



Statiner – er det forskjell i klinisk effekt?

Bruken av kolesterolsenkende legemidler, først og fremst statiner, har økt kraftig de siste årene. Basis for dette er flere store studier som har vist at statinene gir betydelig senkning av kolesterolverdiene og reduserer sykkelighet og dødelighet. Det er i dag seks forskjellige statiner på det norske markedet, og det vil komme flere i løpet av noen år. I denne artikkelen drøfter vi spørsmålet om det er forskjeller i klinisk effekt mellom statinene.

På bakgrunn av det store antall pasienter som allerede bruker statiner (ca. 150 000 ved utgangen av 1999) (fig 1) og et stort antall potensielle brukere bør man ideelt sett bruke det statin som gir størst effekt på sykdom og død med minst kostnader. Det finnes i dag ingen studier som direkte kan gi oss svaret på dette spørsmålet. Vi må derfor bruke indirekte sammenlikningsmetoder når vi skal vurdere de kliniske effektene av statinene.

Virkningsmekanismer

Statinene reduserer kolesterolproduksjonen ved å hemme enzymet 3-hydroksey-3-metylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA)-reduktase som er det hastighetsbestemmende trinn i syntesen av kolesterol (omdanning av HMG-CoA til mevalonsyre). Grad av hemning av dette enzymet er varierende, noe som uttrykkes i det store spranget i dosering (0,2–160 mg/døgn) som brukes med ulike statiner (1).

I tillegg til den lipidsenkende effekt har statinene virkninger på trombosemekanismer, endotelfunksjoner og inflammasjonsreaksjoner som er mangelfullt forstått (2, 3). Det er vanskelig å vurdere betydningen av disse effektene før de er dokumentert i større kliniske studier. Foreløpig kan ikke disse tilleggseffektene tillegges noen avgjørende vekt når det gjelder valg av statin for det store flertall av pasienter.

Kolesterolsenkende effekt

Effekten av forskjellige doser av ulike statiner på nivået av total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglyserider har vært undersøkt i en rekke studier, til dels placebokontrollerte og til dels sammenliknende (4). Mange av de sammenliknende studiene er små eller har andre svakheter. Store studier med nøyaktig dosetitrering til man oppnår like kolesterolverdier mangler. Bare på denne måten ville det være mulig å

Steinar Madsen

steinar.madsen@legemiddelverket.no

Medisinsk avdeling
Statens legemiddelverk
Sven Oftedalsvei 6
0950 Oslo

Åsmund Reikvam

asmund.reikvam@ioks.uio.no

Institutt for farmakoterapi
Universitet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Hovedbudskap

- Statinene gir effektiv og doseavhengig kolesterolsenkning
- Behandlingen bør styres ut fra de målsettinger for kolesterolverdier som finnes i de europeiske behandlingsretningslinjene
- Det er hittil ikke dokumentert noen vesentlig forskjell i klinisk effekt for statiner så lenge man oppnår de samme kolesterolverdiene

finne ut om likeverdig kolesterolsenkning kan oppnås med tolererbare doser.

Den beste dokumentasjonen for effekt på kardiovaskulær sykdom og død finnes for lovastatin, pravastatin og simvastatin som har vært undersøkt mot placebo i store kliniske studier. På bakgrunn av disse studiene er det ikke lenger etisk riktig å gjøre placebokontrollerte studier hos pasienter med etablert arteriosklerose eller høy risiko for

Tabell 1 Europeiske retningslinjer for forebygging og behandling av koronarsykdom (8)

Parameter	Ønsket verdi ¹ (mmol/l)
Totalkolesterol	< 5
LDL-kolesterol	< 3

¹HDL-kolesterol < 1 mmol/l og triglyserider > 2 mmol/l indikerer økt risiko, men brukes ikke direkte for å styre behandlingen

hjerter- og karsykdom – pågående studier dreier seg derfor særlig om økte doser og nye pasientgrupper (diabetikere, akutt koronarsykdom m.fl.).

Effekten av statinbehandling på blodlipidverdiene er i betydelig grad et doserings-spørsmål. Jo høyere dose, jo større reduksjon av total-kolesterol-, LDL-kolesterol- og triglyseridverdier. Senkning av LDL-kolesterolnivå på opptil 60 % kan oppnås med høye doser. Triglyseridsenkningen er størst hos pasienter med hypertriglyseridemi (> 2–2,5 mmol/l) og kan komme opp i 30–40 %. HDL-kolesterolnivået øker med statinbehandling, vanligvis 5–10 %. Det er gjort sammenliknende studier som viser sprikende resultater hva angår effekt på HDL-kolesterol. Dette kan foreløpig ikke tillegges noen vesentlig vekt når det gjelder valg av statin.

Når man vurderer effekten av statiner, er det viktig å vite hvilke mål man skal styre etter. I kliniske studier har det vært varierende målsettinger og resultater (5–7). Flere behandlingsretningslinjer angir nå grenser for de verdier for totalkolesterol og LDL-kolesterol som bør oppnås (gjennom farmakologisk og/eller ikke-farmakologisk behandling) (8) (tab 1).

Det pågår flere studier som vil vise om ytterligere kolesterolsenkning i forhold til de nå gjeldende retningslinjer er verdifullt. Det er rimelig å tro at effekten blir bedre jo mer man senker kolesterolnivået, men det er foreløpig et åpent spørsmål om dette er klinisk relevante effekter. Høydosebehandling med statin er i tillegg relativt kostbar.

Bivirkninger, interaksjoner og kontroll av behandling

Statinene synes å ha relativt lik bivirkningsprofil. Frekvensen av de vanligste bivirkningene fremgår av tabell 2. For alle statinene synes det å være en økende forekomst av bivirkninger med økende dose, spesielt gjelder dette lever- og muskelpåvirkning.

I tillegg til de bivirkningene som er nevnt i tabell 2, er det rapportert en lang rekke enkelttilfeller av uheldige virkninger knyttet til statinbruk uten at kausal sammenheng er bevist. Slike tilfeller omfatter hårravfall, psykiske forstyrrelser inkludert alvorlig depresjon og mange andre (9). Det er viktig at leger er oppmerksom på at statiner hos enkeltpasienter kan gi uvanlige reaksjoner.

Statinene metaboliseres via enzymer i cytokrom P-450 (CYP)-systemet (tab 3). Atorvastatin, lovastatin og simvastatin har størst

potensial for interaksjoner med andre legemidler, idet de metaboliseres av enzymet 3A4 som er ansvarlig for metabolismen av et stort antall legemidler. Metabolismen av disse statinene hemmes f. eks. av makrolidantibiotika (erytromycin, klaritromycin), kalsiumblokkere (verapamil, diltiazem) og ciklosporin. I sjeldne tilfeller har man fått myopati og rabdomyolyse som følge av kraftig stigning av statinnivået i blodet pga. uheldige interaksjoner med andre legemidler.

Gallesyrebindere (kolestyramin og kolestipol) kan redusere opptaket av statiner med inntil 90%. Det anbefales derfor at det går 4–5 timer mellom inntak av disse to medikamentene.

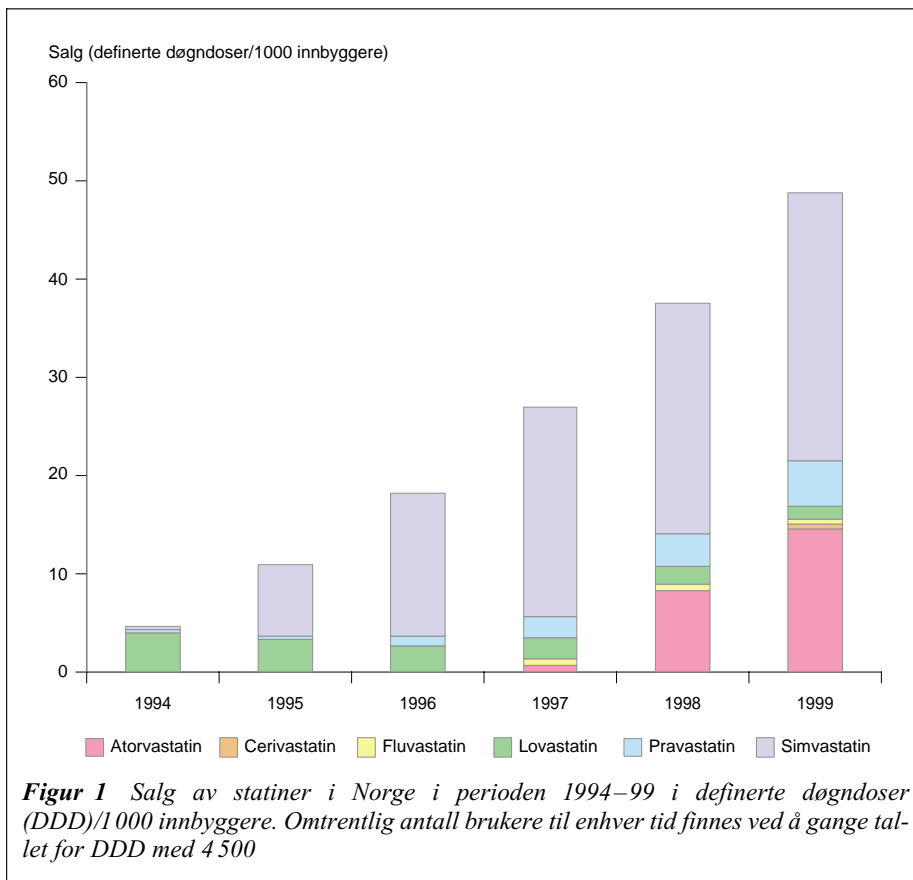
Kombinasjonen av statin og fibrater kan være gunstig hos pasienter med kombinert hyperlipidemi (dvs. forhøyede verdier av kolesterol og triglyserider). Det er rapportert tilfeller av myopati og rabdomyolyse med slik behandling (10), men med forsiktig dosering initialt og langsom doseøkning regnes kombinasjonen å være trygg. Ingen fibrater er for tiden registrert i Norge.

Man bør tilstrebe færrest mulig kontroller av pasienter som bruker statin. I en europeisk studie hvor man undersøkte kostnadene med å oppnå de europeiske målsettingene fra 1994 utgjorde legebesøk en relativt stor del av utgiftene. Studien viste også betydelige forskjeller i kostnader mellom de ulike statinene (11). Denne studien, og tilsvarende studier, kan imidlertid kritiseres og andre opplegg kunne gi andre resultater. I flere studier har det vært gitt for små doser, særlig av de mindre potente statinene (fluvastatin og pravastatin).

I forbindelse med start av behandling kan lever- og muskelenzymer kontrolleres etter 1–2 måneders behandling (s-ASAT eller s-ALAT og s-CK). Kontroll er også aktuelt ved doseøkning, spesielt ved økning til de høyeste dosene. Pasienten bør oppfordres til å melde fra ved muskelsmerter og muskeltivhet. Etter at dosen er titrert til riktig nivå, kan lipidverdiene kontrolleres en gang i året.

Hvem skal ha statinbehandling?

Det er ikke full enighet om dette, men retningslinjer og den kliniske praksis går stort sett ut på at pasienter med etablert arteriosklerose skal ha kolesterolsenkende behand-



Figur 1 Salg av statiner i Norge i perioden 1994–99 i definerte døgndoser (DDD)/1000 innbyggere. Omtrentlig antall brukere til enhver tid finnes ved å gange tallet for DDD med 4 500

Tabell 2 Bivirkninger av statiner

Frekvens	Bivirkning ¹
Vanlige, > 1/100	Hodepine, asteni Muskelsmerter, CK-stigning (innenfor referanseområdet) Obstipasjon, magesmerter, diaré, kvalme
Mindre vanlige, 1/100–1/1 000	Søvnløshet, svimmelhet Utslett Leddsmerter
Sjeldne, < 1/1 000	Økning i ASAT/ALAT (> 3 ganger over øvre referanseverdi) Hepatitt, pankreatitt Myopati, rabdomyolyse, CK-stigning (> 10 ganger øvre referanseverdi) Anoreksi, impotens Allergiske reaksjoner

¹ Tabellen er veiledende og er satt sammen av data fra flere kilder

Tabell 3 Enzymer i cytokrom P450-systemet som metaboliserer statiner¹

Medikament	3A4	2C8	2C9	2D6	Kommentar
Atorvastatin	+++				Interaksjonsfare med flere legemidler
Cerivastatin	+	++			Liten interaksjonsfare
Fluvastatin	+		++	+	Liten interaksjonsfare
Lovastatin	+++				Interaksjonsfare med flere legemidler
Pravastatin	+		+	+	Ca. 30–50% utskilles i urinen, økt konsentrasjon ved nyresvikt
Simvastatin	+++				Interaksjonsfare med flere legemidler

+, litt metabolisme; ++, betydelig metabolisme; +++, overveiende metabolisme

¹ Tabellen er veiledende og er satt sammen fra flere kilder

ling uavhengig av kolesterolnivå. Andre aktuelle kandidater er friske personer med høy risiko (> 20% risiko for en kardiovaskulær hendelse i løpet av de neste ti år) (8) og pasienter med diabetes type 2. De nyeste svensk-norske retningslinjer legger opp til en intensivt behandling av pasienter med diabetes type 2 (12). Dokumentasjonen når det gjelder statinbehandling for pasienter over 75–80 år, er mindre omfattende, og disse pasientene bør nok vurderes etter noe strengere kriterier enn yngre pasienter.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapsprøve på <http://dnlfquiz.tangen.no>

Litteratur

1. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413–28.
2. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherotrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643–50.
3. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein-independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 543–59.
4. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 582–7.
5. Scandinavian simvastatin survival study group: randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. West of Scotland coronary prevention study group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–7.
7. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau

- JL, Rutherford JD, Cole TG et al. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
8. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434–503.
9. Buajordet I, Madsen S, Olsen H. Statiner – bivirkningsmønster med vekt på psykiske reaksjoner. Data fra nasjonal og internasjonal database. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 3210–3.
10. Schjøtt J. Statiner og muskelbivirkninger. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3729–31.
11. Smith DG, Leslie SJ, Szucs TD, McBride S, Campell LM, Calvo C et al. Cost of treating to a modified European Atherosclerosis Society LDL-C target. Comparison of atorvastatin with fluvastatin, pravastatin and simvastatin. *Clin Drug Invest* 1999; 17: 185–193.
12. Terapianbefaling: Behandling av hyperlipidemi. SLK – publikasjon 2000: 06. Oslo: Statens legemiddelkontroll, 2000. ○

Klassisk essay om det å være lege



Berger J, Mohr J

A fortunate man

The story of a country doctor. 176 s. New York, NY: Vintage Books, 1997. ISBN 067973726X

A fortunate man er skrevet av John Berger, som er forfatter, bildekunstner og kunsthistoriker. Han er allment kjent for *Ways of seeing* (1972), en kritisk analyse av kunsthistorien (1). I medisinske kretser er *A fortunate man* (1997), med undertittelen *The story of a country doctor*, blitt et klassisk essay om det å være lege. Berger forankrer essayet i en fiktiv beretning om dr. John Sassall sitt liv og virke som allmennpraktiker i solopraksis på den engelske landsbygden. Fotografier signert Jean Mohr gir rom for ettertanke underveis i lesingen. Betydningen av essayet gjenpeiles bl.a. i at The Royal College of General Practitioners i London inviterte Berger til å holde den svært prestisjefylte



The John Hunt Lecture ved tusenårsskiftet (2).

I *A fortunate man* bruker Berger metaforen «kapteinen på skipet» når han forsøker å forstå legens rolle i forhold til individer og samfunn. Legen må ha oversikt, og kunne bevare ro og evne til å styre i urolig farvann, men legen kan som sjømannen ikke fjerne havet – menneskets grunnleggende eksistensielle, sosiale og økonomiske vilkår på jorden. Legen kan heller ikke, i likhet med kapteinen, forutsi eller kontrollere alt, selv om man har en evne til å tyde tegn og, med begrenset sikt, skue fremover i tid.

Et hovedtema i essayet er betydningen av legens kjennskap til psykologiske og sosiale forhold i møtet med den enkelte pasient. Andre temaer er legens rolle og autoritet både i og utenfor legekontoret, legers skyldfølelse i forhold til egne feil og egen utlæstrekkelighet, og hva som kan være avgjørende for om folk opplever en som en god lege. Berger omhandler disse emnene med stor innsikt og forståelse.

I *A fortunate man* befinner vi oss i en tid med lite byråkratisk overstyring av legeyrket, og feilbehandling er ikke et juridisk spørsmål, men snarere et moralsk problem for legen. Legens posisjon og autoritet i lokalsamfunnet synes ubestridt. Dagens leser vil oppleve at en del forhold og forventninger som preger faget vårt og lege-rollen i dag ikke tematiseres i essayet. Likevel mener jeg *A fortunate man* bibringer refleksjoner og grunnleggende perspektiver som har varig gyldighet for leger. Jeg opplever essayet som en booster-dose med inspirasjon!

Jan Christian Frich

Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin
Universitetet i Oslo

Litteratur

1. Berger J. *Ways of seeing*. London: British Broadcasting Corporation/Penguin Books, 1972.
2. Marinker M. A fortunate man: The John Hunt Lecture, 27 January 2000. *Br J Gen Pract* 2000; 50: 261.