

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Kolesterol – hvornår er forebyggende behandling med statin indiceret?

Af Niels C Heebøll-Nielsen*, Preben Holme**, Allan McNair*** og Poul Ebbe Nielsen***

Formål

1. At stille spørgsmål ved det rimelige i, at personer med kolesterol højt i normalområdet sættes i behandling med statiner.
2. At stille spørgsmål ved det acceptable i, at klinisk kemiske afdelinger/laboratorier ved afgivelse af prøvesvar alene tilføjer en »signalværdi« (ofte total-kolesterol < 5,0 mmol/l) uden at oplyse om normalværdier/referenceværdier fundet i befolkningsundersøgelser i Danmark.
3. At opfordre videnskabelige selskaber til revision af tidligere udmeldte anbefalinger vedrørende indikation for statinbehandling.

Hvornår er kolesterol forhøjet?

Det er værdierne kun, såfremt analysesvar ligger uden for normalværdierne/referenceværdierne. Og disse normalværdier skal efter vores mening selvfølgelig anføres i prøvesvarene.

Når man indsender en blodprøve til analyse, vil resultatet sædvanligvis blive efterfulgt af et referenceinterval

i parentes. Referenceintervallet eller normalområdet indeholder 95 % af raske personers værdier.

Når det drejer sig om analyse af total-kolesterol og LDL-kolesterol, angives resultatet fra mange laboratorier med en signalværdi (»ønskværdig« værdi) i parentes. Signalværdier for total-kolesterol er <5 mmol/l og for LDL-kolesterol <3,0 mmol/l.

Signalværdien bestemmes ikke af laboratorierne, men af kliniske selskaber, og en overskridelse af signalværdien bør ikke tolkes som behandlingsindikation.

Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium (KPLL) er et af de laboratorier, som ved total-kolesterol angiver et referenceinterval, jf. Tabel 1. Det gennemsnitlige kolesterolniveau er ikke anført i KPLL's referenceintervaller.

Gennemsnitsværdier er opgivet i Østerbrundersøgelsen (kilde: Hjertereforeningen: Hjertestatistik 2000/2001), jf. Tabel 2.

Andelen i Østerbrundersøgelserne, der havde total-kolesterol over 5,0 mmol/l, var for mænd 78 % og for kvinder 82 %.

Andelen, der havde LDL-kolesterol over 3,0 mmol/l, var for mænd 73 % og for kvinder 74 %.

Disse procentsatser fortæller tydeligt, at en særdeles stor del af befolkningen har prøvesvar, som ligger over de signalværdier, som mange laboratorier melder ud ved analysebesvarelser til rekvirerende læge.

Signalværdier, som skal opfattes som et faresignal og/eller memento eller behandlingsindsats-værdi, er

Tabel 1. Referenceintervaller for total-kolesterol (mmol/l) (KPLL).

Alder	Kvinder	Mænd
0-30 år	3,5-6,2	3,4-6,2
30-40 år	3,6-6,8	3,7-7,1
40-50 år	4,0-7,3	4,0-7,7
50-60 år	4,5-8,3	4,3-7,7
60-70 år	4,6-8,5	4,2-7,8
70-80 år	4,7-8,5	4,1-7,5
≥ 80 år	4,4-8,0	3,1-6,7

Tabel 2. Gennemsnitlige værdier for total-kolesterol (mmol/l) i Østerbrundersøgelsen.

Alder	Kvinder	Mænd
30-årige	4,98	5,26
40-årige	5,34	5,76
50-årige	6,05	6,14
60-årige	6,62	6,14

* IRF

** praktiserende læge, Stenløse

*** speciallæge København

indført af europæiske og danske videnskabelige selskaber og meldes også ud fra Hjerteforeningen. Det opfattes af mange som værende lig med maksimumværdier. Tolkningen fra mange sider er, at værdier, der ligger over signalværdierne, er forhøjede og skal efterfølgende medføre stillingtagen til, om der skal værksættes non-farmakologisk og evt. efterfølgende farmakologisk behandling.

Signalværdierne, som meldes ud, er ikke identiske for de enkelte laboratorier.

I hovedstadsområdet anvender KPLL som anført normalværdier uden anvendelse af signalværdier. I Frederiksberg Kommune anføres signalværdi for total-kolesterol 5,0 mmol/l og for LDL-kolesterol 3,0 mmol/l. I svar fra Køge Sygehus er anført signalværdi for total-kolesterol 6,0 mmol/l og for LDL-kolesterol 3,5 mmol/l.

Hvem skal tilbydes statinbehandling?

Der er international og national enighed om, at følgende fire grupper skal have primær profylakse med statin:

- Personer med multiple risikofaktorer, der medfører en samlet øget risiko for død af kardiovaskulær sygdom ($\geq 5\%$ inden for 10 år).
- Personer med type 2-diabetes eller med type 1-diabetes med mikroalbuminuri.
- Personer med betydeligt øget enkelt risikofaktor, specielt hvis det er associeret med »end-organ«-påvirkning.
- Personer med nærmeste familieskab til patienter med præmatur kardiovaskulær sygdom eller nærmeste familieskab til person med særlig høj risiko.

Sekundær profylakse med statin iværksættes hos alle patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom.

Det store problem i Danmark og i mange andre lande er, hvornår man skal ordinere statiner til personer, der ikke tilhører ovennævnte grupper, og

som har lipidværdier, som ligger inden for de nævnte normalværdier.

Hvor mange får statiner i Danmark?

Ifølge Lægemiddelstyrelsens lægemiddelstatistik indløste 530.661 danskere i 2009 en eller flere recepter på statinpræparater.

Udelukker man de personer, som i løbet af 2009 også indløste en eller flere recepter på mindst et af nedenstående »indikator«-lægemidler for kardiovaskulær sygdom (CVD) og diabetes, resterer der 204.705 personer. »Indikator«-lægemidler er nitrater, acetylsalicylsyre, betablokkere, anti-diabetika samt warfarin. De hyppigst brugte lægemidler blandt denne »restgruppe« på godt 200.000 var ACE-hæmmere eller AT-II-antagonister, som blev købt af ca. 8 % af statinbrugerne.

Det er således rimeligt at antage, at omkring 39 % af de personer, der køber statin, tager statin som primær profylakse pga. kolesterol højt i normalområdet.

Hvordan vurderes folks risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom?

Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) anbefaler, at man anvender SCORE-systemet (Systematic COronary Risk Evaluation) til at vurdere, om der er indikation for behandling med statin. Ved en absolut 10-års risiko for at dø af CVD på 5 % eller derover vil det oftest være nødvendigt at behandle med statin ud over at motivere til livsstilsændringer. Man inkluderer følgende parametre: Køn, alder, +/- rygning, systolisk blodtryk, total-kolesterol og beregner ud fra disse parametre sandsynligheden for, at man inden for næste 10-års periode bliver ramt af CVD og død. Men SCORE-systemet har også nogle mangler. Fx inddeler man befolkningen i rygere og ikke-rygere, men undlader helt at tage hensyn til størrelsen af det daglige tobaksforbrug. Desuden indgår HDL-kolesterol, mo-

tion og familiær disposition ikke. SCORE-systemet kan ikke anvendes til diabetikere.

For at undgå underestimering af risikoen hos yngre personer og dermed underbehandling foreslår DSAM, at man forskyder den pågældendes risikomønster til 60-årsalderen. Den aflæste risiko danner hermed grundlag for håndtering, herunder stillingtagen til statinbehandling.

Hvad er konklusionerne fra meta-analyser af effekten af primær profylakse med statiner ved kolesterol højt i normalområdet?

Der er publiceret flere meta-analyser, som generelt tyder på ingen eller en ganske ringe effekt af primær profylakse med statiner, men flere af analyserne har medtaget personer med aterosklerotiske komplikationer, og undersøgelserne kan derfor ikke tages som udtryk for primær profylakse.

Den nyeste analyse er et Cochrane review fra 2011. I dette indgik 14 randomiserede, kontrollerede undersøgelser (34.272 deltagere). Gennemsnitsalderen var 57 år (range 28-80 år). 65,9 % var mænd. Antallet af diabetikere i undersøgelserne varierede fra 1 % til 20 %. 15-67 % havde hypertension, og 10-44 % var rygere. Kolesterol blev ved undersøgelsesstart målt til 5,00-6,97 mmol/l med medianværdi på 6,05 mmol/l dvs. svarende til gennemsnittet i Østerbro-undersøgelserne.

Data om den samlede mortalitet fandtes i 8 undersøgelser med 28.161 deltagere. Ingen af disse undersøgelser viste reduceret mortalitet med statin, men samlet blev mortaliteten reduceret med relativ risiko (RR) 0,83. 95 % sikkerhedsgrænser (CI) 0,73-0,95.

Letal og ikke-letal CVD blev reduceret (RR 0,70, CI 0,61-0,79), men der var heterogenitet med hensyn til effekten, og der var evidens for selektiv rapportering af udfald, mangelfuld rapportering af bivirkninger og inklusion af personer med kardiovaskulær sygdom. Der blev ikke rapporteret

øget antal bivirkninger i statin-grupperne.

Undersøgelserne omfattede også personer med CVD, men kun undersøgelser med <10 % deltagere med CVD kunne indgå. I de 8 undersøgelser var dødsraten for deltagerne i kontrolgrupperne 1,0 per 100 person-års observation. I tidligere meta-analyser, som har fundet effekt af primær profylakse med statin, havde man højere dødsrater (1,4-1,7), hvilket betyder, at undersøgelserne inkluderede personer, der var mere syge.

To store undersøgelser blev stoppet før beregnet pga. signifikante reduktioner i det primære sammensatte endepunkt. Det er et problem, fordi det kan medføre overvurdering af behandlingseffekten. Meta-analysens resultater kan ikke generaliseres til kvinder og til ældre personer, som har en anden risiko for CVD.

Resultaterne fra de undersøgelser, der indgik i Cochrane-reviewet, som havde <10 % deltagere med CHD, ses i Tabel 3 og 4. 2/3 af deltagerne blev observeret i 5 år, de øvrige 3-4 år.

To store hypertensionsundersøgelser indgik ikke i meta-analysen. ALLHAT-LLT, som havde 14 % deltagere med tidligere koronar hjertesygdom

(CHD), og ASCOT-LLA, som havde 18 % deltagere med tidligere apopleksi, TIA, perifer karsygdom eller anden CVD. Disse 2 undersøgelser drejede sig om primær forebyggelse.

ALLHAT-LLT fandt ikke reduceret samlet død, RR 0,99 (CI 0,89-1,11), eller reduceret død pga. CHD, RR 0,99 (CI 0,84-1,16).

ASCOT-LLA fandt heller ikke reduceret samlet død, RR 0,87 (CI 0,71-1,06) eller reduceret død pga. CHD, RR 0,90 (CI 0,66-1,23).

National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE) har estimeret udgifterne (2006) per vundet kvalitetsjusteret leveår (QUALY) ved primær forebyggelse. Ved alder 45 år og årlig risiko for CHD på 0,5-3,0 % er udgiften per QUALY 10.000-31.000 £; ved 55 år 13.000-40.000 £.

NICE anbefaler, at statiner anvendes som primær profylakse til personer med 10-års risiko for CHD på 20 % eller større. DSAM regner med 10-års risiko for at dø af CVD på 5 % eller derover.

Konklusionen af Cochrane meta-analysen var: »*Caution should be taken in prescribing statins for primary prevention among people at low cardiovascular risk.*«

Mangler ved meta-analyser

Det er en potentiel begrænsning, at meta-analyser er retrospektive med metodologiske mangler.

De undersøgelser, der indgik, varierede mht. demografi, varighed af opfølgning og type og dosering af statin.

Der var insufficente data til at analysere effekten af statin i subgrupper (mænd, kvinder, aldersgrupper).

Den vigtigste faktor, som influerede på heterogenicitet i mortalitetsraterne, var alder.

Det er kun rimeligt at foretage en meta-analyse, hvis de undersøgelser, der indgår i analysen, er sammenlignelige.

Problemer med behandlingsgrænser

Problemer med behandlingsgrænser er beskrevet i en leder i BMJ.

BT >140/90 uden alderskorrektur og serum-kolesterol >5 mmol/l blev af de europæiske guidelines til forebyggelse af CVD anbefalet som grund til intervention. Man så på resultater fra the Nord Trøndelag Health Survey og fandt, at >90 % af populationen over 50 år eller 76 % af hele populationen burde behandles, hvis de europæiske guidelines skulle følges.

Den forventede levetid i Norge var på det tidspunkt 78,9 år, hvilket svarer til en af de længst levende populationer i verden. Forfatterne påpegede flere vigtige forhold:

- Den potentielle gevinst, som personer får ved lav risiko, er ringe med et højt tal for *number needed to treat* (NNT), hvorimod risikoen for bivirkninger er den samme.
- Evidens for effekt af langtidsbehandling mangler.
- Bivirkninger er underrapporterede.
- Evidensen for effekt af forebyggende behandling af flere risikofaktorer med flere lægemidler er stærkt begrænset. Interaktioner kan være et problem.
- Der er ringe viden om den psykologiske betydning af at blive udpeget som person med øget risiko.

Tabel 3. Resultater fra undersøgelser i Cochrane-review. Kardiovaskulære events (CVE).

Antal undersøgte		Antal events	
Placebo	Statin	Placebo	Statin
6.124	6.162	Totale CVE	482 (7,9 %) 363 (5,9 %)
8.796	8.823	Letale CVE	108 (1,23 %) 85 (0,96 %)
2.456	2.471	Non-letale CVE	54 (2,2 %) 40 (1,62 %)
14.103	14.058	Mortalitet	432 (3,06 %) 362 (2,28 %)

Tabel 4. Cochrane review. RR, relativ risikoreduktion (RRR) og *number needed to treat* (NNT) i løbet af 3-5 år. Non signifikant (NS).

	RR (95 % CI)	RRR	NNT 3-5 år
Total CVE	0,74 (0,66-0,85)	26 %	6.162/119 = 52
Letale CVE	0,78 (0,59-1,04)	22 %	8.823/23 = 384 NS
Non-letale CVE	0,74 (0,50-1,10)	26 %	2.471/14 = 177 NS
Mortalitet	0,84 (0,73-0,96)	16 %	14.058/70 = 201

- De enorme udgifter til farmakologisk behandling af stadig større befolkningsgrupper kan undergrave sundhedsvæsenet selv i rige nationer.

Konklusion

1. Ved afgivelse af prøvesvar fra laboratorier/klinisk kemiske afdelinger skal man anføre normalværdier og helt undlade at anføre signalværdier.
2. De videnskabelige selskaber bør tage fornyet stilling til, om det er

rimeligt at anvende signalværdier, som ligger lavere end gennemsnitsværdierne fra befolkningsundersøgelser, og som ligger så lavt, at ca. 80 % af befolkningen har værdier over signalværdierne.

3. Der bør foretages vurdering af de ca. 200.000 danskere, som i 2009 indtog statiner uden anden medicin for CVD. Specielt med henblik på hvor stor en del der har fået ordineret statinbehandling, fordi deres kolesterolværdier lå højt i normalområdet og/eller over



nævnte signalværdier, uden at der var andre risikofaktorer.

4. Der er p.t. ikke noget videnskabeligt grundlag for at anbefale statinbehandling alene, fordi kolesterolværdier ligger højt i normalområdet uden andre kendte risikofaktorer for CVD.

Tabel 5. Pristabel for statiner.

	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatin		7,12 kr.	12,30 kr.		14,70 kr.
Fluvastatin			3,70 kr.	5,60 kr.	
Lovastatin			1,61 kr.	2,20 kr.	
Rosuvastatin	9,41 kr.	8,74 kr.	13,67 kr.	15,16 kr.	
Simvastatin		0,33 kr.	0,39 kr.	0,51 kr.	0,83 kr.
Pravastatin			0,85 kr.	1,04 kr.	

Pris per tablet 21.3.2011

Tabel 6. Ækvieffektive doser.

Atorvastatin	10 mg
Fluvastatin	80 mg
Lovastatin	40 mg
Rosuvastatin	5 mg
Simvastatin	40 mg
Pravastatin	40 mg

Diabetesvejledning til alle

Sammen med dette nummer af IRF's månedsblad udsendes også en vejledning om behandling af type 2-diabetes. Vejledningen er blevet til i et tæt samarbejde mellem Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) og Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) med IRF som »forligsmand« og kritiker under processen. Vejledningen er finansieret af DSAM, DES og IRF i fællesskab.

Type 2-diabetes er en folkesygdom, hvorfor alle læger uanset speciale vil møde disse patienter. Det betyder ikke, at alle læger skal forestå

behandlingen af type-2 diabetikeren, men alle læger kan med fordel drage nytte af et kendskab til de grundlæggende behandlingsprincipper og kliniske mål. Vi har derfor fundet det relevant at lade vejledningen udsende til alle læger. Det daglige behandlingsansvar vil varetages som *shared care* mellem den endokrinologiske speciallæge og den praktiserende læge, hvorfor der forhåbentlig vil kunne drages fordele af en fælles vejledning.

En elektronisk version af vejledningen vil være tilgængelig på internettet.

