

# Statiner för kardiovaskulär prevention hos högriskpatienter med ordinära till måttligt förhöjda lipidnivåer

Detta dokument redogör för underlaget för Kloka Listans rekommendation av statiner, vilka patienter som Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för hjärt-kärlsjukdomar anser bör behandlas med statiner, samt kommentarer om när och hur avsteg från generella rekommendationer är rimliga. Dokumentet avser ej behandlingen av patienter med avancerade (oftast familjära) lipidrubbnings, vilket kommenteras i ett separat dokument.

## Sammanfattning

Statinbehandling minskar kardiovaskulär morbiditet och mortalitet vid primär prevention hos individer med hög risk för hjärt-kärlhändelse och vid sekundär prevention hos individer med mycket hög risk (till exempel hjärtinfarkt och stroke). Dokumentationen baseras på ett antal stora studier och flera metaanalyser som jämför effekten av statinbehandling med placebo eller olika doseringar av statiner. Resultaten som erhållits stämmer så väl överens att effekterna av statinbehandling kan anses betingas av klasseffekter.

Statinbehandling ger dosberoende sänkningar av total kolesterol (TC), LDL-kolesterol (LDL) och triglycerider (TG), medan HDL-kolesterol (HDL) höjs i varierande grad av olika statiner. Dessutom har statinerna tillskrivits så kallade ”pleiotropa” effekter (till exempel antiinflammatoriska, antioxidativa, med flera), vars betydelse för resultaten av behandlingen ej klarlagts.

Flera riktlinjer för lipidsänkande behandling utgår från en relation mellan LDL-sänkning och hjärt-kärlhändelser som erhålls vid sammanvägning av flera studier. Behandlingsmålen i riktlinjerna har i allmänhet relaterats till patientens kardiovaskulära risk och kan vara från LDL  $\leq 2,5$  mmol/l vid måttlig risk till LDL  $\leq 1,8$  mmol/l vid mycket hög risk [1]. Ingen stor studie har emellertid testat hypotesen att ett visst kolesterolmål är det bästa för någon patientkategori. Detta är en brist i dokumentationen, eftersom ett lågt kolesterolmål medför mer högdosbehandling med statin och mer tillägg av andra lipidsänkare [2].

De senaste åren har det skett en nationell och internationell omsvängning i synen på måldoser. Läkemedelsverket lyfter nu fram ”önskvärda nivåer” av TC och LDL i stället för ”målvärden” [3]. I de nya amerikanska riktlinjerna från 2013 betonas att patientrisken ska styra behandlingsintensiteten eftersom evidens för ”målvärden” saknas [4]. Detta innebär att patienter med hög eller mycket hög risk ska behandlas med potenta statiner i maximalt tolerabel dos. Vid lägre risk kan lägre intensitet i statinbehandlingen väljas. Expertrådet har tidigare kritiserat måldosresonemanget [2] och ansluter sig till detta senare synsätt. I Kloka Listan rekommenderas väldokumenterad och mycket kostnadseffektiv behandling med

generiskt simvastatin (20–40 mg/dag) eller atorvastatin (10–80 mg/dag) som baseras på riskskattning.

Hittills har ingen behandling som tillägg till en statin kunnat visa generellt gynnsam effekt. Tillägg av fibrat, nikotinsyra eller trapiber har ej visat minskad risk trots ytterligare sänkning av LDL. I den nyligen publicerade IMPROVE-IT studien gav tillägg av ezetimibe till en medelhög statindos (simvastatin 40 mg) nyttoeffekt i vissa undergrupper.

Säkerheten med statinbehandling är generellt mycket god. Frekvensen av allvarlig muskelbiverkan (rhabdomyolys) är under 0,1 procent i studierna och statiner påverkar inte cancerrisken. En liten ökning av risken att få blodsocker över gränsvärdet för diabetes har diskuterats mycket men har i praktiken liten betydelse eftersom statiner ger ett gott kardiovaskulärt skydd även vid diabetes.

Gastrointestinala och muskulära biverkningar är relativt vanliga, upp till 10 procent, och bör föranleda dosreduktion eller utsättning under en period. Dessa biverkningar är emellertid också vanligt förekommande symtom med placebo och kan ha betydelsefulla subjektiva inslag. Försiktig reintroduktion av statin har gått bra hos många individer med biverkningar av dessa typer. Byte till preparat med annan farmakokinetisk profil (till exempel pravastatin eller rosuvastatin) kan också vara ett alternativ. Även äldre tolererar statinbehandling väl, men dosreduktion kan bli aktuell.

Simvastatin är en mycket väl dokumenterad statin i doseringen 20–40 mg/dag (4S och IDEAL-studierna) och 40 mg/dag (HPS-studien). I HPS visades nyttan av simvastatin 40 mg/dag i flera subgrupper, till exempel hos diabetiker med eller utan hjärt-kärlsjukdom, hos kvinnor och hos äldre individer (upp till 80 år vid studiens start). Atorvastatin är också väl dokumenterat i ett flertal studier i doseringarna 10 mg/dag (ASCOT-LLA, CARDS) samt 80 mg/dag (MIRACL, SPARCL, TNT, IDEAL, PROVE-IT).

Skattning av den enskilda patientens risk är viktig för bedömning av behandlingsbehov vid primär prevention – vi har både över- och underbehandling med statiner. Patienter med etablerad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom har alltid en hög eller mycket hög risk som motiverar statinbehandling för de flesta. Kostnaden för generisk statinbehandling är mycket låg. Ett års behandling med generiskt simvastatin 40 mg eller atorvastatin 40 mg kostar idag omkring 200 kr medan rosuvastatin 20 mg innan patentutgången kostar 20 gånger mer.

Expertrådet rekommenderar simvastatin i doseringen (20)–40 mg/dag för kardiovaskulär prevention hos patienter med ordinära till måttligt förhöjda kolesterolhalter och hög risk. Den högre doseringen bör eftersträvas om patienten tolererar denna. Atorvastatin rekommenderas i låg dos, 10 mg/dag, för prevention vid hög risk och i hög dos, 40–80 mg/dag, till patienter med mycket hög risk, till exempel vid sekundär prevention efter hjärtinfarkt, stroke eller annan signifikant aterosklerotisk sjukdom, om de tolererar dosen. Vid samtidig behandling med interagerande läkemedel (nota bene tikagrelor) bör de högsta doserna undvikas.

## Bakgrund

Kolesterol är en väl etablerad kardiovaskulär riskindikator (det vill säga statistiskt relaterad till risken) för hjärt-kärlsjukdom, men även andra lipidfraktioner kan relateras till prognosen. Förhöjda halter av LDL och TG, samt sänkta halter av HDL har associerats med en ökad risk. Triglyceridernas betydelse minskar om hänsyn även tas till HDL. För riskvärdering används ibland kvoten mellan LDL och HDL. Det har diskuterats om halterna av apolipoproteinerna Apo-A1 och Apo-B, och kvoten mellan dessa, bättre speglar kardiovaskulär risk, men vår kunskap om behandlingseffekter är baserad på mätningar av LDL och HDL i de stora studierna. Lipoprotein a (Lp(a)) är en lipidfraktion som är förknippad med ökad kardiovaskulär risk, men dess terapeutiska betydelse är oklar.

Som riskfaktor (det vill säga etiologiskt bidragande faktor) är kolesterol också dokumenterat i olika djurmodeller och hos människa. Kolesterol har en viktig roll i atherogenesen, men det är inte så enkelt som att det lagras in mer ”fett” i kärlväggen ju högre halterna i blodet är. Oxidering av LDL och inlagring i makrofager, omvandling av makrofagerna till skumceller, samt aktivering av inflammatoriska och immunologiska mekanismer är viktiga komponenter i den aterosklerotiska processen. HDL:s skyddseffekter torde relatera till ”reverse cholesterol transport” varvid olika HDL-fraktioner har olika effektivitet i denna skyddande process. Endotelfunktionen är viktig för kärlväggens integritet och förmåga att motverka aterotrombotiska komplikationer. Även trombocyterna bidrar till aterosklerosutveckling. Risken för en akut händelse är relaterad till det aterosklerotiska plackets stabilitet, snarare än dess storlek. Således är kolesterol en riskfaktor av betydelse, men ateroskleros är en multifaktoriell process med ett antal olika mekanismer som kan bidra till sjukdomsutveckling, akuta händelser och varierande behandlingseffekter.

Statinbehandling leder till dosberoende sänkningar av TC, LDL och TG, medan HDL höjs (HDL-effekter varierar mellan olika statiner och doseringar). Olika statiner har olika ”potens” (inneboende aktivitet) och de kan därför inte jämföras milligram för milligram. Statinerna antas även ha andra, så kallade ”pleiotropa” effekter som kan ha betydelse för aterosklerosutvecklingen och risken att drabbas av allvarliga händelser. Statinbehandling har antiinflammatoriska effekter som sannolikt bidrar till den kardioprotektiva effekten.

## Statinbehandling för primär profylax

Förebyggande av hjärt-kärlsjukdom innebär ett multifaktoriellt synsätt där åtgärderna inriktas mot ”risker” som är påverkbara såsom livsstil (diet, motion, vikt, rökning med mera) och höga kolesterolvärden eller högt blodtryck.

Aktuella svenska riktlinjer rörande primärprofylaktisk behandling med statiner har presenterats av Läkemedelsverket 2014 [3]. Statinbehandling rekommenderas för individer med hög eller mycket hög risk för hjärt-kärlhändelser.

Mycket hög risk avser:

- Patienter med tidigare känd aterosklerotisk sjukdom (gruppen berörs nedan).
- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE  $\geq 10$  procent.
- Kronisk njursjukdom med eGFR  $< 30$  ml/min men inte i dialys.

Hög risk definieras som:

- Markant förhöjning av en riskfaktor, till exempel total kolesterol  $> 8$  mmol/l.
- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE på 5–9 procent.
- Kronisk njursjukdom med eGFR 30–59 ml/min.

Riskskattningar skall utföras med SCORE-algoritmen, alternativt med Nationella diabetesregistrets riskmotor (NDR) för patienter med diabetes typ 1 eller typ 2.

[SCORE modellen](#) har tagits fram av europeiska kardiologföreningen (European Society of Cardiology) och anpassats till svenska förhållanden [3]. SCORE kan tillämpas på personer mellan 40–65 år. Följande variabler vägs in: ålder, kön, blodtryck, rökning och total kolesterol. Utfallet presenteras som 10-årsrisk för kardiovaskulär död.

NDR-modellen har utvecklats från Svenska diabetesregistret och är tillgänglig på [www.ndr.nu/risk](http://www.ndr.nu/risk). Riskdata finns för patienter mellan 30–65 år för diabetes typ 1 och för patienter mellan 30–75 år med diabetes typ 2. Följande variabler vägs in i beräkningen för diabetes typ 1 och 2: ålder, diabetesduration, HbA1c, blodtryck, total kolesterol, rökning, tidigare kardiovaskulär sjukdom och makroalbuminuri. För diabetes typ 2 även: BMI, kön, mikroalbuminuri och förmaksflimmer. Utfallet presenteras som risk att drabbas av fatala och icke fatala hjärt-kärlhändelser (stroke/koronarsjukdom) inom 5 år.

Det är något förvirrande att modellerna använder sig av olika utfallsmått. NDR:s utfall med  $> 20$  procents risk för kombinerad händelse på 5 år kan anses motsvara mycket hög risk enligt SCORE och NDR-risk 8–20 procent motsvarar hög risk enligt SCORE.

Läkemedelsverket rekommenderar behandling med simvastatin 20–40 mg eller atorvastatin 10–20 mg för patienter med LDL  $< 4,9$  mmol/l och hög risk enligt riskberäkning ovan. För patienter med LDL  $> 4,9$  mmol/l eller mycket hög risk rekommenderas individualiserad behandling och mer intensiv lipidsänkning (till exempel atorvastatin 40–80 mg). Läkemedelsverket ger inga generella regler för lipidsänkande behandling vid diabetes eller njurinsufficiens. De svenska riktlinjerna för primärprofylaktisk behandling är enkla men kräver riskberäkning med metoder som inte alltid är lätt tillgängliga vid patientbesöket.

## Aktuella amerikanska och europeiska riktlinjer för primärprofylax med statiner

AHA/ACC 2013 [4] rekommenderar primärprofylax till:

1. Alla med LDL  $\geq 4,9$  mmol/l.
2. Diabetiker 40–75 år med LDL 1,8–4,8 mmol/l.
3. Patienter med LDL 1,8–4,8 mmol/l och beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär händelse  $>7,5$  procent (riskberäkning med ”Pooled Cohort Equations”).

ESC Guidelines från 2011 [1] klassar följande grupper som ”mycket hög risk”:

1. Diabetes typ 2 eller typ 1 med organskada (till exempel mikroalbuminuri).
2. GFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
3. 10-års risk enligt SCORE  $\geq 10$  procent.

Och följande som ”hög risk”:

1. Markant ökning av en riskfaktor, till exempel kolesterol eller blodtryck.
2. 10-års risk för fatal händelse enligt SCORE 5–10 procent.

Statinbehandling rekommenderas vid LDL  $>2,5$  mmol/l vid hög risk och vid LDL  $>1,8$  mmol/l och mycket hög risk. Beträffande diabetes rekommenderas statinbehandling alltid vid typ 1 och organskada och vid typ 2 vid njursjukdom eller ålder över 40 år + minst en riskfaktor eller tecken på organskada + LDL  $>1,8$  mmol/l.

## Expertrådets rekommendationer för primärprofylax med statiner

Individuell risk skattas med SCORE eller NDR. Lipidscreening kan ske med ”totalkolesterol” men vid planerad behandling bör två lipidstatus med totalkolesterol, LDL; HDL och TG, analyseras med minst två veckors mellanrum. Primärprofylax baserad på SCORE är sällan indicerad hos kvinnor under 60 år eller män under 50 år.

1. Vid mycket höga LDL (över 4,9 mmol/l och oberoende av numeriskt värde på risken) bör patienten utredas med avseende på familjär lipidrubning. Det är hos dessa angeläget att starta behandling tidigt i livet. En 50-procentig minskning av LDL eftersträvas.
2. Vid mycket hög risk enligt SCORE eller NDR rekommenderas simvastatin 40 mg eller atorvastatin 40–80 mg om den höga dosen av detta medel tolereras (80 mg simvastatin ska inte användas). En 50-procentig minskning av LDL är önskvärd.
3. Vid hög risk enligt SCORE eller NDR rekommenderas simvastatin 20–40 mg eller atorvastatin 10–20 mg i första hand. Patienter med initialt låga LDL ( $<2,5$  mmol/l) har mindre nytta av behandlingen. Vid höga LDL rekommenderas doser i det högre intervallet.

4. Vid diabetes typ 2 och ålder under 50 år blir den skattade risken i regel lägre. Här krävs individualiserad behandling med hänsyn till LDL och eventuella riskfaktorer.
5. Vid njurinsufficiens med eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rekommenderas simvastatin 10–20 mg eller atorvastatin 10 mg oberoende av beräknad risk. Vid eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rekommenderas simvastatin 20–40 mg eller atorvastatin 10–20 mg med hänsyn tagen till tolerabilitet, LDL och andra riskfaktorer. Statinbehandling ges inte vid dialys.

## Statinbehandling för sekundär profylax

Vid sekundär prevention efter en kardiovaskulär händelse är risken så hög att riskskattning inte behövs utan dessa patienter bör erbjudas behandling med en statin om det inte finns särskilda skäl att avstå [1,5].

## Dokumentation för de olika statinerna

Statiner är mycket väldokumenterade för prevention av hjärt-kärlsjukdom. Skyddseffekt mot hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död har visats i stora långtidsstudier (Tabell 1). Femton av de viktigaste studierna är 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TextCAPS, HPS, ALLHAT, PROSPER, ASCOT, CARDS, PROVE-IT, IDEAL, TNT, SPARCL och JUPITER [6-21]. I alla studier utom ALLHAT (se nedan) observerades signifikanta, gynnsamma effekter av statinbehandling på morbiditet/mortalitet (från primär prevention till behandling av patienter med instabil kranskärlssjukdom, hjärtinfarkt eller stroke). Alla har studerat individer med "låga ordinära" till måttligt höga halter av TC (3,5–8 mmol/l).

Tabell 1 sammanfattar de studier som jämför olika statiner med placebo (eller "usual care") eller som jämför olika statiner eller olika dosering av samma statin.

### Simvastatin (Tabell 1)

4S-studien jämförde simvastatin 20–40 mg/dag (medeldos 27 mg/dag) med placebo på patienter med etablerad kranskärlssjukdom [1]. Heart Protection Study (HPS) jämförde simvastatin 40 mg/dag med placebo på patienter med hög kardiovaskulär risk [11,12]. Studien inkluderade över 20 000 patienter och visade effekt i flera subgrupper (kvinnor, diabetiker, äldre). IDEAL-studien jämförde simvastatin 20–40 mg/dag (medel 24 mg/dag) med atorva-statin 80 mg/dag i en öppen studie på patienter med kranskärlssjukdom [18]. I dessa tre stora studier har cirka 4 000 patienter behandlats med simvastatin 20 mg/dag och cirka 12 000 patienter med 40 mg/dag. Patienterna har haft en hög kardiovaskulär risk.

Risken för allvarliga hjärt-kärlhändelser reducerades med cirka 35 procent i 4S. I HPS tilläts öppen statinbehandling, vilket kan förklara en lägre relativ riskreduktion (25 %) trots en högre dosering av simvastatin (vid studiens slut hade 32 % i placebogruppen statin medan 85 % stod kvar på simvastatin 40 mg i den aktiva studiearmen). I den gamla 4S studien var övrig preventiv behandling mindre omfattande. Sammantaget förefaller simvastatin 20–40 mg/dag minska risken för allvarliga hjärt-kärlhändelser med 30–40 procent (relativ riskreduktion). I den oblindade IDEAL-studien sågs ingen signifikant skillnad mellan effekterna

av simvastatin i relativt låg dosering och 80 mg atorvastatin avseende primär effektvariabel, men en något större behandlingseffekt med atorvastatin i vissa sekundära analyser (Tabell 1). Dokumentationen för simvastatin är mycket god, i synnerhet i dosen 40 mg/dag.

### **Atorvastatin** (Tabell 1)

Atorvastatin har en god dokumentation, från primär prevention med 10 mg/dag vid diabetes utan hjärt-kärlsjukdom (CARDS) [16] eller hypertoni med hög risk (ASCOT-LLA) [15] till sekundär prevention med 80 mg/dag. Vid instabil kranskärlssjukdom har doseringen 80 mg/dag jämförts med placebo (MIRACL) [22], med atorvastatin 10 mg/dag (TNT) [19] och med pravastatin 40 mg/dag (PROVE-IT) [17]. Vidare jämförs med simvastatin i medeldos 24 mg/dag vid etablerad kranskärlssjukdom (IDEAL) [18]. Till detta kommer SPARCL-studien som jämförde 80 mg atorvastatin med placebo efter stroke eller TIA [20]. Dosen 80 mg/dag är den bäst dokumenterade.

Atorvastatin 10 mg hade likvärdiga effekter i CARDS som simvastatin 40 mg på diabetiker utan hjärt-kärlsjukdom i HPS [23]. Simvastatin är även dokumenterat på diabetiker med hjärt-kärlsjukdom i HPS [12,23]. Studierna med 80 mg atorvastatin kan inte tolkas som att detta är generellt bättre än jämförelsebehandlingarna avseende ”hårda” endpoints. I MIRACL drevs resultatet av sjukhusinläggningar på grund av angina. I PROVE-IT stod revaskularisering och sjukhusinläggning (det vill säga subjektivt påverkbara händelser) för merparten av skillnaden mellan atorvastatin 80 mg och pravastatin 40 mg. I TNT gav en höjning av atorvastatindosen från 10 till 80 mg färre ”hårda” endpoints, men patienterna var selekterade avseende tolerabilitet och effekt av behandling med 10 mg atorvastatin. I SPARCL var 80 mg atorvastatin endast signifikant bättre än placebo efter en något oklar statistisk korrigering; man förhindrade 56 ischemiska stroke till priset av 22 fler hemorragiska stroke efter 5 års behandling. I IDEAL påvisades en icke signifikant ( $p=0,07$ ) absolut minskning av primär effektvariabel (major coronary events) med 1,1 procent efter 4,8 års behandling med atorvastatin 80 mg/dag jämfört med simvastatin 24 mg/dag. Dubbelt så många patienter avbröt behandlingen på grund av biverkningar med atorvastatin jämfört med simvastatin (9,6 vs 4,2 %). Högdosbehandling ökar således risken för biverkningar samtidigt som effekten på ”hårda” utfall är begränsad.

### **Övriga statiner** (Tabell 1)

**Pravastatin** har en god dokumentation, som sträcker sig från primär prevention (WOSCOPS-studien) [7] till sekundär prevention hos hjärtinfarktpatienter (CARE- och LIPID-studierna) [8,9]. Doseringen var låg, 40 mg/dag, i samtliga studier.

**Rosuvastatin** (Crestor) har begränsad dokumentation avseende effekt på morbiditet och mortalitet. Två placebo-kontrollerade studier har inte visat någon nytta med rosuvastatin 10 mg/dag på patienter med hjärtsvikt [24,25]. Sannolikt reducerar statinbehandling inte risken för hjärt-kärlhändelser i dessa patientpopulationer eftersom andra faktorer än ateroskleros i kranskärlen ”grumlar” bilden. Studierna är ej representativa för alla hjärtsviktpatienter eftersom enbart patienter som inte ansågs vara i behov av statinbehandling kunde inkluderas. Den primärpreventiva JUPITER-studien med lågriskpatienter [21]

visade att rosuvastatin, i likhet med övriga statiner, minskar kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

JUPITER är en primärpreventiv studie som jämförde rosuvastatin 20 mg/dag med placebo hos 17 802 individer som screenats från 90 000 individer som inte hade någon klar indikation för statinbehandling och därför kunde ges placebo. Inklusion krävde CRP  $\geq 2$  mg/l (ökad inflammatorisk aktivitet), LDL  $< 3,4$  mmol/l och ingen tidigare hjärt-kärlsjukdom. Studien planerades på basen av en *post-hoc* analys av AFCAPS-TextCAPS-studien [10], som fann att förhöjt CRP var associerat med prognos och behandlingseffekter med lovastatin [26]. Hur många som hade diabetes angavs inte, men 41 procent hade ”metabolt syndrom”. Medel-BMI var 28,3 och 57 procent hade hypertoni, 16 procent rökte och 17 procent behandlades med ASA. Den primära utfallsvariabeln (icke-fatal hjärtinfarkt, stroke, revaskularisering, hospitalisering för instabil angina eller kardiovaskulär död) minskade från 1,36 till 0,77 procent per år med rosuvastatin 20 mg jämfört med placebo. Medelbehandlingstiden var 1,9 år. Hälften av händelserna var revaskularisering. Kurvorna som illustrerar tidsförloppen separerar tydligast efter 3 år; en behandlingstid som färre än var sjätte patient uppnådde. Risken att drabbas av hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död – en relevant kombination av ”hårda” endpoints – minskade från 0,85 till 0,45 procent per år. Number Needed to Treat (NNT) blir höga – 169 får behandlas under ett år för att undvika en ”primär” händelse och 250 får behandlas för att undvika en hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död. Innan patentutgång blir läkemedelskostnaden för att undvika en händelse därför mycket hög (se nedan).

**Fluvastatin** har en begränsad dokumentation avseende effekter på morbiditet (Tabell 1).

**Lovastatin** har visats ha en primärpreventiv effekt (Tabell 1); medlet säljs inte i Sverige.

### Jämförelse av kolesterolsänkade effekter

Tabell 2 visar de LDL-sänkande effekterna av våra vanligaste statiner i olika doser baserat på STELLAR-studien [27], som jämförde effekterna av sex veckors behandling med de olika läkemedlen i olika doseringar på 2 431 patienter (cirka 160 patienter per grupp).

Tabell 2. *Relativa sänkningar av LDL-kolesterol (%) med olika statiner i olika doseringar (mg/dag) i STELLAR-studien.*

Statindos	Rosuva	Atorva	Simva	Prava
10mg	-46	-37	-28	-20
20mg	-52	-43	-35	-24
40mg	-55	-48	-39	-30
80mg		-51	(-46)*	

\*Skall ej användas på grund av muskelbiverkningar

Som framgår av tabellen behövs ”fulldos” atorvastatin eller rosuvastatin för att få tydligt större effekter på LDL-kolesterol än med simvastatin 40 mg/dag, som är



ungefärligen ekvipotent med atorvastatin 10–20 mg/dag. Om 40 procent relativ minskning av LDL (motsvarande simvastatin 40 mg/dag) jämförs med högdosbehandling ger atorvastatin eller rosuvastatin endast 0,25–0,6 mmol/l ytterligare sänkning av LDL.

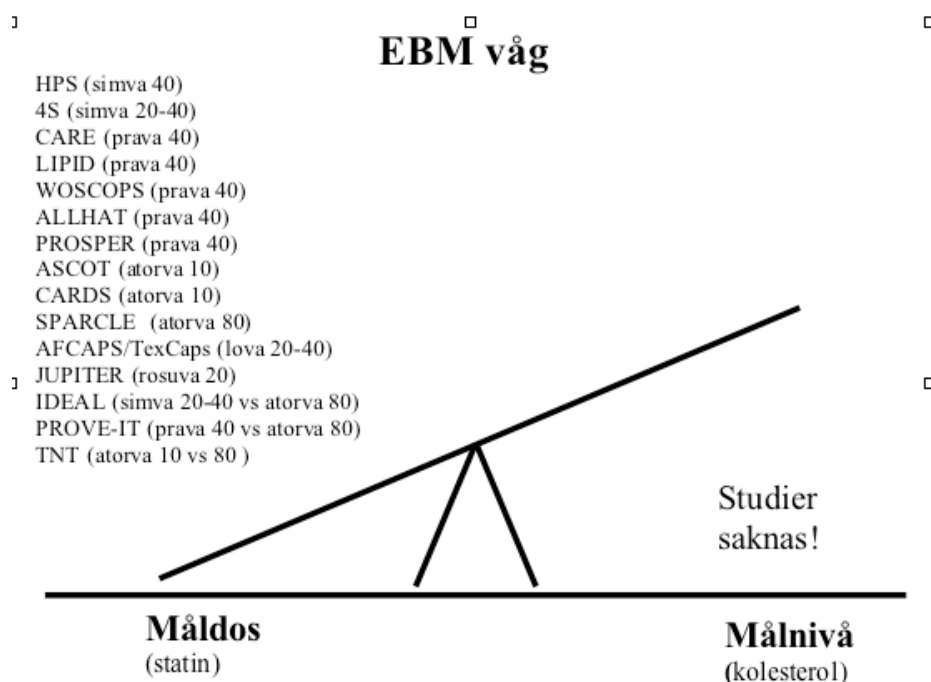
## Varför rekommenderar expertrådet simvastatin med ”måldosen” 40 mg/dag eller atorvastatin i dosen 40–80 mg?

Det pågår på många håll fortfarande en debatt om huruvida kardiovaskulär prevention med statiner skall styras av kolesterolhalterna i blodet eller av studiedokumentation. Expertrådet har sedan länge rekommenderat att patienter med hög kardiovaskulär risk bör behandlas med simvastatin med ”måldosen” 40 mg/dag (vid minskad tolerabilitet 20 mg/dag). Motsvarande atorvastatin-dosering är 10–20 mg/dag. Patentutgången för atorvastatin har inneburit att denna något potentare statin (avseende LDL-sänkning) blivit tillgänglig till lågt pris. För patienter med mycket hög risk såsom de med instabil koronarsjukdom kan det finnas skäl att använda atorvastatin i dosen 40–80 mg/dag. Notera dock att patienter med samtidig tikagrelorbehandling ej bör ges den högsta dosen på grund av farmakokinetisk interaktion. Hög dos av en potent statin innebär emellertid fler biverkningar och har förknippats med fler behandlingsavbrott i studierna. Hittills har det ej i studier kunnat visas att tilläggsbehandling till statin haft generell nyttoeffekt (se nedan).

## Vad är underlaget för att ”styra” lipidsänkande behandling?

I majoriteten av de stora studierna har fixa doser av olika statiner använts. Doseringarna har varit: pravastatin 40 mg i alla sex studier med detta medel, atorvastatin 80 mg i fyra studier och 10 mg i tre studier och rosuvastatin 20 mg i JUPITER. Simvastatin gavs enbart i doseringen 40 mg i HPS, som inkluderade över 10 000 individer med aktiv behandling.

I 4S- och IDEAL-studierna användes 20–40 mg simvastatin. Här fanns delvis en ”målnivå”, eftersom dosen kunde ökas till 40 mg om TC <5,0 mmol/l inte nåddes med 20 mg (men ej ytterligare, oavsett kolesterolvärdet med 40 mg). Studier som dokumenterar nytta och risker med att behandla till ett målkolesterol (till exempel LDL <2,5 eller 2,0 mmol/l) genom att höja statindosen och/eller lägga till annan behandling när målet inte nås saknas (Figur 1).

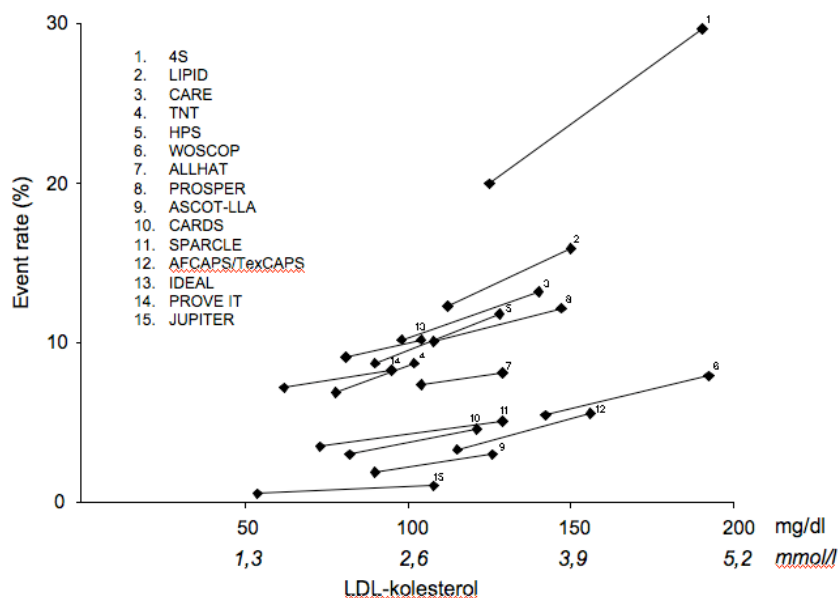


**Figur 1.**

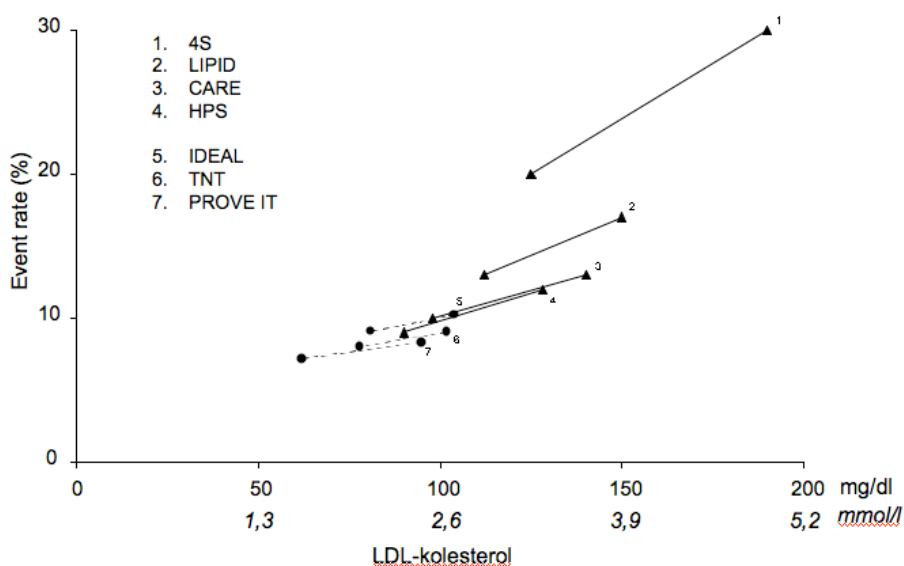
I argumentationen för ”målnivåer” vid behandling med lipidsänkande läkemedel lyfts det ofta fram att det går att dra en regressionslinje för händelseutfall i förhållande till lipidnivåer genom att lägga samman resultat från olika studier. En sådan linje drogs i den stora meta-analysen av Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTT), varvid det upptäcktes att 1 mmol/l sänkning av LDL-kolesterol var förknippad med 22 procent relativ riskreduktion avseende kombinerade hjärt-kärlhändelser och 12 procent mindre risk att dö oavsett orsak [28]. I en senare meta-analys från CTT blev slutsatsen att i stället för att behandla till ”målnivåer” för LDL skulle kolesterolet sänkas så mycket som möjligt [29]. SBU har kommenterat denna meta-analys [30]. CTT har funnit likartade relativa riskreduktioner i olika subgrupper av individer och har även publicerat en utförlig analys av patienter med och utan diabetes [31] och nyligen även av män och kvinnor [32]. Metaanalyserna visar att behandling av olika patientgrupper med statiner minskar den kardiovaskulära risken. Hypotesen att vissa målnivåer av kolesterol bör eftersträvas för bästa effekt i olika patientkategorier har däremot aldrig testats i studier.

I Figur 2a, som inspirerats av en kritisk analys av Hayward et al [33], illustreras sambanden mellan risk för kardiovaskulära händelser och medelhalterna för LDL i de jämförda grupperna i slutet av de 15 stora studierna; figuren har även publicerats i Läkartidningen [34]. Om nivåerna för LDL förbinds i förhållande till risk för de två behandlingsgrupperna i varje studie tydliggörs nyttan av att sänka LDL-kolesterol med statinbehandling i förhållande till risknivån (som avgörs av patientpopulationen) och kolesterolnivån utan den studerade behandlingen (kontrollgruppens resultat med placebo eller mindre intensiv statinbehandling). Nyttan av en ytterligare LDL-sänkning blir mindre och mindre ju lägre patientgruppens risk är. Den lägsta risknivån och den minsta absoluta riskreduktionen ser vi i JUPITER-studien, medan studier vid hög risk har större absolut riskreduktion i interventionsgrupperna. LDL-värdet i kontrollgruppen har också betydelse för resultaten (Figur 2a). Om vi fokuserar på studier som avser

patienter med ischemisk hjärtsjukdom och HPS-studien (Figur 2b) syns det tydligt att behandling med statin jämfört med placebo ger en tydlig behandlingsvinst (absolut risk-reduktion). Högintensiv jämfört med lågintensiv statinbehandling (TNT, PROVE-IT och IDEAL) ger däremot en mindre behandlingsvinst (Figur 2b).



**Figur 2a.** Effekt av behandling på risken att drabbas av kardiovaskulär död eller icke-fatal hjärtinfarkt (framräknad lika för alla studier) och LDL i 15 stora långtidsstudier. Risknivån var högst i 4S studien och behandlingseffekten med simvastatin (medeldos 27 mg/dag) var mycket stor. Den andra extremen är den primärpreventiva JUPITER-studien, där låg risknivå ledde till en liten absolut riskreduktion trots uttalad LDL-sänkning med rosuvastatin 20 mg/dag.



**Figur 2b.** Fokuserar på 4S, LIPID, CARE och HPS (placebo-kontrollerade högriskstudier; heldragna linjer) samt IDEAL, TNT och PROVE-IT (med lågintensiv statinkontroll; streckade linjer). Statinbehandling i ordinär dosering ger en god riskreduktion i de placebo-kontrollerade studierna, medan den

*ytterligare nytta av högdosbehandling är liten.*

Den kardiovaskulära risken har större betydelse än kolesterolnivån för behandlingsvinsten. Ju lägre risk desto mindre nytta för patienten. Ju lägre LDL desto mindre nytta av att sänka kolesterolet ytterligare och högentensiv statinbehandling medför fler biverkningar med risk för bristande långtidsföljsamhet (persistens).

Dokumentationen kan inte skilja betydelsen av kolesterolsänkningen och ”pleiotropa” effekter [35]. En studie har visat att CRP predicerade behandlingsutfallet i lika hög grad som LDL trots att de två variablerna inte var korrelerade [26]. I JUPITER sänktes LDL med 50 procent och CRP med 37 procent av rosuvastatin 20 mg/dag [21]. Om/hur den antiinflammatoriska effekten bidrog till studiens utfall går inte att avgöra. Vad betyder statinernas (varierande) effekter på andra lipidfraktioner än LDL-kolesterol? Vi vet heller inte att ett visst målvärde för LDL under behandling med en statin är det optimala [2,33,36,37].

## ”Ju lägre desto bättre” gäller inte alltid

Det är vedertaget att lägre LDL-kolesterol är förenat med minskad kardiovaskulär risk. Det finns emellertid skäl att ifrågasätta denna ”sanning”. Flera stora randomiserade studier har visat varierande grad av LDL-sänkning med andra lipidsänkande medel eller tilläggsbehandling till statiner utan att signifikant minskning av hjärt-kärl-händelser kunde ses. I HERS-studien gavs östrogen som aktiv behandling och resultatet blev att LDL sänktes 11 procent, utan någon minskning av risken [38]. FIELD-studien testade fenofibrat mot placebo med 12 procent minskad LDL-nivå, utan riskreduktion [39]. I ILLUMINATE gavs torcetrapib plus atorvastatin vs atorvastatin enbart. LDL minskade 27 procent och HDL höjdes med 72 procent men den kardio-vaskulära risken ökade signifikant [40]. I HPS-2 THRIVE testades niacin-laropriprant mot placebo; LDL minskade 24 procent, men hjärtkärlrisken påverkades inte signifikant [41].

## IMPROVE-IT – studie med ezetimibe

IMPROVE-IT publicerades 2015 och jämförde simvastatin 40 mg + placebo med simvastatin 40 mg + ezetimibe 10 mg dubbel-blint hos 18 133 patienter över 50 år [42]. Den inkluderade patienter med akut koronart syndrom inom 10 dagar + LDL kolesterol 1,4–3,2 mmol/l (för patienter med tidigare lipidbehandling gällde gränserna 1,3–2,6 mmol/l). Efter 6 år (median uppföljningstid) hade 42 procent av patienterna i bägge behandlingsarmarna avbrutit studien utan att ha nått endpoint eller avlidit.

LDL-värdet i snitt vid studiestart var 2,4 mmol/l. Efter ett års behandling med simvastatin enbart var medelvärdet 1,8 och med kombinationsbehandling 1,4 mmol/l. Skillnaden mellan grupperna kvarstod under hela studien. I hela studien sågs efter sju års behandling en svagt signifikant effekt på primär endpoint (kardiovaskulär mortalitet + icke-fatal hjärtinfarkt + sjukhuskrävande instabil angina + koronar revaskularisering + icke-fatal stroke) som minskade från 34,7 till 32,7 procent (2 % absolut, 6 % relativ riskminskning;  $p=0,02$ ).

Intressant nog (som inte framgår i själva artikeln utan i tabeller i Supplementary

Appendix) finns det signifikanta heterogeniteter i studiepopulationen; nämligen avseende diabetes eller ej och ålder över respektive under 75 år. För den stora gruppen under 75 år (15 346 patienter) gav tillägg av ezetimibe ingen signifikant effekt på primär endpoint, 31,7 vs 32,5 procent. För ålder  $\geq 75$  år (2 798 patienter) var effekten signifikant gynnsam, 39 vs 47,6 procent. I gruppen med diabetes (4 933 patienter) var effekten av ezetimibetillägg på primär endpoint gynnsam, 40,0 vs 45,5 procent (5,5 % absolut, 14 % relativ riskminskning;  $p=0,02$ ). Hos icke-diabetiker var motsvarande procenttal 30,2 respektive 30,8 (n.s.).

Således förefaller diabetiker och äldre ha gynnsam effekt av tillägg av ezetimibe, medan flertalet hjärtinfarktpatienter inte har någon nytta av tillägget trots signifikant minskning av LDL. Av intresse är att FDA nyligen avslagit ansökan om en sekundärprofylaktisk indikation för ezetimibe i USA medan indikationen kolesterolsänkning är kvar.

## Få biverkningar – men de ökar med högre statindosering

Säkerheten med statinbehandling kan anses vara mycket god, även om sällsynta allvarliga biverkningar (framför allt rhabdomyolys) förekommer. Risken för biverkningar kan dock ha underskattats i flera av de genomförda studierna, eftersom man haft hög andel tidigare statinbehandlade patienter (till exempel 75 % i IDEAL), selekterat patienter som svarat väl på och tolererat statinbehandling med ordinär dos (TNT), eller haft en run-in period med öppen statinbehandling (HPS). I HPS-studien föll emellertid endast två patienter (0,01 %) bort på grund av myopati och ingen på grund av leverbiverkningar under run-in perioden [6].

Med ökande statindosering ökar risken för biverkningar. I PROVE-IT och TNT gav behandling med atorvastatin 80 mg/dag fler biverkningar (framför allt stegringar i lever-enzymen) än behandling med pravastatin respektive lågdos atorvastatin. I IDEAL avbröt mer än dubbelt så många behandlingen med atorvastatin 80 mg jämfört med simvastatin i medeldos 24 mg (9,6 % vs 4,2 %,  $p<0,001$ ). I flera metaanalyser/översiktsartiklar [43-45] konstateras att säkerheten med statinbehandling är mycket god. Det är av intresse att ingen fatal leverbiverkan förekommit med någon statin i någon klinisk prövning och sedan flera år har vi upphört med att rutinmässigt (utom vid nyinsättandet) kontrollera leverenzymen under statinbehandling [43-46]. I CTT hittades inga belägg för ökad cancerrisk [29,32]. En diabetogen effekt av statinbehandling har diskuterats mycket men den absoluta riskökningen att få en ny diagnos av diabetes mellitus är bara cirka 0,5 procent under loppet av de kontrollerade studierna [29,30] och endast 1 av 5 nydiagnosticerade fall kan kopplas till statinbehandling [45]. Statiner har god effekt vid diabetes (se nedan) och denna biverkan är inte skäl att avstå från behandling med statin [3]. Andra potentiella biverkningar som diskuterats (trötthet, impotens, kognitiva störningar) har bristfälligt stöd från kontrollerade studier [44]. Beträffande kognition finns goda belägg för att insjuknande i demens minskas av statinbehandling [44].

CTT fann att risken att drabbas av rhabdomyolys ökade med 0,01 procent, men frekvensen var så låg att fyndet inte var signifikant [28]. I HPS-studien rapporterade 33 procent av patienterna i vardera gruppen muskelsymtom vid minst ett tillfälle; 0,5 procent avbröt på grund av muskelsymtom i båda behandlingsgrupperna [11]. Lättare muskelbiverkningar kan hanteras med dosreduktion och/eller byte till en statin med annan farmakokinetisk profil, såsom pravastatin eller rosuvastatin. Av intresse är att en stor andel av de patienter som avbrutit statinbehandling på grund av muskelbiverkningar tolererar och fortsätter behandlingen under lång tid efter återinsättning [47]. Kausalsambandet mellan denna biverkan och behandlingen är således inte lätt att avgöra i det enskilda fallet.

Sammanfattningsvis kan konstateras att frekvensen allvarliga biverkningar är mycket låg med statinbehandling i ordinär dosering, men att biverkningsrisken ökar med dosen.

## Hur hanteras interaktioner med statiner?

Simvastatin och atorvastatin metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4 medan fluvastatin metaboliseras av flera cytokrom P450-enzym varav CYP2C9 har störst betydelse [48]. Pravastatin metaboliseras av hydroxylaser och inte i betydande grad av cytokrom P450 [48]. Rosuvastatin metaboliseras endast i liten utsträckning (cirka 10 %) och då huvudsakligen via CYP2C9 [49]. Simvastatin och atorvastatin är således de statiner som är mest lika varandra avseende risker för läkemedelsinteraktioner.

Potentia CYP3A4-hämmare, till exempel itraconazol, erytromycin och klaritromycin, är kontraindicerade tillsammans med simvastatin eller atorvastatin. Mindre potentia CYP3A4-hämmare, såsom verapamil och diltiazem, kan kombineras med simvastatin i doser upp till 20 mg per dygn. Grapefruktjuice (och hälsokostpreparat med grapefruktkärnor) hämmar CYP3A4 och bör undvikas. Se i övrigt FASS.

Vid kortvarigt bruk av en potent CYP3A4-hämmare kan simvastatin eller atorvastatin temporärt utsättas. Vid längre tids bruk rekommenderas byte till en statin med annan metabolisering.

Några läkemedel, exempelvis ciklosporin, förefaller kunna interagera med samtliga statiner [48]. Ciklosporin minskar clearance med påtaglig ökning av plasmakoncentrationen av pravastatin (12-faldig), simvastatin (3-faldig), rosuvastatin (7-faldig) samt atorvastatin (6-faldig), vilket medför ökad risk för muskeltotoxicitet. Om kombinationerna inte kan undvikas bör adekvat dosreduktion göras.

Statinbehandling påverkar inte den trombocythämmande effekten av klopidogrel [50]. Behandling med tikagrelor höjer plasmanivåerna av simvastatin och atorvastatin, vilket kan ge ökad risk för dosberoende biverkningar [51]. Hos patienter som tikagrelorbehandlas efter akut koronarsyndrom/PCI bör atorvastatinsdosen inte överstiga 40 mg/dag.

## Ekonomiska aspekter på behandling med statiner

### Kostnader

Priset för simvastatin och atorvastatin är idag mycket lågt med en behandlingsskostnad på omkring 200 kr/patient och år. Med dessa priser är statinbehandling kostnadsbesparande för patienter med aterosklerotisk kärlsjukdom eller hög risk för detta. Rosuvastatinbehandling under ett år kostar innan patentutgången cirka 2 800 kr med 10 mg/dag och cirka 5 000 kr med 40 mg/dag.

### Expertrådets värdering av behandlingsmålen

Målvärdena för LDL-kolesterol som anges i olika riktlinjer har successivt krupit nedåt, framför allt för patienter med hög risk. Argumentationen bygger på regressions samband enligt ovan och skillnader mellan mer och mindre intensiv statinbehandling avseende effekter på primära eller sekundära utfallsmått. Dock finns ingen enighet om synen att kolesterolhalten skall styra behandlingen (se ovan).

Om en önskvärd LDL-nivå  $\leq 1,8$  mmol/l för patienter med hög risk ska förordas bör man enligt vår och andras mening visa nyttan och säkerheten med en strategi för att nå denna nivå. Lägre målnivåer för kolesterol leder till en mer intensiv behandling med högre statindoser och mer kombinationsbehandling. Nyttan med en behandlingsstrategi inriktad på kolesterolnivåer bör vara väl dokumenterad och strategin måste kunna appliceras i vanlig sjukvård (När ska statin-dosen höjas? När ska vilket/vilka tillägg göras?). Det går inte att utgå ifrån att LDL i alla lägen avspeglar nyttan med behandlingen (se ovan).

Expertrådet rekommenderar en statinbehandling som i stora, välgjorda studier visat god nytta och hög säkerhet, det vill säga simvastatin i doseringen 20–40 mg/dag eller atorvastatin i dosen 10–20 mg/dag om inte risken är sådan att dosen bör gå upp till 40–80 mg/dag.

### Statinbehandling för olika patientgrupper

Den sammantagna dokumentationen visar att statinbehandling är väl dokumenterad för äldre patienter (upp till 80–85 års ålder). Ålder är i sig en riskfaktor och en metaanalys av effekter av statinbehandling av äldre konstaterar att nyttan av statinbehandling hos äldre är större än vad som tidigare antagits [52]. Hos äldre-äldre bör givetvis de potentiella vinsterna med behandlingen uppskattas särskilt noga och bedömningen individualiseras, men det finns goda argument för att behandla även dessa patienter [53]. Dostitreringen bör vara försiktigare hos dessa patienter, även om det hävdats att tolerabiliteten är lika god hos äldre [43]. Rekommendationerna gäller lika för män och kvinnor [3,32].

Nedan följer några korta kommentarer om olika indikationer för statinbehandling:

## Etablerad aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom

Vid manifesterad ischemisk hjärtsjukdom, stroke/TIA eller perifer artärsjukdom är behandling med simvastatin eller atorvastatin väl dokumenterad (Tabell 1). Vid risk för betydelsefulla CYP3A4-medierade interaktioner överväg i stället pravastatin eller rosuvastatin.

## Hjärtsvikt

Patienter med hjärtsvikt oavsett genes (NYHA klass II-IV) hade ingen nytta av statinbehandling i två studier, CORONA och GISSI-HF (Tabell 1). Således saknas idag underlag för statinbehandling till hjärtsviktspatienter om ej aterosklerotisk indikation föreligger.

## Diabetes mellitus

Diabetiker med manifesterad ateroskleros sjukdom eller njurinsufficiens behandlas som alla andra patienter med dessa manifestationer. Diabetes, särskilt typ 2, är associerat med en förhöjd kardiovaskulär risk [5]. Alla patienter med diabetes har emellertid inte hög kardiovaskulär risk, varför en riskskattning och beaktande av övriga riskfaktorer är viktigt. De Europeiska riktlinjerna rekommenderar att patienter med diabetes och kranskärlsjukdom behandlas till LDL <1,8 mmol/l [5]. Statinbehandling minskar den relativa risken att drabbas av kardiovaskulära komplikationer med cirka 20 procent hos patienter med diabetes, oavsett om de har manifesterad hjärt-kärlsjukdom eller ej [31]. Patienter med typ-2 diabetes utan manifesterad hjärt-kärlsjukdom har likartad nytta av behandling med simvastatin 40 mg och atorvastatin 10 mg (HPS och CARDS-studierna; se ovan och Tabell 1). Simvastatin har dokumenterats för patienter med typ-2 diabetes och hjärt-kärlsjukdom (HPS-studien). Det finns därför underlag för att rekommendera tillägg av statinbehandling hos dessa, även vid "ordinära" lipidnivåer. Subgruppsanalysen av IMPROVE-IT talar för att ezetimibe bör övervägas rutinmässigt till diabetiker som får sekundärprevention med simvastatin. För patienter med typ I diabetes bör en individuell riskskattning vägleda beslut om behandling. Underlaget för att använda simvastatin och eftersträva dosen 40 mg/dag är mycket gott.

## Njursjukdom

Njursjukdom är associerad med en förhöjd kardiovaskulär risk [54]. Statinbehandling minskar den relativa risken att drabbas av hjärt-kärlkomplikationer med cirka 20 procent hos patienter med olika svårighetsgrad av njursjukdom och minskar den renala proteinutsöndringen [55]. Säkerheten med statinbehandling är mycket god och frekvensen av behandlingsavbrott är densamma som för placebo [3,55]. Däremot har dialyspatienter inte visats ha nytta av behandlingen [3,56,57]. I HPS-studien visade patienter med njursjukdom den största absoluta behandlingsvinsten med simvastatin 40 mg/dag [11]. SHARP-studien [58] visade minskad förekomsten av större aterosklerotiska händelser med kombinationsbehandling med 20 mg simvastatin + 10 mg ezetimibe jämfört med



simvastatin enbart men det går inte från studien att bedöma vad tillägget av ezetimibe har betytt för resultaten. Statinbehandling rekommenderas således för patienter med kronisk njursvikt (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vilka ej är i dialys. Dosreduktion vid behandling av patienter med sänkt njurfunktion bör beaktas (se FASS).

## Hypertoni

Effekter av statinbehandling vid hypertoni har utvärderats i ”lipidarmarna” av ASCOT- och ALLHAT-studierna. I ASCOT inkluderades drygt 10 000 patienter i åldrarna 40–79 år med hypertoni och TC 6,5 mmol/l eller lägre, samt minst tre andra kardiovaskulära riskfaktorer [15]. Primär endpoint var icke fatal + fatal hjärtinfarkt, som reducerades med 1,1 procent över 3,3 år (3,0 % med placebo vs 1,9 % med atorvastatin 10 mg/dag). NNT blir därför högt och cirka 300 patienter får behandlas i ett år för att förhindra en händelse. I ALLHAT randomiserades drygt 10 000 patienter med välkontrollerad hypertoni + en kardiovaskulär riskfaktor till behandling med pravastatin 40 mg/dag eller placebo. LDL var 4,9 mmol/l eller lägre. En icke signifikant minskning (med cirka 1 %) av död + hjärtinfarkt i pravastatingruppen [13] talar för likartad effekt som i ASCOT. I ALLHAT-LLT fick nästan var tredje patient i placebogruppen med tiden behandling med lipidsänkande läkemedel, vilket givetvis minskade skillnaden mot den aktivt behandlade gruppen. Vid hypertoni och ”ordinära” till lätt förhöjda lipidnivåer är den sammantagna riskfaktorbilden av betydelse för behandlingseffekten. Om hypertonin är välkontrollerad förefaller den absoluta riskreduktionen med statinbehandling vara liten [13,15]. Om riskberäkningen ger underlag för behandling, rekommenderas simvastatin i doseringen 20–40 mg/dag eller atorvastatin 10 mg/dag.

Expertrådsutlåtande från Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för hjärt-kärlsjukdomar

## Referenser

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1769-818. [PubMed](#)
2. Paul Hjemdahl, Anette Allhammar, Claire Heaton, Johan Hulting, Thomas Kahan, Rickard Malmström et al. SBU bör utreda vad som är en evidensbaserad och kostnadseffektiv statinanvändning. [Läkartidningen 2009; 32-33:1992-4.](#)
3. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel. [Behandlingsrekommendation 2014.](#)
4. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. Circulation 2014;S1-S48. [PubMed](#)
5. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-

- diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035-87. [PubMed](#)
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9. [PubMed](#)
  7. 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. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Nov 16;333(20):1301-7. [PubMed](#)
  8. 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. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3;335(14):1001-9. [PubMed](#)
  9. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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 Nov 5;339(19):1349-57. [PubMed](#)
  10. 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: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998 May 27;279(20):1615-22. [PubMed](#)
  11. 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 Jul 6;360(9326):7-22. [PubMed](#)
  12. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2005-16. [PubMed](#)
  13. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002 Dec 18;288(23):2998-3007. [PubMed](#)
  14. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30. [PubMed](#)
  15. 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 Apr 5;361(9364):1149-58. [PubMed](#)
  16. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. 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 Aug 21-27;364(9435):685-96. [PubMed](#)
17. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 18;46(8):1405-10. [PubMed](#)
  18. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Nov 16;294(19):2437-45. Erratum in: *JAMA*. 2005 Dec 28;294(24):3092. [PubMed](#)
  19. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet*. 2006 Sep 9;368(9539):919-28. [PubMed](#)
  20. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2006 Aug 10;355(6):549-59. [PubMed](#)
  21. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207. [PubMed](#)
  22. 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 MIRACLE study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Apr 4;285(13):1711-8. [PubMed](#)
  23. Stockholms läns läkemedelskommittés expertråd för hjärt-kärlsjukdomar. Statinbehandling efter HPS och CARDS: våra rekommendationer står sig. [Expertrådsutlåtande 2004-10-06](#)
  24. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH et al. for the CORONA group. Rosuvastatin for older people with heart failure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2248-61. [PubMed](#)
  25. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R et al. for the GISSI-HF Investigators. Effects of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1231-9. [PubMed](#)
  26. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):20-8. [PubMed](#)
  27. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):152-60. [PubMed](#)

28. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78. [PubMed](#)
29. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. [PubMed](#)
30. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Mer intensiv sänkning av LDL-kolesterol – effekt och säkerhet. [SBU-kommenterar 2012-04 03](#)
31. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes mellitus in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008 Jan 12;371(9607):117-25. [PubMed](#)
32. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1397-405. [PubMed](#)
33. 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 Oct 3;145(7):520-30. [PubMed](#)
34. Stockholms Läns Läkemedelskommittés expertråd för hjärt-kärlsjukdomar. Säg nej till extremerna i lipidsänkardebatten. [Läkartidningen 2011;36:1664-5](#).
35. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering – are they clinically relevant? *Eur Heart J*. 2003 Feb;24(3):225-48. [PubMed](#)
36. Krumholz HM, Lee TH. Redefining quality – implications of recent clinical trials. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2537-9. [PubMed](#)
37. Hayward RA, Krumholz HM. Three Reasons to Abandon Low-Density Lipoprotein Targets. An Open Letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Jan;5(1):2-5. [PubMed](#)
38. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B 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 Aug 19;280(7):605-13. [PubMed](#)
39. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al. for the FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1849-61. [PubMed](#)
40. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M et al. for the ILLUMINATE Investigators. Effects of Torcetrapib in Patients at High Risk for Coronary Events. *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2109-22. [PubMed](#)

41. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):203-12. [PubMed](#)
42. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. for the IMPROVE-IT investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97. [PubMed](#)
43. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet.* 2007 Nov 24;370(9601):1781-90. [PubMed](#)
44. Desai CS, Martin S, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ.* 2014 Jul 17;349:g3743. [PubMed](#)
45. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Apr;21(4):464-74. [PubMed](#)
46. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 17;97(8A):77C-81C. [PubMed](#)
47. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M et al. Discontinuation of statins in routine care settings, a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013 Apr 2;158(7):526-34. [PubMed](#)
48. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(5):343-70. [PubMed](#)
49. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Hill SJ, Giles PB, Phillips PJ et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clin Ther.* 2003 Nov;25(11):2822-35. [PubMed](#)
50. Malmström RE, Ostergren J, Jørgensen L, Hjemdahl P for the CASTOR investigators. Influence of statin treatment on the efficacy of clopidogrel – a randomised comparison of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin co-treatment. *J Intern Med.* 2009 Nov;266(5):457-66. [PubMed](#)
51. Teng R1, Mitchell PD, Butler KA. Pharmacokinetic interaction studies of co-administration of ticagrelor and atorvastatin or simvastatin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Mar;69(3):477-87. [PubMed](#)
52. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 1;51(1):37-45. [PubMed](#)
53. Stone NJ, Intwala S, Katz D. Statins in very elderly adults (Debate). *J Am Geriatr Soc.* 2014 May;62(5):943-5. [PubMed](#)
54. Rashidi A, Sehgal AR, Rahman M, O'Connor AS. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years. *Am J Cardiol.* 2008 Dec 15;102(12):1668-73. [PubMed](#)

55. Wong MG, Wanner C, Knight J, Perkovic V. Lowering cholesterol in chronic kidney disease: is it safe and effective? *Eur Heart J*. 2015 Nov 14;36(43):2988-95. [PubMed](#)
56. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ*. 2008 Mar 22;336(7645):645-51. [PubMed](#)
57. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G et al for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):238-48. [PubMed](#)
58. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010 Nov;160(5):785-794. [PubMed](#)

Endast i Tabell 1:

59. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3215-22. [PubMed](#)
60. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P et al. for the ALERT Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant patients: a multicenter, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2024-31. [PubMed](#)

## Statinstudier med kardiovaskulär morbiditet/mortalitet som primär endpoint

Förkortningar som används i tabellen:

ARR (absolut riskreduktion), RRR (relativ riskreduktion), TC (totalkolesterol), TG (triglycerider), kv (kvinnor), e.p. (endpoint; händelse).

### Simvastatin. Jämförelse mot placebo.

Studie	Studerad population	n, totalt medelålder kön	Statindos Uppföljningstid	Lipidnivåer vid inklusion	Resultat (utfall avseende primär endpoint)	Kommentar
<b>4S</b> 1994 [6]	Patienter med angina pectoris eller tidigare hjärtinfarkt (ej senaste 6 mån), samt TC 5,5–8,0 mmol/l	4 444  58 år (35–70 år)  19 % kv	20–40 mg (medeldos 27,4 mg)  5,4 år	TC 5,5–8,0 mmol/l (medel 6,75)	ARR: 3,3 % (8,2 vs 11,5 %) p=0,0003  Död alla orsaker	ARR för sekundär e.p. ”större kardiovaskulär händelse” var 9 % (19 vs 28 %; p<0,00001).
<b>HPS</b> 2002 [11]	Patienter med ischemisk hjärtsjukdom, cerebral eller perifer ateroskleros, eller patienter med diabetes eller hypertoni med flera andra riskfaktorer för aterosklerosjd. TC >3,5 mmol/l	20 536  64 år (40–80 år)  25 % kv	40 mg  5 år	TC >3,5 mmol/l utan övre gräns (medel 5,9)	ARR: 1,8 % (12,9 vs 14,7), p<0,0003  Död alla orsaker	Den största av alla statinstudier hittills. Studien planerades för jämförelser av sekundära e.p. och analyser i flera prespecifierade subgrupper.  I studien ger de flesta jämförelser signifikanta positiva resultat för behandling med simvastatin, t.ex.: a) Alla studerade kardiovaskulära händelser reducerades signifikant. b) RRR var lika stor oavsett LDL-halter vid inklusion. c) RRR var lika stor oavsett storleken av relativ (%) LDL-sänkning. d) Effekten var signifikant med likvärdig RRR i olika ”inklusionsgrupper” (även patienter med enbart diabetes, perifer

						<p>artärsjukdom, cerebrovaskulär sjukdom utan känd kranskärlsjukdom)</p> <p>e) I hela populationen reducerades antalet strokehändelser signifikant ARR: 1,4 % (4,3 vs 5,7 %), p&lt;0,0001. Antalet händelser i de som inkluderats för stroke enbart är för få för att utvärderas, däremot reduceras antalet ”större kardiovaskulära händelser” signifikant även i denna grupp, ARR: 5,8 % (24,7 vs 30,5 %), p&lt;0,001.</p>
<p><b>HPS/DM</b> (substudie av 5 963 diabetiker) 2003 [12]</p>	<p>Se ovan. 5 963 patienter med diabetes, varav 2 912 inte hade manifesterad ateroskleros</p>	<p>5 963 62 år 30 % kv</p>	<p>40 mg 4,8 år</p>	<p>TC 5,7 mmol/l vid inklusion</p>	<p><i>Hela populationen:</i> ARR 4,9 % (20,2 vs 25,1 %), p&lt;0,00001</p> <p><i>Patienter utan hjärt-kärlsjukdom:</i> ARR: 4,2 % (9,3 % vs 13,5 %), p=0,0003</p> <p>Större vaskulär händelse</p>	<p>Substudie med förspecifierade sekundära jämförelser. Subgruppen diabetiker utan känd aterosklerotisk sjukdom motsvarar populationen i CARDS (se atorvastatin).</p> <p>Se Janusrecension av CARDS-studien (Janusinfo.se) för detaljerad beskrivning. Utfallet i de två studierna var i stort sett identiskt!</p>



## Atorvastatin. Jämförelse mot placebo.

Studie	Studerad population	n, totalt medelålder kön	Statindos Uppföljningstid	Lipidnivåer vid inklusion	Resultat (utfall avseende primär endpoint)	Kommentar
<b>SPARCLE</b> 2006 [20]	Stroke eller TIA 1–6 månader före inklusion	4 731  60 år  40 % kv	80 mg  4,9 år	LDL 2,6–4,9 mmol/L	ARR: 1,9 % (11,2 vs 13,1 %), p=0,05  Fatal eller icke fatal stroke.  Antalet allvarliga kardiovaskulära händelser var lägre. ARR: 3,1 % (14,1 vs 17,2 %)	Ingen skillnad i total dödlighet (216 i atorvastatingruppen vs 211 med placebo). Primär effekt redovisad med en ”korrigerad hazard ratio” ger något högre signifikansnivå p=0,03. Detta tveksamt i en stor randomiserad studie; hur man korrigerat går ej att utläsa. T.ex. var TIA något vanligare vid inklusion i placebogruppen, 31,8 vs 29,9 %. Detta borde ha gynnat atorvastatingruppen och inte tvärtom som korrigeringsanalysen antyder.  Totalt 56 färre fall av ischemisk stroke med atorvastatinbehandlingen över nästan 5 år till priset av 22 fler hjärnblödningar.
<b>CARDS</b> 2004 [16]	Typ 2 diabetes utan känd kardiovaskulär sjukdom, samt en av följande riskfaktorer: retinopati, albuminuri, rökning, hypertoni	2 838  61,5 år (40–75 år)  32 % kv	10 mg  3,9 år	LDL <4,15 och TG <6,79 mmol/l	ARR: 3,2 % (5,8 vs 9 %), p<0,001  Akut koronart syndrom eller död, kranskärlsrevaskula- risering, hjärtstille- stånd med återupp- livning eller stroke	Totalt 83 primära händelser i atorvastatin- gruppen vs 127 i placebogruppen. Totalmortalitet tenderade att vara lägre i atorvastatingruppen (4,3 vs 5,8 %; p=0.059).  Se Janusrecension av CARDS-studien (Janusinfo.se) för detaljerad beskrivning. Effekten var i stort sett identisk i HPS/DM substudien.
<b>ASCOT- LLA</b> 2003 [15]	Hypertoni och minst 3 övriga riskfaktorer: VK-hypertrofi, vissa EKG förändringar,	10 305  63 år  18,8 % kv	10 mg  3,3 år	TC <6,6 mmol/L	ARR: 1,1 % (1,9 vs 3,0 %), p<0,001  Fatal kranskärlssjd + icke fatal hjärtinfarkt	Total mortalitet alla orsaker var ej signifikant skild (3,6 % med atorvastatin vs 4,1 % med placebo, p=0,165).  NNT (1 år) för undvikande av en primär händelse blir c:a 300.

	typ 2 diabetes, perifer kärlsjd, stroke/TIA, manligt kön, >55 år, mikroalb/ proteinuri, TC/HDL >6, rökning, hereditet f IHD					Se Janusrecension av ASCOT-LLA-studien (Janusinfo.se) för detaljerad beskrivning.
<b>MIRACL</b> 2001 [22]	IHD; instabil angina pectoris, icke Q-vågs infarkt i akut skede	3 086  65 år  35 % kv	80 mg  4 mån	TC < 7,0 mmol/l (medel-LDL vid inklusion 3,2 mmol/l)	ARR: 2,6 % (14,8 vs 17,4 %), p=0,048  Död oavsett orsak + icke fatal hjärtinfarkt + hjärtstillestånd + sjukhusinläggning p.g.a. angina	Studien utförd under en period med primärt medicinsk behandling vid akuta koronara syndrom. Idag genomgår de flesta PCI.  Korrigeringen för interrimsanalys ovanligt liten. P-värdet sänktes från 0,05 till 0,049. Sjukhusinläggning p.g.a. angina pectoris var den variabel som stod för skillnaden.  Om primära och sekundära e.p. (ffa coronar revaskularisering) kombinerades var skillnaden ej signifikant; 29,3 % atorvastatin vs 30,7 % placebo.
German Diabetes and Dialysis Study Investigators 2005 [57]	Hemodialys- patienter med typ 2 diabetes	1 255  66 år  46 % kv	20 mg  4 år	LDL 2,1–4,9 mmol/l (medel 3,20)	ARR: 1 % (37 vs 38 %), p=0,37  Kardiovaskulär död, icke fatal hjärtinfarkt + stroke	Ingen signifikant effekt av behandlingen hos dessa dialyspatienter.

## Pravastatin. Jämförelse mot placebo.

Studie	Studerad population	n, totalt medelålder kön	Statindos Uppföljningstid	Lipidnivåer vid inklusion	Resultat (utfall avseende primär endpoint)	Kommentar
<b>CARE</b> 1996 [8]	Hjärtinfarkt 3–20 mån tidigare	4 159  59 år (21–75)  14 % kv	40 mg  5 år	TC <6,2 mmol/l (5,4 medel)	ARR: 3 % (10,2 vs 13,2 %), p=0,003  Fatal kardiovaskulär händelse + icke fatal hjärtinfarkt	Tidig hjärtinfarktstudie med tydliga resultat.
<b>WOSCOPS</b> 1995 [7]	Medelålders män som anamnestiskt ej haft hjärtinfarkt med TC mellan 6,5 och 8,0 mmol/l	6 595  55 år (45–64)  Inga kv	40 mg  4,9 år	TC 6,5–8,0 mmol/l (7,0 medel)	ARR: 2,4 % (5,5 vs 7,9 %), p<0,001  Icke fatal hjärtinfarkt + död i kranskärlssjd	Primärpreventiv studie med enbart män från ett område som beskrivits som högriskområde för IHD. Många individer med andra riskfaktorer: 44% rökare och 34% exrökare, 15% självrapporterad hypertoni, 8% angina pectoris eller claudicatio, men endast 1% diabetiker. Generaliserbarhet till svenska förhållanden??
<b>LIPID</b> 1998 [9]	Hjärtinfarkt eller instabil angina 3–36 mån tidigare och TC 4–7 mmol/l	9 014  62 år (31–75)  17 % kv	40 mg  6,1 år	TC 4–7 mmol/l (5,6 median)	ARR: 1,9 % (6,4 vs 8,3 %), p<0,001  Död i kranskärlssjd	Reduktionen av total dödlighet var större: ARR 3,1% (11,0 vs 14,1; p<0,001) liksom för kombinerad e.p., död i kranskärlssjukdom + icke fatal hjärtinfarkt, ARR 3,6% (12,3 vs 15,9%; p<0,001)
<b>PROSPER</b> 2002 [14]	Äldre personer med antingen manifesterad ateroskleros sjd (koronart, cerebralt eller	5 804  75 år (70–82)  52 % kv	40mg  3,2 år	TC 4,0–9,0 mmol/l (5,7 medel)	ARR: 2,1 % (14,1 vs 16,2 %), p=0,014  Död i kranskärlssjd+ icke fatal hjärtinfarkt + all stroke	Fler cancerfall i pravastatingruppen. Så har inte varit fallet i flera andra studier och den samlade erfarenheten från genomförda studier talar för att detta är ett slumputfall i denna studie.

	perifert) eller ökad risk för detta (rökning hypertoni eller diabetes)					
<b>ALLHAT-LLT</b> 2002 [13]  (usual care, ej placebo)	Hypertoniker med LDL 3,1–4,9 mmol/l (om känd IHD 2,6–3,3) och TG <3,9 mmol/l	10 355  66 år (>55 år)  49 % kv.	40 mg  4,8 år	TC 5,3 & LDL 3,3 mmol/l (medelvärden vid inklusion)	ARR: 0,4 % (14,9 % vs 15,3 %; beräknad incidensrate över 6 år), p=0,88  Död alla orsaker	ARR för kombinerad e.p. enligt ASCOT-LLA-studien ”död i kranskärlssjd + icke fatal hjärtinfarkt” var 1,1 % (9,3 vs 10,4 %), p=0,14 över 6 år. Således en trend i samma riktning och storleksordning som i ASCOT-LLA. Pravastatin jämfördes dock med ”usual care” i stället för placebo. Vid studiens slut hade >17 % i ”usual care”-gruppen statinbehandling, vilket bör ha minskat skillnaderna mellan grupperna.

## Fluvastatin. Jämförelse mot placebo.

Studie	Studerad population	n, totalt medelålder kön	Statindos Uppföljningstid	Lipidnivåer vid inklusion	Resultat (utfall avseende primär endpoint)	Kommentar
<b>LIPS</b> 2002 [59]	Patienter vid utskrivning efter lyckad PCI med TC 3,5–7,0 och TG <4,5 mmol/l	1 677  60 år  16 % kv	40 mg x 2  3–4 år	TC 5,2 mmol/l (medel)	ARR: 5,3 % (21,4 vs 26 %), p=0,006  Kardiell död + icke fatal hjärtinfarkt + reintervention (CABG eller ny PCI)	Speciell patientgrupp som just genomgått en intervention där effekter på annat än lipider, som t.ex. hemostas, inflammation kan vara av betydelse.
<b>ALERT</b> 2003 [60]	Patienter som njurtransplanterats	2 102  5–6 år  ? kv	40 mg x 1 som ökades till 40 mg x2 efter 2 år  5,1 år	TC 4,0–9,0 mmol/l	Riskratio 0,83 (9 % CI 0,64–1,06), p=0,139  Död i hjärtsjd + icke fatal hjärtinfarkt + kranskärlsintervention	Primär kombinerad e.p förändrades ej signifikant med behandling.  Sekundär analys visade färre hjärthändelser (hjärtdöd + icke fatal hjärtinfarkt) i fluvastatingruppen jfr placebogruppen (70 vs 104, p=0,005). Författarnas konklusion var ”även om hjärtdöd och icke fatal hjärtinfarkt ser ut att kunna minskas, så minskade inte fluvastatin total mortalitet eller kranskärlsinterventioner”.

## Rosuvastatin. Jämförelse mot placebo.

Studie	Studerad population	n, totalt medelålder kön	Statindos Uppföljningstid	Lipidnivåer vid inklusion	Resultat (utfall avseende primär endpoint)	Kommentar
<b>CORONA</b> 2007 [24]	Patienter med systolisk hjärtsvikt, NYHA II-IV samt EF < 40 %  100 % IHD som genes	5 011  73 år (> 60 år)  24 % kv	10 mg  2,7 år	Medel-TC 5,4 mmol/l	ARR: 0,9 % (11,4 vs 12,3 %), p=0,12  Kardiovaskulär död + icke fatal hjärtinfarkt + icke fatal stroke	Trots att majoriteten av patienterna hade kranskärlssjukdom som bakomliggande orsak till hjärtsvikten (60 % tidigare hjärtinfarkt och 73 % aktuell eller tidigare angina pectoris i anamnesen) erhöles inga signifikanta effekter av statinbehandling i denna patientgrupp med annan sjukdom (än ateroskleros) som försämrar långtidsprognosen. Jämför de negativa resultaten med atorvastatin hos dialyspatienter ovan.
<b>GISSI-HF</b> 2008 [25]	Patienter med hjärtsvikt, NYHA II-IV (37 % III-IV)  90 % EF <40 %  40 % IHD som genes, 60 % övriga orsaker	4 574  68 år  24 % kv	10 mg  3,9 år	Medel-LDL 3,1 mmol/l	Ingen effekt av behandling  Död + sjuhinläggning av kardiovaskulär orsak: numeriskt något fler händelser med rosuvastatin än med placebo (1.305 vs 1.283, p=0,903)	Studien bekräftar fynden i CORONA-studien hos hjärtsviktspatienter, samt utvidgar kunskapen till att även gälla patienter med annan genes till (systolisk) hjärtsvikt.  Således talar båda dessa studier för att patienter med hjärtsvikt och nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion, oavsett genes, inte har någon nytta av statinbehandling. En möjlighet till detta kan vara att grundsjukdomen är behäftad med så hög mortalitet och morbiditet att ateroskleroskyddande effekter av statiner ej får genomslag.

<b>JUPITER</b> 2008 [21]	Friska män och kvinnor med LDL < 3,4 mmol/l och "högekänsligt" CRP ≥ 2 mg/l	17 802 (< 20 % av de som screenades)  66 år (män > 50, kv > 60 år)  39 % kv	20 mg  1,9 år (max 5 år)	LDL 2,8 mmol/l (TC 4,8 mmol/l)	ARR: 1,60 vs 2,82 % (0,61 %/år) HR: 0,56 (0,46–0,69), p<0,0001  Kardiovaskulär död + hjärtinfarkt + stroke + revaskularisering + sjukhusinläggning för instabil angina	Primär prevention hos lågriskindivider med normala lipidhalter, vilka utvalts p.g.a. förhöjd inflammatorisk markör (CRP). LDL sänktes 50 % och CRP 37 % med den höga doseringen (20 mg/dag). Behandlingseffekten på kardiovaskulära händelser förefaller tillta efter 2–3 år enligt Kaplan-Meier kurvorna, men endast 15 % av patienterna behandlades ≥3 år.  Studiens värde ligger i att dokumentera att rosuvastatin, liksom övriga statiner, kan reducera hjärt-kärlhändelser. Primär prevention hos individer med så låg risk som dessa rekommenderas ej.
--------------------------------	---	---	-----------------------------------	--------------------------------	--	---

### **Lovastatin. Jämförelse mot placebo.**

<b>Studie</b>	<b>Studerad population</b>	<b>n, totalt medelålder kön</b>	<b>Statindos Uppföljningstid</b>	<b>Lipidnivåer vid inklusion</b>	<b>Resultat (utfall avseende primär endpoint)</b>	<b>Kommentar</b>
<b>AFCAPS/ TexCAPS</b> 1998 [10]	I övrigt friska personer med HDL <1,16 för män och <1,22 för kvinnor, samt TC 4,7–6,8 mmol/l	6 605  58 år (45–73)  35 % kv	20–40 mg (medel 30 mg)  5,2 år	TC 5,7 mmol/l  HDL 0,94 män och 1,03 kvinnor	ARR: 4,1 % (6,8 vs 10,9 %), p<0,001  Fatal och icke fatal hjärtinfarkt + instabil angina + plötslig hjärtdöd	Denna statin finns ej i Sverige.  Primärpreventiv studie.  Lågt HDL synes viktig som riskfaktor.  Efteranalys av denna studie, där CRP syntes vara av betydelse för statineffekten, låg till grund för JUPITER-studien.

## Studier som jämför olika statiner och statindoseringar.

Studie	Studerad population	n, totalt medelålder r kön	Statindos Uppfölj- ningstid	Lipidnivåer vid inklusion	Resultat (utfall avseende primär endpoint)	Kommentar
<b>TNT</b> 2005 [19]	Patienter med manifesterad ischemisk hjärtsjukdom i stabilt skede  LDL-kolesterol som sänks till <3,4 mmol/l med 10 mg atorvastatin	10 001  61 år  19 % kv	”hög dos” atorvastatin 80 mg  vs  ”låg dos” atorvastatin 10 mg  4,9 år	Med 10 mg atorvastatin var medel-LDL 2,5 och medel-TC 4,5 mmol/l  (LDL före all behandling var 3,4–6,5 mmol/l)	ARR: 2,2 % (8,7 vs 10,9 %), p<0,001  Död i kranskärlssjd+ icke fatal hjärtinfarkt + all stroke	Hög atorvastatindos var något mer effektiv att förebygga kardiovaskulära händelser än en ordinär dos i en population som visats svara på och tolerera statinbehandling.  Hur biverkningsprofilen i en oselektad population hade sett ut, går ej att utläsa från denna studie.
<b>PROVE-IT</b> 2006 [17]	Patienter som sjukhusvårdats för akut koronart syndrom eller högrisk instabil angina inom 10 dagar.	4 162  58 år  22 % kv	”hög dos” 80 mg atorvastatin  vs  40 mg pravastatin/  2 år	TC <6,21 mmol/l  Median 4,65 mmol/l vid inklusion	ARR med 80 mg atorvastatin jmf med 40 mg pravastatin: 3,9 % (22,4 vs 26,3 %), p=0,005  Död alla orsaker + hjärtinfarkt + instabil angina + revaskularisering + stroke	Hög dos atorvastatin var något mer effektivt att förebygga återinsjuknande i ischemisk hjärtsjukdom. Händelserna revaskularisering och sjukhusinläggning för instabil AP stod för merparten av skillnaden.  Leverpåverkan (leverenzymmer >3 ggr övre normalgränsen) var i gengäld vanligare med atorvastatin än med pravastatin (3,3 vs 1,1 %).



<p><b>IDEAL</b> 2005 [18]</p>	<p>Patienter med genomgången hjärtinfarkt, som uppfyllde gängse kriterier enligt nationella guidelines för statinbeh.</p>	<p>8 888 62 år 19 % kv</p>	<p>”högdos” 80 mg atorvastatin  vs  ”4S-dos”, 20–40 mg simvastatin (medeldos 24 mg)  4,8 år</p>	<p>TC 5,1 mmol/l</p>	<p>ARR (med 80 mg atorvastatin): 1,1 % (9,3 % vs 10,4 %), p=0,07.  Död i kranskärlesjukdom + icke fatal hjärtinfarkt + återupplivning efter hjärtstillestånd</p>	<p>Ingen skillnad i primär e.p. med de två behandlingsprinciperna. Detta är en öppen studie, varför signifikansen av ”mjuka” bedömningsvariabler som ”tid till revaskularisering” är inkonklusiv.  Det var också mer än dubbelt så många behandlingsavbrott p.g.a. biverkningar med atorvastatin som med simvastatin (9,6 % vs 4,2 %).  75 % hade haft statinbehandling innan studien, varför biverkningspanoramata i en obehandlad population är svårbedömd. I Kloka Listan rekommenderas titrering till simvastatin 40 mg/dag.</p>
---------------------------------------	---	------------------------------------	---	----------------------	--	--