



Lars Werkö, professor, tidigare styrelseordförande, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Stockholm

## Superpillret – lösningen för all kärlsjukdom?

### Knappast! Dessutom underminerar det sjukvården och vetenskapen

|| Läkrollen och läkarkårens insatser måste förändras i takt med att samhället och de medicinska vetenskaperna utvecklas. Utvecklingen drivs idag av allt bättre mätmetoder och möjligheterna att behandla stora mängder data elektroniskt samt av det faktum att epidemiologer och statistiker tagit över ansvaret för vad som anses normalt. Framför allt gäller det blodtryck och blodlipider där utvecklingen gått så långt att de stora statistiska material som bearbetats anger dels att hypertoni är ett av de största hälsohoten, dels att gränsvärdet för det normala är 115/75 mm Hg, dvs minst halva mänskligheten har »högt« blodtryck [1]. Likaså har normalvärden för serumkolesterol successivt minskats. Rory Collins har betonat att det inte finns något »normalvärde« och förordat behandling med statiner utan att man ens behöver mäta serumkolesterol; det räcker att anse att individen befinner sig i en riskzon för kardiovaskulära katastrofer.

Detta förslag tycks som en ny behandlingsfilosofi som utgår från att vissa läkemedel är så gynnsamma att hela befolkningen skall använda dem, utan annan riskfaktor än åldern. Epidemiologerna NJ Wald och MR Law i Oxford anser sig ha fastställt att all allvarlig kärlsjukdom försvinner om hela befolkningen över 55 års ålder dagligen tar en tablett, Polypill, innehållande sex ingredienser [3]. Utifrån sammanställningar av kohortstudier och kontrollerade behandlingsstudier av blodtryck, lipider, homocysteinemi [4, 5] och tendens till blodpropp anger de fyra bevis:

1. Alla individer i i-världen har riskfaktorer för kärlsjukdom.
2. Dessa riskfaktorer behöver därför inte mätas.
3. De skall behandlas medikamentellt eftersom de är kausala.
4. Sex substanser kan kombineras i en tablett att tas dagligen.

Redaktören för BMJ, Richard Smith, skriver: »I suggest, gentle (or even angry) reader, that you keep this issue of the BMJ. It may well become a collector's item. It's perhaps more than 50 years since we published something as important ...« [6].

Wald och Law har tidigare gjort sig kända som förespråkare för mindre koksalt i kosten, baserat på en metaanalys som inte varit accepterad i alla läger. De har nu gjort nya metaanalyser av de undersökningar som studerat medikamentell behandling av riskfaktorer för kärkatastrofer, hjärtinfarkt och slaganfall och patienter med dessa tillstånd [4, 5]. Dessa studier har omfattat acetylsalicylsyra, blodproppstendens, homocysteinemi, blodtryck och blodlipider och har i förhållande till kontrollmaterial visat minskade händelser efter tre till fem års behandling på mellan 16 och 61 procent. En tablett innehållande låga doser blodtryckssänkande medel (hydroklorotiazid, atenolol, enalapril), simvastatin, acetylsalicylsyra och folat skulle minska risken för aterosklerotiska komplikationer med mellan 80 och 88 procent. Frekvensen av (lindriga) biverkningar beräknas till högst 15 procent – acetylsalicylsyran står för de flesta.

Det finns många svagheter i förslaget, hur fascinerande

#### Sammanfattat

Två brittiska epidemiologer anser sig ha bevis för att ett piller innehållande sex preventiva substanser kan radera ut all kärlsjukdom.

De föreslår en daglig dos av ett sådant piller till hela befolkningen över 55 års ålder – utan föregående diagnos. Förslaget har publicerats i British Medical Journal, åtföljt av en entusiastisk ledarkommentar.

Underlaget för detta radikala förslag är dock långt ifrån invändningsfritt, och konsekvenserna för sjukvården och vetenskapen kan bli allvarliga.

tanken än är: Stämmer Walds och Laws metaanalyser med andra, och är det möjligt att addera de effekter som beräknats från olika metaanalyser (i bästa fall)? Accepterar friska individer att inta en daglig, preventiv tablett? Kan sex aktiva substanser förenas i en enda tablett utan att förändras?

#### Sifferberäkningar som kan ifrågasättas

I sin metaanalys framhåller Law och medarbetare [4] att olika statiner verkar olika på lipidnivån. Det föreslagna simvastatin (40 mg) ger en sänkning av LDL (low density lipoproteins) med 1,78 mmol/l (37 procent). I andra studier har sänkning av detta värde med 1 mmol/l gett en minskning av icke-fatal och dödlig hjärtinfarkt med 36 procent vid mer än sex års behandling; minskning med 1,78 mmol/l skulle ge en minskning av infarkter med 64 procent. Till detta skall läggas den minskning om 10 procent/mmol LDL som åstadkoms för stroke, tillsammans 88 procent.

Författarna resonerar: »... if 100 people who would have IHD events without intervention were treated, statins would prevent 61 of the 100 events, leaving 39; 46 % of these would be prevented with blood pressure lowering drugs, leaving 21; 16 % of these would be prevented with folic acid, leaving 18; and 34% of these would be prevented with aspirin, leaving 12; 88% have thus been prevented.«

Siffrorna kan ifrågasättas, likaså om det går att addera dem på detta sätt. Att en del av dem kommer från observationsstudier bekymrar inte författarna. Inte heller att patientunderlaget i de flesta undersökningarna gäller individer yngre än 65 år medan slutsatserna i stor utsträckning gäller äldre. Det är inte visat att risker och resultat gäller hela åldersspektrumet eller lika för män och kvinnor. Utöver teoretiska överväganden finns inga bevis för att effekterna av dessa medel kan läggas ihop.

Framför allt framstår de 61 procent som statinerna förmo-

das förebygga som överdrivna. I en metaanalys av statinbehandling var minskningen av hjärtinfarkt 30 procent utan påverkan på total dödlighet [7]. Enligt Wald och Law kommer blodtryck bara att stå för 18 procentenheter. Detta rimmar föga med påståendet att hypertoni är en av de vanligaste riskfaktorerna [1] eller slutsatserna i en Cochrane-översikt [8]. Om siffran 61 godtas kan man fråga sig om det inte kunde räcka med att ge statiner. Skillnaden mot de 80 som författarna siktar mot kan knappast motivera de problem en sammansatt tablett måste möta. Det är egentligen Collins budskap – fast han räknar bara med 30 procents minskning [2].

Dessutom – när Wald och Law föreslår att behandling kan ske utan diagnos och att befolkningen säkert accepterar behandlingen med förtjusning [3] uttalar de sig om någonting som de vet litet om. Flera färskta undersökningar visar allmänhetens tvekan till medikamentell behandling även under läkares direkta regi [9-14].

I och med att många verkningssmekanismer (i synnerhet för statiner) är okända/oklara kan vissa medel lika gärna motverka som förstärka varandra. Att använda matematik är inte detsamma som att tillämpa farmaceutiska eller farmakologiska kunskaper. Innan ett så radikalt förslag lades fram borde en skicklig farmaceut ha undersökt hur substanserna påverkar varandra. Ingående farmaceutiska och farmakologiska studier måste göras innan man ens kan börja en klinisk kontrollerad studie.

### Skall vi överge tanken om individuella risker?

Wald och Law anför: »It is time to discard the view that risk factors need to be measured and treated individually if found to be 'abnormal'. Instead it should be recognised that in Western society the risk factors are high in us all, so everyone is at risk; that the diseases they cause are common and often fatal; and that there is much to gain and little to lose by the widespread use of these drugs.«

Det är många riskfaktorer som Polypill inte påverkar: cigarettrökning, diabetes, inaktivitet och fetma. Om Walds och Laws beräkningar stämmer innebär det att endast cirka 20 procent av risken för kärlkomplikationer ugnas av riskfaktorer av denna karaktär. Det är inte möjligt, eftersom enbart tobaksrökning torde stå för mer än 30 procent av risken, lågt räknat.

Den allvarligaste invändningen är dock att förespråkarna för Polypill inte tycker att det är nödvändigt att veta hur ateroskleros och dess följdverkningar uppstår. Dessutom har de undgått att se många konsekvenser för sjukvården. Om värdena för blodtryck/blodlipider är förhöjda – hur man nu räknar det – hur skall man då gå till väga? Lägga till ytterligare medicin? Fördubbla dosen Polypill? Och om man avskaffat en stor potentiell patientstock för kardiologer och hjärtkirurger genom en schablontablett, hur skall de kvarvarande läkarna bära sig åt med dessa patienter när de sjuknar i något tillstånd? Idén med undermedicin underminerar sjukvården och den kliniska vetenskapens idé.

Trots all kritik som kan riktas mot förslaget om Polypill kan vi vara tacksamma för att det framförts. Det borde ge upphov till en diskussion om hur den kliniska medicinen skall använda resultaten av de stora internationella multicenterstudierna av olika terapier [15] – och hur bråttom det är att följa det senaste nya på den internationella terapimarknaden.

Det finns många sätt att se på hur de aterosklerotiska sjukdomarna skall studeras och bekämpas. Men det fordrar att kliniker och prekliniska forskare tar ställning och försöker formulera alternativ. En klar deklaration av dessa olika intressenter skulle kunna bidra till en sund utveckling. Richard Smith, annars alltid måttfull i bedömningarna av sjukvården,

*Ett superpill, snudd på magiskt, med en sammansättning av sex preventiva substanser kan omöjligt förebygga all kärlsjukdom. Cigarettrökning, diabetes, inaktivitet och fetma är riskfaktorer som pillret inte rör på. Och är det över huvud ta-*

har här tagit ställning för en schablonbehandling som varken BMJs läsare eller dess ägare, British Medical Association, torde ställa sig bakom.

Vad säger kardiologer, hypertonspecialister och framför allt representanter för allmänläkarkåren, den som får ta hand om de praktiska konsekvenserna av några epidemiologers dröm?

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

- Lewington S, Clarke R, Qisilbach N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Collins R. Kolesterolbehandling. Lars Werkö-föreläsning. Svenskt kardiovaskulärt vårmöte; maj 2003. Stockholm: Svensk kardiologisk förening; 2003.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. *BMJ* 2003;326:1419-23.
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka A. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-7.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan R. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 trials. *BMJ* 2003;326:1427-31.
- Smith R. Editor's choice. The most important BMJ for 50 years? *BMJ* 2003;326:1418.
- Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2000;321:983-6.
- Mulrow C, Lau J, Cornell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software; 2002.
- McGlynn EA, Asch SM, Adams J, Keesey J, Hicks J, DeCristofaro A, et al. The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* 2003;348:2635-45.
- Steinberg EP. Improving the quality of care – can we practice what we preach? *N Engl J Med* 2003;348:2681-3.
- EUROASPIRE I and II group. Clinical reality of prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001;357:995-1001.
- Cohen JD. ABCs of secondary prevention of CHD: easier said than done. *Lancet* 2001;357:972-3.
- Benson J, Brown N. Patient's decisions about whether or not to take hypertensive drugs: qualitative study. *BMJ* 2002;325:873-6.
- Jha AK, Perlin JB, Kizer KW, Dudley RA. Effect of the transformation of the Veterans Affairs Health Care System on the quality of care. *N Engl J Med* 2003;348:2218-27.
- Devereaux PJ, Yusuf S. The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence decision making. *J Intern Med* 2003;254:105-13.