



Lipidsenkning - gevinst uten risiko?

REDAKSJONELT

KJEKSHUS JK

Koronarsykdom vil sannsynligvis bli den viktigste årsak til sykdom og død henimot år 2020 (1). Dette synes å være knyttet til at vår livsstil med gatekjøkkenmat vinner innpass i stadig større deler av verden. I kjølvannet av røyk, mettet fett og vektøkning kommer koronarsykdom, forsterket av en økende forekomst av diabetes verden over. Den sentrale mekanismen er nivåøkningen av low density lipoprotein (LDL). LDL er den tomme "vognen" som gjør det mulig å transportere triglyserider fra tarm til vev og som er uten særlig næringsverdi. Høye konsentrasjoner av LDL medfører at også andre patogenetiske faktorer får forsterket betydning slik som triglyserider, fibrinogen, homocystein, lp(a), røyk, infeksjoner, medikamentinteraksjoner (cyklosporin), hyperglykemi og hypertensjon.

Jan Erikssen & Steinar Madsen (2) refererer i dette nummer av Tidsskriftet til de nye undersøkelsene (4S, CARE og WOSCOP) som har vist at kostholdsmoderasjon og statiner forhindrer langtidsutviklingen av hjerte- og karsykdommer i forhold til kostholdsmoderasjon og placebo. Nylig er også den australske LIPID-undersøkelsen avsluttet før tiden pga. positiv effekt. Effekten er økende over tid og behandlingen reduserer betydningen av de andre uavhengige faktorene nevnt foran. Dokumentasjonen av effekten er meget konsistent og omfatter ikke bare en reduksjon av antall nye hjerteinfarkter, men gjelder også slag, hjertesvikt, behov for koronar revaskularisering, hospitalisering og reduksjon av symptomer og tegn på aterosklerose generelt, mens ikke-kardiovaskulære hendelser, f.eks. cancer, er like hyppige i behandlingsgruppen som i placebogruppen.

Erikssen & Madsen gir en fylldig og balansert oversikt over statinenes effekt og indikasjoner. De påpeker med rette svakheten ved multisenterundersøkelser, begrenset representativitet i utvalget av pasienter, manglende informasjon om pasienter som er eldre enn 75 år, sparsomme data for kvinner og begrenset (5-6 år) oppfølgingstid. Ser man imidlertid alle undersøkelsene samlet, er det ingen tendens til at noen av undergruppene avviker fra gjennomsnittet. Metaanalyser tyder på at reduksjonen av koronare hendelser er kvantitativt relatert til reduksjonen av lipidene (3).

Forfatterne diskuterer hvem som skal ha behandling og foreslår en seleksjon basert på dødsrisiko for koronarsykdom på ca. 1% per år. Dette er noe mer aggressivt enn det som er foreslått tidligere, på bakgrunn av 4S-undersøkelsen (4), men er i overensstemmelse med det som hevdes internasjonalt. Det betyr stort sett at pasienter med kjent koronar hjertesykdom samt høyriskopasienter med kolesterol over 6,5 mmol/l og samtidig andre risikofaktorer, som for eksempel koronar familiebelastning eller diabetes, skal behandles. Kostens betydning og sammensetning understrekes av forfatterne. Selv om alle statinundersøkelser er utført under forutsetning av at pasientene også har lagt om

kostholdet, er det fortsatt mye i denne forbindelse vi ikke kjenner til. Kolesterolnivået og spesielt nivået av LDL-kolesterol i blodet er bestemt både av leverens produksjon og av det vi spiser. Gjennom kosten tilføres vi ca. 500 mg kolesterol per døgn som påvirker serumnivået av LDL-kolesterol uavhengig av statineffekten. Statinene hemmer bare leverens produksjon av LDL, og optimal effekt er derfor avhengig av at også kostens innhold av kolesterol reduseres.

Forfatterne hevder at behandlingen med statiner ikke er dramatisk og kun reduserer utviklingen uten å fjerne koronarrisikoen fullstendig. Målet er å stoppe progredieringen av sykdommen. Selv om tallene blir for små i subgruppene til å avgjøre spørsmålet om hvor langt ned LDL skal senkes, er det en trend i 4S-resultatene som tyder på at effekten er direkte og kvantitativt relatert til reduksjonen av LDL. Effekten er størst når LDL reduseres til under 2 mmol/l.

I en annen artikkel i dette nummer av Tidsskriftet tar Ingebjørg Buajordet og medarbeidere (5) opp spørsmålet om langtidssikkerheten ved å senke LDL-kolesterolnivået. De refererer fra den norske spontanregistrering for meldte bivirkninger. Her var det ingen overhyppighet av cancer, men 15% av bivirkningene meldt i forbindelse med statinbruk angår psykiske reaksjoner. Flere kasuistiske meddelelser tyder på at reduksjon av kolesterol fører til forandringer i cellemembranen, som skulle kunne disponere for psykiske bivirkninger, men kontrollerte undersøkelser bekrefter ikke dette (6, 7). Det ble registrert flere psykiske reaksjoner i de kontrollerte statinundersøkelsene enn i spontanrapporteringsregisteret, men det var ingen forskjell mellom statiner og placebo. Spontanregistrering til Bivirkningsnemnda er en viktig del av dokumentasjonen av bivirkninger, spesielt i forbindelse med lansering av legemidler som baserer seg på små grupper av pasienter. Eksempler er thalidomidkomplikasjonene, okulomukokutant syndrom i forbindelse med practolol, og beinmargshemming i forbindelse med kloramfenikol. Man må likevel være forsiktig med å koble depresjoner til statinbruk.

Svær, alvorlig depresjon der impotens er en del av tilstanden, er beskrevet så hyppig som hos 16-22% av pasienter som har gjennomgått akutt myokardinfarkt eller har fått påvist koronarsykdom (8). I den øvrige befolkningen er forekomsten under 5%. Depresjoner har en dårlig prognostisk betydning for koronarsykdommen og trenger spesifikk behandling. Tilstanden responderer ofte godt på behandling, spesielt når grunnsykdommen stabiliseres og kommer på avstand. Depresjoner synes derfor å være knyttet til koronarlidelse og ikke spesifikt relatert til statiner. Spontanrapporteringen uten kontrollgrupper er ikke tilrettelagt for objektiv vurdering av bløte endepunkter som psykiske bivirkninger. Derimot er det et problem at et flertall av pasienter med indikasjon for kolesterolsenkning sannsynligvis ikke får behandling (9), pga. ubegrunnet frykt for bivirkninger hos leger og pasienter.

Et annet problem som anføres av Erikssen & Madsen er at utgiftene for samfunnet blir så store at man må tenke seg om flere gan-ger før behandlingen tas i bruk. I en nylig publisert artikkel fra 4S-undersøkelsen redegjøres det for kostnadseffektiviteten ved statinbruk (10). Den kommer gunstig ut i sammenlikning med behandling av hypertensjon, koronaroperasjoner, østrogenbehandling og streptokinasebehandling, og i visse grupper er behandlingen direkte kostnadssparende. Fordelen med statinbehandling er at den forebygger sykdom og ikke bare gir symptomatisk lindring. Et av problemene med økonomiske overveielser i helsevesenet er at aktørene som betaler utgiftene ikke er de samme som dem som har nytte av behandlingen.

John Kjekshus

LITTERATUR:

1. Murray CJL, Lopez AD. A Comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and riskfactors in 1990 and projected to 2020. On behalf of the World Health Organization and the World Bank. Harvard: TheHarvard School of Public Health, 1996.

2. Erikssen J, Madsen S. Statinbehandling av hyperkolesterolemi. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 3216-9.3. Holme I. Cholesterol reduction and its impact on coronary artery disease and total mortality. Am J Cardiol 1995; 76:10c-17c.
3. Kjekshus J, Færgemann O. Kolesterolreduksjon forebygger hjertesykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 1996; 116:3319-20.
4. Buajordet I, Madsen S, Olsen H. Statiner - bivirkningsmønster med vekt på psykiske reaksjoner. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 3210-3.
5. Gengo F, Cwudzinski D, Kinkel P, Block G, Stauffer L, Lines C. Effects of treatment with Lovastatin and Pravastatin on daytime cognitive performance. Clin Cardiol 1995; 18: 209-14.
6. Downs JR, Oster G, Santanello NC. HMG CoA reductase inhibitors and quality of life. JAMA 1993; 24: 3107-8.
7. Carney RM, Freedland KE, Sheline YI, Weiss ES. Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists. Clin Cardiol 1997; 20: 196-200.
8. ASPIRE Steering Group. A British cardiac society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (Action on secondary prevention through intervention to reduce events). Heart 1996; 75: 334-42.
9. Johannesson M, Jønsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. N Engl J Med 1997; 336: 332-6.

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

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