

Hvilke kolesterolsenkende legemidler bør brukes for primærforebygging av hjerte- og karsykdommer?

Bakgrunn. Det finnes et stort antall retningslinjer for behandling av hyperkolesterolemi. Kvaliteten varierer mye, og grunnlaget for konklusjonene kommer sjelden klart frem. Vi har brukt en systematisk og eksplisitt fremgangsmåte for å utvikle et sett anbefalinger. Dette er den siste av tre artikler som inneholder disse retningslinjene.

Materiale og metode. Forskningsbasert informasjon ble funnet ved systematiske søk i databaser og ved å gjennomgå referanselister i retningslinjer og artikler. Et utkast til anbefalinger ble utarbeidet, basert på kritisk vurdering av tilgjengelig litteratur. Anbefalingene ble utviklet videre gjennom diskusjoner med et panel av leger og sendt på høring til profesjonelle og offentlige interessegrupper samt pasientorganisasjoner.

Resultat og fortolkning. Førstevalg i legemiddelbehandlingen av hyperkolesterolemi bør være et statin. Et totalkolesterolnivå under 5 mmol/l og/eller et LDL-nivå under 3 mmol/l er anbefalt behandlingsmål for personer med høy risiko for koronarsykdom.

I denne artikkelen presenteres anbefalinger om valg av medikament og behandlingsmål i behandlingen av hyperkolesterolemi. Retningslinjer for hvilke personer som bør starte behandling og for valg av medikamenter og behandlingsmål for hypertensjon er omtalt i separate artikler (1, 2).

Materiale og metode

Forskningsbasert informasjon ble funnet ved systematiske søk i databaser og ved å gjennomgå referanselister i retningslinjer og artikler. Et utkast til anbefalinger ble utarbeidet, basert på kritisk vurdering av tilgjengelig litteratur. Anbefalingene ble utviklet videre gjennom diskusjoner med et panel av leger. Hver anbefaling klassifiserte vi som sterk (A), moderat (B) eller svak (C), for å gjenspeile styrken og relevansen av dokumentasjonen som lå til grunn for den (1). Retningslinjene sendte vi på høring til profesjonelle og offentlige interessegrupper, samt pasientorganisasjoner, med ønske om tilbakemelding hvis de fant feil eller mangler som kunne dokumenteres.

Fremgangsmåten vi brukte er omtalt i vår første artikkel (1).

Atle Fretheim
atle.fretheim@shdir.no

Arild Bjørndal
Andrew D. Oxman
Enhet for kunnskapshåndtering
Sosial- og helsedirektoratet
Postboks 8054 Dep
0031 Oslo

Audun Dyrdal
Legekontoret U2
Utmarkvn. 2
0689 Oslo

Michael Golding
Brannstasjonen legesenter
Arendalsvei 26a
4898 Grimstad

Leiv Ose
Lipidklinikken
Medisinsk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

Åsmund Reikvam
Institutt for farmakoterapi
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
Postboks 1065 Blindern
0316 Oslo

Per Teisberg
Medisinsk poliklinikk
Rikshospitalet
0027 Oslo

Resultater og diskusjon

Tabell 1 inneholder anbefalingene i disse retningslinjene.

Valg av medikament

I en systematisk oversikt er dokumentasjonen som finnes for forskjellige typer kolesterolsenkende medikamenter sammenliknet, og det konkluderes med at statiner er et klart førstevalg (3). De tre statinene som best er vist å ha effekt på sykdom og/eller død fra kliniske kontrollerte studier, er pravastatin (4–6), lovastatin (7) og simvastatin (8). Like sterk dokumentasjon mangler for fluvastatin og atorvastatin. Fordi alle statinene har samme virkningsmekanisme, kan de sies å tilhøre samme medikamentklasse (9). Det er da også vanlig å regne med at statinenes kolesterolsenkende virkning er en «klasseeffekt». På den annen side: Det kan være grunn til tilbakeholdenhet i bruk av medikamenter som

Fretheim A, Bjørndal A, Oxman AD, Dyrdal A, Golding M, Ose L, Reikvam Å, Teisberg P.

Which cholesterol-lowering drugs should be used in the primary prevention of cardiovascular disease?

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2287–8

Background. Several clinical practice guidelines for the treatment of hypercholesterolaemia are available. The quality of these guidelines varies and the basis for their conclusions is often not clear. We have used systematic and explicit methods in developing a new set of recommendations. This is the last of three articles describing these guidelines.

Material and methods. Evidence was found by a systematic search in databases and reference lists in guidelines and articles. A set of recommendations was prepared based on a critical appraisal of the literature. These were revised through discussions with a panel of physicians, and agreed upon after several iterations. The guidelines were circulated to professional, governmental and patient organisations.

Results and interpretation. Statins should be first-choice drugs for the treatment of hypercholesterolaemia. Total cholesterol below 5 mmol/l and/or LDL cholesterol below 3 mmol/l are the recommended treatment goals for persons at high risk of coronary heart disease.

☞ Se også side 2255

ikke er godt utprøvd, selv om de tilhører en medikamentklasse med etablert nytteverdi (10). Det kan også diskuteres om det er rimelig å regne dem til samme medikamentklasse, blant annet fordi de nyere statinene har en kjemisk struktur som er ganske forskjellig fra de eldre (9), og fordi faren for alvorlige bivirkninger er rapportert å variere mellom preparatene (11).

Behandlingsmål

Det finnes ikke definitiv kunnskap om hva slags behandlingsmål som er det ideelle for lipidsenkende behandling, men et mål på < 5/3 mmol/l er i tråd med anbefalingene som gis i de fleste retningslinjene vi har gjennomgått. Anbefalingene går som oftest ut på at både total- og LDL-kolesterolnivå benyttes som behandlingsmål.

I noen av studiene der man har undersøkt effekten av statinbehandling, har man operert med definerte behandlingsmål. Disse har vært totalkolesterolnivå under 5,2 mmol/l (8) og et LDL-kolesterolnivå under 2,8 mmol/l (7).

Det har vært foreslått å legge mer vekt på prosentvis reduksjon av kolesterolnivået enn det å nå ned til et konkret tall (12). Bakgrun-

Tabell 1 Retningslinjer for medikamentell behandling av hyperkolesterolemi for primærforebygging av hjerte- og karsykdommer

Førstevalg som medikament for behandling av hyperkolesterolemi bør være et statin (A)
Et totalkolesterolnivå under 5 mmol/l og/eller et LDL-nivå under 3 mmol/l er anbefalt behandlingsmål for personer med høy risiko for koronarsykdom (C)

A – sterk anbefaling
C – svak anbefaling

nen er at senkning av kolesterolnivået medfører større gevinst for personer med høyt kolesterolnivå enn for dem med lavt. Dette bygger på observasjonelle data, blant annet fra intervensjonsstudiene med statiner (12, 13).

Uenighet under prosessen

Høringsuttalelsene førte til noen endringer av vårt opprinnelige utkast. Følgende uttrykk for uenighet førte ikke til endringer i våre anbefalinger: Norsk selskap for allmennmedisin mente at premissene for valg av behandlingsmål ikke var tilfredsstillende. Statens legemiddelverk satte spørsmålsteget ved å anbefale statiner generelt uten å ta med i betraktningen at bare noen få av dem har vist effekt på sykdom og død blant personer uten etablert hjerte- og karsykdom. Legemiddelfirmaet MSD var også uenig i at statinene kan betraktes som én medikamentklasse, mens Pfizer gav uttrykk for motsatt oppfatning.

Diskusjon

I de fleste retningslinjene anbefales de samme medikamenter og behandlingsmål for bruk av kolesterolsenkende midler enten midlet skal brukes for primær- eller for sekundærforebygging av hjerte- og karsykdom. Bruk av kolesterolsenkende midler er vist å ha god effekt med tanke på å forebygge nytt hjerteinfarkt. I to av studiene der man har undersøkt bruk av statiner etter hjerteinfarkt, er pasienter opp til 75 års alder inkludert (5, 6).

Hyperkolesterolemi, som vi har tatt for oss i disse retningslinjene, er en av flere typer hyperlipidemier. Hypertriglyseridemi og kombinert hyperkolesterolemi/hypertriglyseridemi er andre varianter. Ikke-farmakologisk behandling er vanlig å anbefale (14). Vi mangler kunnskap om hvorvidt behandling av isolert hypertriglyseridemi reduserer risikoen for utvikling av hjerte- og karsykdom.

Det er en styrke ved disse retningslinjene at vi åpent viser hva slags kunnskap og hvilke avveininger som er lagt til grunn, og at hver anbefaling er gradert slik at leseren selv kan se hvor god kunnskap den bygger på. Det er en svakhet at vi bare i liten grad har tatt økonomiske vurderinger med i beslutningsgrunnlaget for anbefalingene. Både valg av legemiddel og behandlingsmål har økonomiske implikasjoner.

Mens vi har arbeidet med disse anbefalin-

gene, er det publisert tre retningslinjer for primærforebygging av hjerte- og karsykdom på norsk (14–16). Det er enighet om at statinene er den foretrukne medikamentgruppe til behandling av hyperkolesterolemi. Behandlingsmålene er også noenlunde sammenfallende.

Retningslinjene er utviklet som del av et prosjekt finansiert av Helsedepartementet. Verken Helsedepartementet eller Sosial- og helsedirektoratet står nødvendigvis inne for innholdet i artikkelen.

Audun Dyrdal har mottatt reisetilskudd og honorar fra legemiddelfirmaene Bayer, MSD, Pfizer, AstraZeneca og Bristol-Meyers-Squibb, som alle markedsfører kolesterolsenkende legemidler. Leiv Ose har deltatt i forskningsprosjekter med flere legemiddelfirmaer som produserer statiner og har mottatt økonomisk støtte derfra.

Litteratur

1. Fretheim A, Bjørndal A, Oxman AD, Dyrdal A, Golding M, Ose L et al. Retningslinjer for medikamentell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer – hvem bør behandles? Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2277–81.
2. Fretheim A, Bjørndal A, Oxman A, Dyrdal A, Golding M, Ose L et al. Hvilke blodtrykksenkende legemidler bør brukes for primærforebygging av hjerte- og karsykdommer? Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2283–6.
3. Bucher HC, Griffith LD, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 187–95.
4. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–7.
5. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
6. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–57.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
8. 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.
9. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett

- DL. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA* 1999; 282: 1371–7.
10. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999; 354: 1202–4.
11. Charatan F. Bayer decides to withdraw cholesterol lowering drug. *BMJ* 2001; 323: 359.
12. Thompson GR. What targets should lipid-modulating therapy achieve to optimise the prevention of coronary heart disease? *Atherosclerosis* 1997; 131: 1–5.
13. Jacobson TA. «The lower the better» in hypercholesterolemia therapy: a reliable clinical guideline? *Ann Intern Med* 2000; 133: 549–54.
14. Terapienbefaling: behandling av hyperlipidemi. Oslo: Statens legemiddelkontroll (SLK), 2000.
15. Wood D, De Backer G, Færgeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Forebyggelse av koronar hjertesykdom i klinisk praksis. Oslo: Norsk Cardiologisk Selskap, 2000.
16. Meland E, Ellekjær H, Gjelsvik B, Kimsås A, Holmen J, Hetlevik I. Medikamentell forebygging av hjerte- og karsykdommer i allmennpraksis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2643–7.

○