektet har riskfunktioner sedan även anpassats till ländernas olika basala risker och blir därigenom mer anpassade till den kliniska vardagen. Även riskskattningar med SCORE-data har emellertid kritiserats (Assmann et al., Eur Heart J 2003;24:2070) eftersom de inte tar hänsyn till andra riskfaktorer som familjaritet, glukosintolerans, triglycerider och plasmafibrinogen och enbart skattar risken för död i kardiovaskulär sjukdom utan att separera kranskärlsjukdom och stroke. Trots sådana svagheter har ändå de regionalt anpassade riskfunktionerna i SCORE givit pedagogiskt användbara instrument för riskskattningar som väl illustrerar relationerna mellan riskfaktornivå och absolut risk. Andra riskfunktioner som PROCAM, Riskscore och Risk Engine för diabetiker kan också utnyttjas och dessa tre instrument inkluderar också diabetes som riskfaktor. SCORE, PROCAM, Riskscore och UKPDS fungerar väl på svenska populationer. Oberoende av vilka riskfunktioner som används bör det emellertid påpekas att dessa riskfunktioner främst får ses som viktiga screeninginstrument i det preventiva arbetet avseende grad och typ av preventiv aktivitet, men att de aldrig kan ersätta det kliniska omdömet inför ställningstagande till behandling i det enskilda fallet.