



Kolesterolreduksjon forebygger hjertesykdom

REDAKSJONELT

KJEKSHUS J

FÆRGEMAN O

Et av de mest debatterte medisinske spørsmål har i mange år vært om reduksjon av blodets kolesterolinnhold kan forebygge iskemisk hjertesykdom uten at det oppstår risiko for annen sykdom.

I løpet av de siste to år har tre randomiserte, kliniske undersøkelser besvart dette spørsmålet. I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) inngikk 4444 pasienter med iskemisk hjertesykdom og kolesterol 5,5-8 mmol/l (gjennomsnitt 6,8 mmol/l) (1). Det primære endepunktet var overlevelse. Etter 5 1/2 år var 11,5% av pasientene i placebogruppen og 8,2% av pasientene i simvastatingruppen døde, en relativ reduksjon av død på 30% ($p = 0,0003$) forårsaket av en 42% reduksjon av koronar hjertedød, mens det ikke var noen forskjell i forekomsten av ikke-koronare dødsfall.

West of Scotland Coronary Prevention Study, WOSCOPS (2) omfattet 6595 menn, hvorav 95% ikke hadde tegn på hjertesykdom. Det gjennomsnittlige plasma-kolesterolnivået var 7,0 mmol/l. Behandlingen med placebo eller pravastatin i 4,9 år resulterte i 7,9% hjerteinfarkt i placebogruppen, mot 5,5% i pravastatingruppen. Den relative risiko for myokardinfarkt ble derfor redusert med 31% ($p < 0,0001$). Undersøkelsen var ikke dimensjonert for primært å undersøke effekten på overlevelse, likevel ble totaldødeligheten redusert med 22% ($p = 0,051$).

Den siste store undersøkelsen er Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE) (3), en amerikansk undersøkelse som omfattet 4159 pasienter med hjertesykdom og kolesterolnivå under 6,2 mmol/l, i gjennomsnitt 5,4 mmol/l. Behandling med pravastatin 20 mg daglig reduserte dødelig og ikke-dødelig koronar hjertesykdom med 24%, fra 6,5% i placebogruppen til 5,0% i pravastatingruppen ($p = 0,002$). Denne undersøkelsen var heller ikke dimensjonert for å vurdere dødelighet, og reduksjonen på 8% i pravastatingruppen var ikke signifikant.

I alle tre undersøkelsene var den ikke-kardiovaskulære dødeligheten lik i placebo- og behandlingsgruppene. Reduksjonen i total dødelighet skyldtes ene og alene redusert død som følge av hjertesykdom. Felles for alle tre undersøkelsene var at i løpet av undersøkelsesperioden på ca. fem år var behandlingen stort sett uten bivirkninger.

Øverste aldersgrense ved inklusjonstidspunktet var 70 år (4S), 64 år (WOSCOPS) og 75 år

(CARE). Eldre pasienter hadde samme relative nytte av behandlingen som yngre pasienter. Imidlertid var dødsrisikoen i de eldre aldersgrupper dobbelt så høy som i de yngre aldersgrupper, hvilket medfører at den absolutte reduksjon i antall liv spart var større blant de eldste pasientene. Pasienter opptil 70-80 år bør derfor ikke nektes behandling hvis deres livsutsikter for øvrig ikke er begrenset.

Det ble ikke inkludert kvinner i WOSCOPS. I 4S var det 19% kvinner og i CARE var det 14% kvinner. De hadde samme nytte av behandlingen som menn, og kvinner med hjertesykdom bør derfor behandles på lik linje med menn med hjertesykdom (4). Et annet viktig spørsmål er hvilken lipidfraksjon som best er assosiert med risikoreduksjon for koronare hendelser. Reduksjon av LDL-kolesterolnivå synes i de fleste undersøkelsene å være best relatert til reduksjon av koronare hendelser. I dag bestemmes LDL-kolesterolnivået indirekte ved hjelp av Friedwalds formel, som er tungvint og upålitelig. Det er derfor ønskelig å få etablert rutinemetoder for å bestemme LDL-kolesterolverdien direkte.

Er det en nedre lipidgrense for å starte behandling? I 4S hadde alle nytte av behandlingen, uansett kolesterol- eller LDL-nivå. CARE-pasientene hadde lavere lipidverdier i utgangspunktet enn 4S-pasientene, og man fant ingen effekt hos dem som hadde LDL-nivå under 3,2 mmol/l. CARE-pasientene var lavrisikopasienter og antall hendelser var tilsvarende færre enn i 4S. Det hefter seg derfor større usikkerhet til de grenseverdier som beregnes i CARE-undersøkelsen. Når det gjelder hvor langt ned LDL-kolesterolkonsentrasjonen skal reduseres for optimal effekt, er dette et uavklart spørsmål. I 4S var det lineær relasjon mellom reduksjon av LDL-kolesterolnivå og koronare hendelser ned til 2,0 mmol/l. Foreløpig synes et optimalt mål å være en LDL-verdi under 2,0 mmol/l.

Ved alle tre undersøkelsene var det en signifikant reduksjon av behovet for koronar bypass og ballongdilatasjon av koronarkarene i behandlingsgruppene (37% i 4S, 37% i WOSCOPS, og 24% i CARE). For 4S-undersøkelsen foreligger også tall som viser 30% reduksjon av behovet for antall sykehusinnleggelser og resultatene tyder også på at symptomer og tegn på perifer karaffeksjon, slag, halskarstenose og claudicatio blir redusert tilsvarende. De helseøkonomiske konsekvenser av disse resultatene avhenger av om pasientene er i en høy eller lav risikogruppe. I 4S-undersøkelsen kostet det 54100 norske kroner å forlenge livet med ett leveår (5). Utgifter per vunnet leveår i denne størrelsesorden regnes vanligvis for akseptable, og de er f.eks. lavere enn ved å behandle mild til moderat hypertensjon, å gjennomføre screening for cervix cancer og langt lavere enn ved tiltak for å redusere trafikkskader (5, 6). For individer med høyt serum-kolesterolnivå som eneste risikofaktor er omkostningene langt høyere per spart leveår, og det vil derfor bli viktig å definere risikogrensene og å identifisere de pasientene som i særlig grad vil ha nytte av behandlingen. Selv om WOSCOPS var en såkalt primær preventiv undersøkelse idet 95% ikke hadde symptomer på hjertesykdom, må man gå ut fra at pasienter som hadde nytte av behandlingen, hadde latent sykdom. I så fall er det viktig å identifisere andre risikofaktorer for koronarsykdom i tillegg til høyt LDL-kolesterolnivå, for å identifisere dem som skal behandles, men som ennå ikke har utviklet symptomer. I stedet for å diskutere primær og sekundær forebyggende behandling, er det mer hensiktsmessig å definere risikogrupper. Dette er asymptomatiske pasienter med høy risiko på grunn av massiv familiebakgrunn, hypertensjon, langvarig røykeanamnese, diabetes, i tillegg til kolesterolverdier over 6-7 mmol/l. Disse pasientene har en forventet årlig mortalitet på ca. 1,5% som svarer til den årlige risiko for pasienter med kjent koronar sykdom (4S-undersøkelsen). I tillegg vil det sannsynligvis også være nødvendig å utvikle ikke-invasive metoder til å påvise subkliniske tegn på aterosklerosedisposisjon.

John Kjekshus

Ole Færgeman

LITTERATUR:

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444

patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-9.

2. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimar AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.

3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye L, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.

4. Kjekshus J, Pedersen TR for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Reducing the risk of coronary event; evidence from 4S. *Am J Cardiol* 1995; 76: 64c-68c.

5. Jönsson B, Johannesson M, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost-effectiveness of cholesterol lowering. *Eur Heart J* 1996; 17: 1001-7.

6. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC et al. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Analysis* 1995; 15: 369-90.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no