

Bör kolesterolet sänkas mera aggressivt?

Nyttan av statiner i högdos bör ifrågasättas. I TNT-studien sågs biverkningar hos fler i högdos- än i lågdosgruppen, och man kan anta att biverkningarna är fler i klinisk vardag än i studier. Biverkningarna anses sällsynta eller ovanliga idag, men hur blir det om doserna höjs åtta gånger?



UFFE RAVNSKOV
docent, Lund
ravnskov@tele2.se

De flesta som förespråkar statinbehandling menar att behandlingseffekten huvudsakligen beror på kolesterolsänkningen. Denna syn avspeglas i nya amerikanska riktlinjer, enligt vilka det gäller att sänka LDL-kolesterolet så mycket som möjligt [1], en syn som delas av svenska forskare [2]. Att patienter vars kolesterol minskat blott en smula har lika stor nytta av behandlingen som patienter vars kolesterol sänkts maximalt talar emellertid emot att en ytterligare sänkning skulle göra nytta. Det menar dock Anders G Olsson i en medicinsk kommentar i Läkartidningen 18–19/2005 (sidorna 1393–4). Han baserar sin uppfattning på en ny studie där man jämfört låg- och högdosbehandling med samma statinpreparat [3].

TNT-studien

Drygt 10 000 patienter med koronarsjukdom behandlades under fem års tid, hälften med 10 mg, hälften med 80 mg atorvastatin dagligen. I lågdosgruppen, där LDL-kolesterolet sjönk med 34 procent, fick 548 patienter stroke eller hjärtinfarkt. I högdosgruppen, där LDL-kolesterolet sjönk med hela 49 procent, insjuknade blott 434 patienter.

Omedelbart förefaller detta resultat som ett stöd åt Olsson. Då man som vanligt inte beräknat dos-responsförhållandet kan effekten emellertid lika väl bero på andra av atorvastatinets effekter. Någon kanske invänder att det inte spelar någon roll; huvudsaken är att högdosbehandling är bättre än lågdosbehandling. Men är den det?

I sina beräkningar har författarna endast inkluderat hjärtinfarkter som var »icke-ingreppsrelaterade«. Kan det bero på att det var fler ingreppsrelaterade infarkter i högdosgruppen? Hade författarna exkluderat dem om det varit tvärtom?

Det är även anmärkningsvärt att den

totala mortaliteten i högdosgruppen var lika stor som i lågdosgruppen trots den åtta gånger högre dosen; i lågdosgruppen dog 282 och i högdosgruppen 284. Den kardiovaskulära dödligheten var lägre i högdosgruppen, men det var fler som dog av andra orsaker, i första hand cancer. Den uteblivna effekten på totalmortaliteten bagatelliseras av författarna och av Olsson med argumentet att studien var alltför liten. Antalet patienter var emellertid mer än dubbelt så stort som i 4S-studien, där den totala dödligheten minskade signifikant.

Vinst och förlust

Om en behandling inte sänker den totala dödligheten måste man analysera och redovisa alla biverkningar i detalj då det inte är självklart att de positiva effekterna överväger de negativa. Som bekant överlever många patienter en hjärtinfarkt eller en stroke utan några större men.

Biverkningar noterades hos 406 patienter i högdosgruppen och hos 289 i lågdosgruppen; bl a muskelsmärk (241 respektive 234 patienter) och transaminashöjning (60 respektive 9 patienter), allt korrekt refererat av Olsson. Vad Olsson inte nämner är att en transaminasstegring ansågs föreligga endast om minst två på varandra följande värden var tre gånger högre än övre normalgräns. Hur många som fick en måttlig stegring, och vilka andra biverkningar som uppträdde, får vi inte veta.

Man har dessutom rapporterat blott biverkningar som ansågs bero på behandlingen. Till dessa räknades inte fem fall av rabdomyolys. Motiveringen för detta gavs inte, och vi får inte heller veta vilka andra biverkningar som ansågs irrelevanta.

Hur vanliga är biverkningarna?

Det finns anledning betvivla att biverkningarna efter statinbehandling i den kliniska vardagen är lika sällsynta som i statinstudierna. Sinzinger och O'Grady publicerade förra året en studie av 22

professionella idrottare med familjär hyperkolesterolemi på statinbehandling, av vilka 16, alltså 73 procent, avbröt behandlingen på grund av muskelproblem [4]. Toppidrottsfolk är sannolikt mer känsliga för muskelbesvär, men även lindriga symtom kan bli tvån som stjälpelasset hos äldre individer med svaga muskler.

Försöksledarna har dessutom på oklara grunder gallrat bort ett stort antal försökspersoner före starten. Olsson skriver att 5 461 fick uteslutas under den inledande fasen då de inte uppfyllde studiens kriterier, men detta är inte ens halva sanningen. Redan före TNT-studiens start exkluderades mer än 3 000 patienter, några på grund av statinöverkänslighet, andra på grund av transaminasförhöjning eller på grund av cancer eller andra sjukdomar associerade med en begränsad livstid, och 1 176 patienter uteslöts »av andra orsaker«. Därefter startade man en 1–8 veckor lång inkörningsperiod där alla fick en låg dos atorvastatin. Efter detta test uteslöts ytterligare 5 429 patienter, de flesta därför att de inte uppfyllde randomiseringskriterierna, men 193 togs bort på grund av biverkningar, 69 på grund av bristande följsamhet, 212 på grund av kardiovaskulär händelse och 373 »av andra orsaker«.

Av totalt 18 468 screenade patienter medtogs således blott 10 003 i själva experimentet, alltså en selektion av betydligt tåligare patienter än de som behandlas i den kliniska vardagen. Inga uppgifter lämnas om hur många det var som

Om en behandling inte sänker den totala dödligheten måste man analysera och redovisa alla biverkningar i detalj då det inte är självklart att de positiva effekterna överväger de negativa.

inte fullförde behandlingen; endast att 5,3 procent respektive 7,2 procent avslutade på grund av behandlingsrelaterade biverkningar. I andra statinstudier har upp till en fjärdedel av patienterna slutat ta sin medicin i förtid utan att anledningen till detta redovisats.

Ovanliga biverkningar kan bli vanliga

Många obehagliga biverkningar har beskrivits efter statinbehandling. Muskelvärk och leverpåverkan är välbekanta; mindre kända är perifer polyneuropati [5], »kort stubin«, aggressivt beteende, suicidala impulser [6], demens [7] samt minnesstörningar, som i värsta fall kan leda till total amnesi [8]. I PROSPER neutraliserades minskningen av antalet hjärtdöda av ett signifikant större antal cancerdöda [9].

Nämnda biverkningar anses vara ovanliga eller sällsynta, men kommer de att förbli så om vi höjer statindoserna åtta gånger?

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
2. Stenestrand U, Olsson A. Ju lägre LDL-kolesterol desto bättre! *Läkartidningen* 2004;101:3246-7.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear S, Barter P, Fruchart J, Gotto AM, et al; for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
4. Sinzinger H, O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:525-8.
5. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, Garcia Rodriguez LA, Hallas J, Sindrup SH. Statins and risk of polyneuropathy: a case-control study. *Neurology* 2002;58:1333-7.
6. Golomb BA, Kane T, Dimsdale JE. Severe irritability associated with statin cholesterol lowering. *QJM* 2004;97:229-35.
7. King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, Harrell TK, Lindley BJ, Jones DW. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 2003;23:1663-7.
8. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;23:871-80.
9. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.

Replik:

Kontrollerade kliniska prövningar ger bästa svaret

Kontrollerade, randomiserade studier av statiners effekt på krans-kärlssjukdom har varit mycket entydiga och övertygande om att statiner har en skyddande effekt på aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Registerstudier har på senare år kommit att bli ett värdefullt komplement till randomiserade kontrollerade behandlingsstudier. Den kloke klinikern bör därför tillgodogöra sig resultaten av såväl kontrollerade kliniska prövningar som registerstudier.



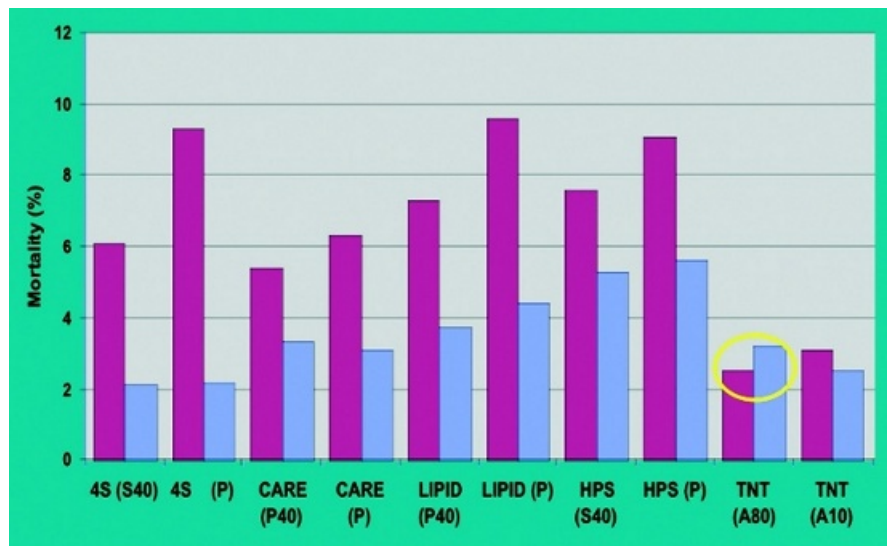
ANDERS G OLSSON
professor, institutionen för medicin och vård, internmedicin, Berzelius Science Park, Universitetssjukhuset, Linköping
andol@imv.liu.se

Uffe Ravnskov ifrågasätter resultaten och min tolkning av studien Treating to New Targets (TNT) [1], som av mig refererades i *Läkartidningen* [2]. Det är naturligtvis viktigt att noga studera resultaten i studier där väsentligt högre dos av ett läkemedel använts än brukligt, i synnerhet så beträffande biverkningar. Jag välkomnar därför Ravnskovers kritiska syn. Det finns dock skäl att bemöta några av argumenten. I ett kort referat av en stor studie måste man begränsa informationsmängden, och den intresserade läsaren hänvisas givetvis till originalpublikationen.

Ingreppsrelaterad hjärtinfarkt

Som delkomponent i det primära effektmåttet användes »icke dödlig, icke ingreppsrelaterad hjärtinfarkt«. Ravnskov misstänker nu att författarna med denna definition söker dölja att ingreppsrelaterad hjärtinfarkt förekom oftare i den patientgrupp som behandlades med atorvastatin 80 mg (högdosgruppen). Det är viktigt att erinra sig att dessa jättestudier, enorma till antalet deltagare, tids- och arbetsgång och därmed också kostnader, måste vara helt vattentäta vad gäller trovärdighet i resultatredovisning.

Ett av många krav för att garantera detta är att studiens design ska vara publicerad innan behandlingens bryts. En sådan artikel är publicerad [3]. Av denna framgår att ingreppsrelaterad hjärtinfarkt är en del av det sekundära effektmåttet. I Tabell II [1] ingår ingreppsrelaterade händelser i kategorin »Any



Figur 1. Icke-kardiovaskulär och kardiovaskulär död i de sekundärpreventiva statinstudierna. (P) = placebogrupp, (S40) = simvastatin 40 mg, (P40) = pravastatin 40 mg, (A10) och (A80) = atorvastatin 10 och 80 mg.