
Utlåtande från expertgruppen för hjärt-kärlsjukdomar

Publicerat: 2009-01-29

Simvastatin för kardiovaskulär prevention hos högriskpatienter med ordinära till måttligt förhöjda lipidnivåer

Detta är sammanfattningen av ett dokument som redogör för underlaget till Kloka listans rekommendation av simvastatin framför andra statiner, vilka patienter som expertgruppen för hjärt-kärlsjukdomar anser bör behandlas med statin, samt kommentarer om när och hur avsteg från den grundläggande rekommendationen av simvastatin är rimliga. Dokumentet avser inte behandlingen av patienter med avancerade (oftast familjära) lipidrubbnings, vilket kommer att kommenteras i ett separat dokument på Janusinfo.se.

Statinbehandling har i ett antal stora studier visats minska kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos individer med olika risk att drabbas av hjärt-kärlkomplikationer – från primär prevention hos individer med låg risk till sekundär prevention hos individer med mycket hög risk (till exempel hjärtinfarkt, stroke, instabil kranskärlssjukdom). Resultaten som erhållits med olika statiner stämmer så väl överens att effekterna kan anses betingas av ”klasseffekter”.

Statinbehandling ger dosberoende sänkningar av total kolesterol (TC), LDL-kolesterol och triglycerider (TG), medan HDL-kolesterol höjs i varierande grad av olika statiner. Dessutom har statinerna antiinflammatoriska och andra så kallade ”pleiotropa” effekter vars betydelse för behandlingseffekten ännu inte klarlagts.

Flera riktlinjer för lipidsänkande behandling utgår från en relation mellan LDL-sänkning och effekter på hjärt-kärlhändelser som erhålls vid sammanvägning av alla studier. Behandlingsmålen i riktlinjerna är i allmänhet relaterade till patientens kardiovaskulära risk och kan vara från $LDL \leq 2,5$ mmol/L vid måttlig risk till $LDL \leq 2,0$ eller till och med $\leq 1,6$ mmol/L vid hög eller mycket hög risk.

Expertgruppen anser att behandling med simvastatin i rekommenderad dosering, (20) – 40 mg/dag, ger det stora flertalet patienter med hög kardiovaskulär risk en effektiv, säker och kostnadseffektiv kardiovaskulär prevention. Individuella ställningstaganden till eventuell intensifiering av statinbehandlingen bör beakta vilka ytterligare behandlingsvinster som kan förväntas, samt patientsäkerheten och kostnaderna för patienten (om denne inte får full subvention) och samhället.

Skattningar av den individuella patientens risk är viktig för bedömning av eventuellt behandlingsbehov vid primär prevention, medan patienter som har kliniskt manifesterad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom har en risk som motiverar statinbehandling, varför individuell skattning inte behövs för dessa.

Riskskattningen är speciellt viktig om patienten har riskfaktorer som diabetes och hypertoni, vilka ökar risknivån men som inte innebär att alla patienter bör behandlas med statin. Både över- och underbehandling bör undvikas.

Dokumentationen för statinbehandling baseras huvudsakligen på 15 stora studier av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet som jämför förutbestämda doseringar av olika statiner med placebo eller med en mindre intensiv statinbehandling. En omfattande metaanalys visar att statinbehandling minskar risken att dö och att drabbas av hjärtinfarkt eller stroke, samt behovet av koronar revaskularisering. En sänkning av LDL med 1 mmol/L var associerad med 20 procent relativ riskreduktion för hjärt-kärlhändelser, likartat i olika subgrupper av individer. Den absoluta riskminskningen är beroende av individens risk.

I detta dokument illustreras relationen mellan LDL-nivåer och risk i de olika studierna, varvid framkommer att ju lägre risk och ju lägre kolesterolnivåer patientgrupperna haft i studiernas kontrollgrupper desto mindre nytta (absolut riskminskning) med behandlingen.

Ingen större studie har ännu testat hypotesen att ett visst kolesterolmål är det bästa för någon patientkategori. Expertgruppen anser att detta är en allvarlig brist i dokumentationen, då ett lågt kolesterolmål måste medföra mer högdosbehandling med statin och mer tillägg av icke dokumenterade läkemedel och läkemedelskombinationer för att nå målen. Till exempel nådde bara hälften av patienterna i IDEAL-studien $LDL \leq 2,0$ mmol/L med atorvastatin 80 mg/dag – vad skulle de resterande patienterna ha behövt för behandling för att nå det målet?

Går det att förutsäga vad sådan (kombinations)behandling har på sjuklighet och död? IDEAL-studien visade en 11-procentig, icke signifikant ($p=0,07$) minskning av primär effektvariabel (major coronary events) och en absolut riskminskning med 1,1 procent efter 4,8 års behandling med atorvastatin 80 mg/dag jämfört med simvastatin i medeldoseringen 24 mg/dag. Dubbelt så många avbröt behandlingen på grund av biverkningar med högdos atorvastatin jämfört med ordinär dos simvastatin (9,6 vs. 4,2%). Expertgruppen anser inte att denna effektskillnad motiverar utbredd högdosbehandling med statin eller att man ska använda odokumenterade kombinationer av lipidsänkande läkemedel för kardiovaskulär prevention utan särskilda skäl (till exempel familjära lipidrubbingar). Dessutom innebär mer intensiv lipidsänkande behandling (med högdoserad statin eller med kombinationer) en ökad risk för biverkningar och kraftigt ökade kostnader.

Simvastatin är en utomordentligt väl dokumenterad statin i doseringarna 20-40 mg/dag (4S- och IDEAL-studierna) och 40 mg/dag (HPS-studien). HPS var så omfattande (drygt 20 000 patienter) att man i förspecificerade subgruppsanalyser kunde visa nyttan av behandling med 40 mg simvastatin till exempel hos diabetiker utan eller med hjärt-kärlsjukdom, hos kvinnor och hos äldre (upp till

80 år vid inklusion i studien).

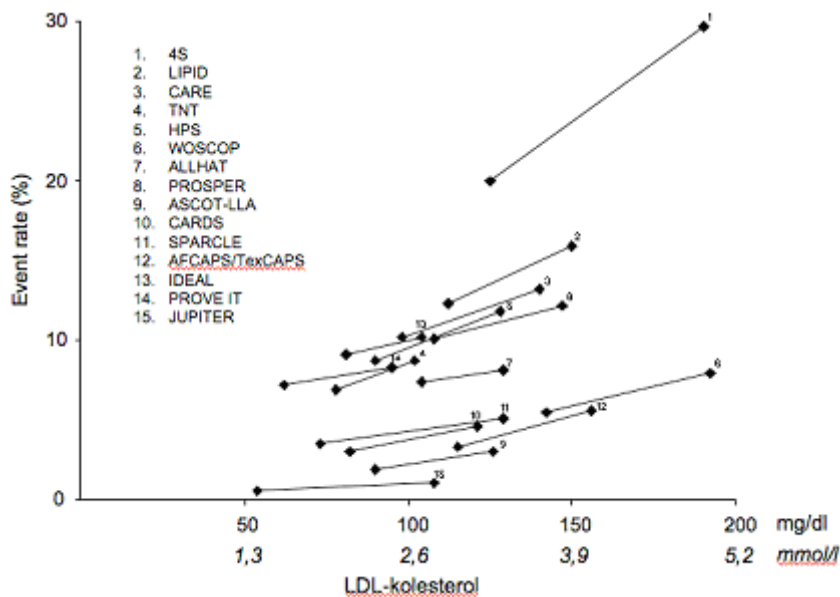
Säkerheten med statinbehandling är utomordentligt god. Metaanalyser av studier på nästan 100 000 patienter visar att frekvensen allvarliga muskelbiverkningar (rabdomyolys) är cirka 0,01 procent och att statinerna inte förefaller påverka risken att utveckla cancer. Allvarliga muskelbiverkningar föregås av symtom som bör utredas. Dosberoende stegringar av leverenzymerna har rapporterats, men ingen leverbiverkan ledande till död har uppkommit i studierna. Symtom (gastrointestinala, muskulära) kan föranleda dosreduktion eller byte till preparat med annan farmakokinetisk profil (till exempel pravastatin eller rosuvastatin). Även äldre tolererar statinbehandling väl, men dosreduktion kan bli aktuell.

Kostnaderna för statinerna varierar kraftigt på grund av patentutgångar och generisk konkurrens för simvastatin och pravastatin. Ett års behandling med simvastatin 20–40 mg/dag kostar mindre än 200 kr, medan behandling med atorvastatin eller rosuvastatin 10 mg/dag kostar drygt 3 000 kr och 80 mg atorvastatin eller 40 mg rosuvastatin kostar drygt 6 000 kr. När det inte finns någon skillnad i effekt mellan ordinär dos atorvastatin och ordinär dos simvastatin är den hälsoekonomiska värderingen utomordentligt enkel. Behandling med atorvastatin eller rosuvastatin i hög dosering medför mycket stora kostnadsökningar med små ytterligare effekter till nytta för patienten. Hälsoekonomiska överväganden talar entydigt för en kostnadseffektiv simvastatinbehandling för flertalet patienter.

Expertgruppen rekommenderar således även för 2009 simvastatin i doseringen (20) – 40 mg/dag för kardiovaskulär prevention hos det stora flertalet högriskpatienter med ordinära till måttligt förhöjda kolesterolhalter. Den högre dosen bör eftersträvas om patienten tolererar denna och är inte en dos som skall ges till alla patienter! Den högre doseringen är bäst dokumenterad och ger även en något större kolesterolsänkning.

För en utförlig beskrivning av underlaget inklusive figurer, tabeller och referenser, samt expertgruppens överväganden kring denna rekommendation, se det fullständiga utlåtandet.

Från det utförliga dokumentet återges här Figur 2a, inspirerad av Hayward et al*:



Figur 2a. Effekter av behandling på risken att drabbas av kardiovaskulär död eller icke-fatal hjärtinfarkt ("event rate" i %; framräknad lika för alla studier) och LDL-kolesterol i de 15 stora långtidsstudierna. Noteras kan t.ex. att risknivån var högst i den tidiga 4S-studien och behandlingseffekten med simvastatin (i medeldos 27 mg/dag) var mycket stor. Den andra extremen är den primärpreventiva JUPITER-studien, där den låga risknivån ledde till en mycket liten absolut riskreduktion trots uttalad LDL-sänkning med rosuvastatin 20 mg/dag.

*Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: Lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006;145:520-30.