LÆGEMIDDELSTYRELSEN
INSTITUT FOR RATIONEL FARMAKOTERAPI

Rationel FARMAKOTERAPI 5

Kolesterol: Behandle eller ikke behandle?

Baggrund

Højt S-kolesterol, specielt det »onde« LDL-kolesterol er forbundet med øget kardiovaskulær morbiditet og letalitet. Det er også vist i flere randomiserede undersøgelser, at lipidsænkende lægemidler – i praksis statinerne – ikke alene reducerer total- og LDL-kolesterol, men også reducerer de reelle effektparametre som sygdom og død. Ikke alt er vist for alle statiner, men lægges alle undersøgelserne sammen, synes resultatet at være, at det er en klasseeffekt – både profylaktisk og terapeutisk – hvilket også giver sig udslag i, at søgt enkelttilskud til primærprofylaktisk behandling gælder alle statinerne uanset aktuelle brugspræparat.

Grænserne for behandlingsintervention har skiftet gennem tiderne; i de senere år – i takt med flere nye undersøgelser – nedad. Således er grænsen i DSAM's sidste behandlingsvejledning fra 2002 for forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom 5,0 mmol/l for total- og 3,0 mmol/l for LDL-kolesterol, mens forebyggelse hos hjerteraske personer først og fremmest skal iværksættes ved en absolut 10-års risiko over 20-40% – idet der ved beregning af denne tages hensyn til fravær eller tilstedeværelse af andre vigtige risikofaktorer som rygevaner, hypertension og køn – for slet ikke at tale om patientens ønsker og muligheder.

Alt dette er nu til fornyet debat. Et nyt arbejde fra Lancet (2002;360:7-22), det såkaldte Heart Protection Study, kaldet HPS, har været genstand for betydelige tolkninger. Studiet skal kort beskrives, hvorefter der skal forsøges at uddrage de praktisk-terapeutiske implikationer, idet resultatet fra andre nye lipidstudier også kort skal inddrages.

Heart Protection Study (HPS)

HPS (sponsoreret af UK's Medical Research Council, UK's British Heart Foundation, Merck & Co, Inc. og Roche Vitamins Ltd.) er et 5-års placebo-kontrolleret, dobbeltblindt studie, idet patienterne på 69 hospitalsbaserede centre i England fordeltes til enten placebo (+/– antioxidant) eller simvastatin 40 mg (+/– antioxidant) dgl., idet antioxidanterne bestod af en kombination af store doser C- og E-vitaminer samt beta-karoten. Antioxidanterne havde ingen effekt og omtales derfor ikke nærmere.

Patienterne blev fundet ved gennemgang af epikriser for udskrevne patienter med enten kardiovaskulær sygdom eller diabetes, og i alt 131.000 patienter blev postalt opfordret til at deltage i undersøgelsen. Ca. halvdelen blev screenet, og kun patienter med total-kolesterol over 3,5 mmol/l samt enten koronarsygdom, andre okklusive lidelser eller diabetes blev inkluderet. Anden behandling, fx acetylsalicylsyre og ACE-hæmmere, var tilladt, så hos nogle af patienterne vurderes effekten af simvastatin direkte, hos andre som add-on terapi. Af de ca. 64.000 screenede blev 32.145 inkluderet i en såkaldt præ-studiefase, som bestod af 4 ugers placebo efterfulgt af

Maj 2003

Kolesterol: Behandle eller ikke behandle? side 1

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
http://www.irf.dk

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

- Patienter med iskæmiske manifestationer eller diabetes mellitus behandles uafhængigt af kolesterol (over 3,5 mmol/l) ned med mindst 30% og helst til under 5 mmol/l.
  Hvis S-kolesterol er under 5 mmol/l, da gerne mindst 20% ned
- Personer med absolut risiko over 2-4% årligt (DSAM's vejledning), men uden iskæmiske symptomer, behandles på lignende måde, men her indgår S-kolesterol i vurderingen
- Personer uden risikofaktorer (dvs. mindre end 2-4%) eller iskæmi skal almindeligvis ikke behandles

4-6 ugers behandling med simvastatin 40 mg dgl. Herefter blev godt 11.609 ekskluderet (overvejende pga. af manglende ønske om at deltage, mistanke om ringe compliance eller manglende evne til at fastholde forsøgsdeltagelse i 5 år, mens kun ca. 300 havde total-kolesterol < 3,5 mmol/l) således, at der ud af de oprindeligt 131.000 inviterede kun var 20.536, der gik videre til den egentlige undersøgelse. Fordelingen til de to »arme« var ikke klassisk randomisering, men den såkaldte »minimization«-metode, hvor man – med åbne øjne – fordelte patienterne efter kendte prognostiske kriterier til en af de to lige store grupper. Studiet omfattede i alt 5.082 kvinder og 5.806 personer mellem 70 og 80 år, mens nedre aldersgrænse var 40 år. Knap 6.000 af patienterne havde diabetes.

Efter 5 år opgjordes undersøgelsen med primære effektparametre som total-mortalitet samt letale og ikke-letale kardiovaskulære hændelser. Ejendommeligt er, at det var tilladt at give – efter egen læges anbefaling – de modsatte gruppers behandling. Således fik ca. 17% af de oprindeligt placebobehandlede på et tidspunkt et statin (ikke nødvendigvis simvastatin), og omtrent lige så mange på primær statinbehandling ophørte med behandlingen. Da resultatet er opgjort for de oprindeligt fordelte grupper, beskriver forskellen kun ca. $^{2}/_{3}$ af den teoretiske hovedeffekt – såfremt statinvirkningen er positiv.

Der var 1.328 dødsfald i statingruppen (12,9%) og 1.507 (14,7%) i placebogruppen, hvilket er en signifikant forskel (p = 0,0003) med NNT på 56 (=100/(14,7-12,9)) ved 5 års behandling. Denne forskel skyldtes langt overvejende en reduktion af de vaskulære dødsfald (fra 9,1% i placebogruppen til 7,6% i simvastatingruppen). Non-letale vaskulære hændelser blev også signifikant reduceret bl.a. med en reduktion af apopleksifrekvensen (letal og non-letal) fra 5,7 til 4,3%, dvs. med NNT på 71. Reduktionen i LDL- og total-kolesterol var i alle grupper ca. 1 mmol/l – uafhængig af køn, alder og initial kolesterolkoncentration. Vigtigere var, at den kliniske effekt af simvastatin tilsyneladende også var uafhængig af alle kendte prognostiske faktorer inkluderende alder, køn og initial lipidkoncentration (i gennemsnit 5,9 mmol/l med spredning på 1,0 mmol/l) og det statininducerede fald i LDL-kolesterol. Der var ingen forskel på bivirkninger mellem de to grupper. Resultaterne for diabetikere og for kvinder var i sig selv også signifikant, men selvfølgelig opnået ved sekundær stratificering eller post-hoc analyse. Effekten var uafhængig af eventuel anden gængs behandling som acetylsalicylsyre, betablokker m.v. Studiet bør også fremhæves, da det utvetydigt viser, at behandlingen – med de nævnte værdier for NNT – gavner patienter med claudicatio og apopleksi.

Resultatet af denne undersøgelse har fået flere til at udtale, at det nu var sandsynligjort, at simvastatin havde en virkning ud over den lipidsænkende. Dette er dog fortsat spekulativt, da alle i simvastatingruppen fik de almindeligt kendte reduktioner i LDL, hvorimod det nu er vist, at også behandling i den lave ende af LDL-spektret medfører nedsat dødelighed og sygelighed – formentlig fordi selv såkaldt lave kolesterolværdier fortsat er ubiologisk høje. Alt dette er dog korrelationer og ikke resultater opnået ved primær randomisering. Andre undersøgelser har også vist, at den gode effekt opretholdes, hvis kolesterol reduceres uden brug af statiner.

Alvorligt bør nu overvejes mange punkter. Kan man fx ekstrapolere disse resultater til andre statiner end simvastatin? Gælder det samme dosen på 40 mg? Og hvordan med bivirkninger? IRF og redaktionskomiteen har grundigt drøftet disse forhold. For ekstrapolation taler, at effekten på kolesterol synes ensartet at gælde alle statiner, mens omvendt, at selv om det ikke sikkert kan fastslås, at effekten skyldes andet end en lipidreduktion, kan det heller ikke siges, at den ikke skyldes en sådan – indtil videre ukendt – virkning. Det var derfor IRF's forsigtige mening, at man skulle holde sig til simvastatin. Dette udsagn er imidlertid for nylig blevet rystet, da en netop publiceret undersøgelse – den såkaldte ASCOT-undersøgelse, delvis handlede om de samme forhold som HPS, bare nu med atorvastatin – fandt nogenlunde sammenlignelige resultater (se nedenfor). Man kan derfor ikke længere med fornuft opretholde simvastatins eksklusivitet og må antage, at det drejer sig om en gruppeeffekt.

Angående dosis er det velkendt, at statinernes lipidreducerende virkning er dosisafhængig, men da man ikke ved, om det samme gælder over for en eventuel virkning »uden om« lipideffekten, må man indtil videre opretholde udsagnet om, at man skal anvende doser svarende til enten 40 mg simvasta-

tin eller den lidt mindre ækvivalente dosis på 10 mg atorvastatin.

Bivirkningerne for de nu markedsførte statiner synes ikke at være væsensforskellige, men ubehagelige overraskelser, som man så det for cerivastatin (rhabdomyolyse), kan altid dukke op.

Det er et validt ankepunkt, at så mange patienter under de forskellige initiale screeningsprocedurer blev ekskluderet. Det er ukendt, hvor mange der blev ekskluderet på grund af en ikke-optimal virkning af simvastatin i præ-studiefasen, så man kan meget vel forestille sig, at virkningen »i det virkelige liv« bliver noget mindre end i forsøgspopulationen. Selve udvælgelsesproceduren omfattede alene patienter fundet ved udskrivning fra hospitaler. Kan resultaterne tvangfrit overføres til ikke-indlagte patienter, der nok alt i alt er »mindre« syge? Ingen ved det, men resultaterne var uafhængige af andre prognostiske faktorer, hvilket tyder på en vis rimelighed i ekstrapolation fra inden til uden for murene.

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT)

ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm; Lancet 2003;361:1149-58, hovedsponsoreret af Pfizer, i mindre grad af Servier Research Group, Paris og Leo Laboratories, Copenhagen) undersøgelsen har et indviklet design, men et nu publiceret delresultat handler om behandling (også med minimization procedure) med enten 10 mg atorvastatin eller placebo til patienter med hypertension (behandlede med blodtryk > 140/90 eller ubehandlede > 160/100), som alle havde total-kolesterol < 6,5 mmol/l og desuden mindst 3 risikofaktorer (i gennemsnit 3,7) for kardiovaskulær sygdom, fx mandligt køn, alder > 55 år, mikroalbuminuri, ryger, type 2-diabetes (24%) og LVH (venstresidig ventrikel hypertrofi) (14%). Ingen havde klinisk koronar hjertesygdom. Gennemsnits-total-kolesterol var 5,5 mmol/l. Blodtrykket ens, faldende fra 164/95 til 138/80. I alt randomiseredes godt 5.000 i hver gruppe, og efter 3,3 år blev studiet standset pga. af gunstig virkning i atorvastatingruppen. Her sås en relativ reduktion i de primære effektparametre – non-letal AMI og letal koronarsygdom – på 36%, der imidlertid dækkede over en absolut risikoreduktion fra 3,0 til 1,9%, dvs. umiddelbart et NNT på ca. 91, men ca. 60 ved »omregning« til 5 år – svarende til resultaterne fra HPS. Her skal dog huskes, at det for HPS drejer sig om total død, mens ASCOT-resultatet er en blanding af non-letal AMI og letal koronarsygdom. Derimod kan ses, at det totale antal døde ikke blev signifikant ændret, ligesom der ikke var signifikante ændringer i den kardiovaskulære død. Derimod var der en signifikant reduktion i summen af antal letale og non-letale apopleksitilfælde. Noget overraskende var der ingen risikoreduktion i grupper som diabetikere, patienter med LVH og – mindre overraskende – kvinder. Disse resultater er opnået ved sekundær stratificering, og total død var ikke en primær effektparameter, men sådanne resultater tages alligevel ofte til ret sikker indtægt – specielt såfremt de er »positive«. Det oplyses, at effekten var uafhængig af udgangskolesterol, men det kan ikke umiddelbart ses, om der hermed menes absolut eller relativ effekt. Fx ved en absolut reduktion på 1,0 mmol/l (hvilket – helt i overensstemmelse med almindelig viden – var den gennemsnitlige effekt i ASCOT) må den relative effekt være meget mindre ved en højere udgangsværdi for S-kolesterol.

Vi har nu to store randomiserede undersøgelser – en på iskæmiske risikopatienter (HPS = sekundærprofylakse) og en på hypertensionspatienter (ASCOT = overvejende primærprofylakse), der samtidig har andre risikofaktorer, hvor man i begge undersøgelser ved behandling af også patienter med »lave« kolesterolværdier har opnået en sygdomsreduktion på relativt ca. 30%, absolut med NNT på ca. 60.

Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

Egentlig er der også en tredje nylig publiceret undersøgelse, nemlig den såkaldte ALLHAT-LLT (The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, JAMA 2002;288:2998-3007, sponsoreret af National Heart, Lung and Blood Institute og Pfizer), der foruden en hypertensionsarm havde en sektion, hvor i alt ca. 10.000 patienter med moderat hyperkolesterolæmi (i gennemsnit 5,8 mmol/l), behandlet hypertension og mindst 1 ekstra kardiovaskulær risikofaktor blev randomiseret til behanding med enten 40 mg pravastatin eller »sædvanlig terapi«. Efter i gennemsnit 4,8 års behandling var der ingen signifikant forskel mellem de to behandlinger for hverken total død eller letale og non-letale koronare hændelser. I forhold til ASCOT et »ringere« resultat, måske fordi patienterne havde højere kolesterol, lidt ringe statincompliance, og mange af patienterne i ikke-statingruppen i forløbet alligevel fik statiner. Andre pravastatin-undersøgelser har vist en effekt.

Sammenfatning

Hovedspørgsmålet efter disse 3 undersøgelser må være, om den nuværende behandlingsindikation skal ændres? Skal man reagere på sådanne NNT-værdier? Uanset hvordan man opfatter NNT, fx kunne mange patienter måske få

Postbesørget blad
57179 (8245 ARC)

Adressemærkaten er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8 C, 1263 København K.

det bedre uden at »undgå« et endpoint, betyder det alligevel, at mange skal behandles for at opnå en effekt. Læses overlevelseskurverne »vandret«, ses at behandling med simvastatin/atorvastatin inden for undersøgelsesperioden i gennemsnit forlænger livet med ½-1 år. Desuden er der i undersøgelserne kun få og sjældent alvorlige bivirkninger. Totalprisen for en dagsbehandling, fx 40 mg af billigste simvastatin, er i øjeblikket 7,25 kr., ikke så meget, men ganges med antallet af potentielle patienter (i forskellige sammenhænge anslået til endnu 125.000 ud over de allerede nu omtrent lige så mange i behandling), bliver det årligt et ekstra beløb nærmende sig en kvart milliard kroner, dvs. en øgning af Sygesikringens udgifter med ca. 4%. Heri skal dog modregnes (måske lidt træsk, men realistisk), at mange patienter slet ikke kontinuerligt vil tage behandlingen (non-compliance). Endvidere vides, at patentet for simvastatin snart udløber, hvorefter man kan forvente en vis prisreduktion.

Tilskud

Lægemiddelstyrelsen har for nylig ændret indholdet i klausuleringen af det generelle tilskud til statiner anvendt sekundærprofylaktisk. Mens de behandlede før skulle have mindst 5 mmol/l i total-kolesterol, er grænsen nu 3,5 mmol/l. Det skal dog stærkt understreges, at disse grænser ikke er behandlingsindikationer. Denne stilles primært af behandlende læge, der så – hvis indikationen i øvrigt er til stede – kan søge om tilskud efter de gældende regler.

Kriterierne for enkelttilskud til statiner anvendt primærprofylaktisk er uændrede og sigter på, at kun »raske« højrisikopatienter sættes i behandling.

En alvorlig anke mod bare at behandle alle danskere, hvoraf langt de fleste har total-kolesterol større end 3,5 mmol/l, er den øgede sygeliggørelse af store befolkningsgrupper samtidig med, at kroniske hjertepatienter, der i forvejen får over 10 forskellige slags medicin, nu skal have endnu flere lægemidler. Det kræver i al fald en grundig diskussion med og vurdering af patienten. Spørgsmålet er langtfra kun økonomisk. Værdien på 3,5 mmol/l er selvfølgelig heller ikke noget behandlingsmål.

Konklusion

Risikoen for en kardiovaskulær hændelse aftager med faldende total- og LDL-kolesterol, og den opnåede gevinst – hvis terapieffekten følger epidemiologien – vil i absolutte tal være tilsvarende mindre ved lavere kolesterolværdier. En fornuftig holdning er derfor at behandle patienter med iskæmiske manifestationer (sekundær profylakse) diabetes melitus eller en stor absolut risiko (fx på over 2-4% om året – primær profylakse) – *og kun disse* – ned under 5 mmol/l eller – hvis udgangsværdien er meget høj – af praktiske årsager – ned med ca. 30%, og få patienter med værdier under 5 mmol/l i total-kolesterol ned med mindst 20% svarende til ca. 1 mmol/l. Dette er realistiske behandlingsmål, der tilgodeser de mest syge. De fleste studier viser, at 20% reduktion giver en tydelig virkning. Patienter med en udgangsværdi på 4,5 mmol/l bør efter denne metode behandles ned under 3,6 mmol/l. Vi kender endnu ikke det optimale behandlingsmål, så indtil videre må vi »følge« de randomiserede undersøgelser, men som det nye også overveje behandling ved værdier < 5 mmol/l, hvis ellers forudsætningerne i øvrigt er til stede. Risikofaktorernes betydning kan vurderes ud fra DSAM's skema. Absolut risiko på 2-4% er valgt som et kompromis mellem fornuftig behandling, omkostningsniveau og overdreven medikamentering.

I alle tilfælde må man dog – sammen med patienten – overveje, om de opnåelige gevinster, der altså kun ses hos 1 ud af ca. 60 behandlede, i det hele taget er umagen værd. Patienter med alene et »højt kolesterol«, fx 6-7 mmol/l uden risikofaktorer endsige iskæmiske manifestationer, skal *ikke* behandles – og kolesterol skal ikke måles i tide og specielt utide, i særdeleshed ikke hos raske uden risikofaktorer. Det må også gentages, at ingen af undersøgelserne giver belæg for, at nu skal alle, dvs. også »helt raske«, screenes og behandles. En sådan dramatisk holdningsændring må retfærdigvis afvente andre undersøgelser. I det hele taget er risikovurderingen vigtigere end hyppige kolesterolmålinger.

Det siger sig selv, at de gængse regler for non-medikamentel behandling, herunder motion og relevant kostomlægning, fortsat bør følges, ligesom det altid er vigtigt at se på hele det »metaboliske syndrom«, dvs. også undersøge for og eventuelt behandle diabetes, hypertension, adipositas og rygevaner.

Nina H. Bjarnason
Tomaas Ravn
Jens P. Kampmann
Institut for Rationel Farmakoterapi

IFR takker følgende for hjælp under manuskriptudarbejdelsen: Ib Abildgaard, Lars Bjerrum, Hanne Rolighed Christensen, Michael Dupont, Ole Færgeman, Per Hildebrandt, Asbjørn Høegholm, Jette Ingerslev, Preben Holme Jørgensen, Jesper Mehlsen, Børge Nordestgaard, Sten Stender, Tage Lysbo Svendsen og Steffen Thirstrup.