

Videre belysning av statinbehandling: Heart Protection Study

Bakgrunn. Kliniske undersøkelser har vist at statinbruk reduserer forekomsten av koronarsykdom hos pasienter med tidligere hjerteinfarkt eller annen koronarsykdom, hos menn uten kjent koronarsykdom med et høyt kolesterolnivå og hos menn og postmenopausale kvinner med et lavt HDL-kolesterolnivå. Metaanalyse av disse undersøkelsene viser at reduksjonen i LDL-kolesterolnivå er assosiert med reduksjonen i hendelser. Enkelte undersøkelser gir en antydning om at reduksjon i LDL-kolesterolnivå til under en bestemt terskelverdi, ikke gir videre beskyttelse.

Materiale og metode. En kliniker og en statistiker gikk gjennom Heart Protection Study og sammenholdt den med tidligere liknende studier.

Resultater. I Heart Protection Study ble 20 536 menn og kvinner i alderen 40–80 år med koronarsykdom, perifer vaskulær sykdom eller diabetes og totalkolesterolnivå på minst 3,5 mmol/l randomisert til simvastatin 40 mg eller placebo og fulgt i gjennomsnittlig 5,5 år. Ikke-fatal hjerteinfarkt eller koronar død var 11,8 % i placebogruppen og 8,7 % i simvastatingruppen. En liknende reduksjon i risiko var sett hos deltakere med diabetes uten kardiovaskulær sykdom, og det var ingen terskelverdi for LDL-kolesterolnivå der reduksjon i nivået ikke reduserte risikoen.

Fortolkning. Undersøkelsen er i samsvar med metaanalyser som viser at reduksjonen i LDL-kolesterolnivå forklarer reduksjonen i hendelser og bekrefter effekten av statinbruk hos et bredt spekter av pasienter med høy kardiovaskulær risiko.

Heart Protection Study er den sjette i rekken av studier av statinbehandling som har vist at reduksjon av kolesterolnivået reduserer risikoen for sykdom og død (1–7). Studien belyser flere kontroversielle aspekter ved statinbehandling. Hensikten med denne artikkelen er å presentere de sentrale spørsmål tidligere undersøkelser av behandling med

Serena Tonstad

serena.tonstad@ullevål.no

Avdeling for preventiv kardiologi

Ingar Holme

Avdeling for epidemiologi og helseovervåkning

Klinikk for forebyggende medisin

Medisinsk divisjon

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Tonstad S, Holme I.

Treatment with statins: further data from the Heart Protection Study.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 2777–80

Background. Statins have been shown to reduce cardiovascular disease in subjects with coronary heart disease, in men with high cholesterol levels and in men and postmenopausal women with low high-density lipoprotein cholesterol levels. In meta-analysis, reduction in events is associated with reduction in serum low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels, however, some studies have proposed a threshold level for the effect.

Material and methods. A clinician and a statistician reviewed the Heart Protection Study in the context of previous similar studies.

Results. High-risk men and women (n = 20,536) aged 40–80 years with coronary heart disease, peripheral artery disease or diabetes and a cholesterol level of at least 3.5 mmol/l were randomised to simvastatin 40 mg or placebo. After 5.5 years, the incidence of nonfatal myocardial infarction or coronary death was reduced from 11.8 % in the placebo group to 8.7 % in the simvastatin group, and a similar reduction was seen in subjects with diabetes but no cardiovascular disease. There was no threshold of LDL cholesterol below which lowering it did not reduce risk.

Interpretation. The study adds to the body of evidence indicating that cholesterol lowering with statins is indicated for subjects with high risk and that LDL cholesterol reduction explains the reduction in events.

statiner ikke har besvart, referere de viktigste funn i Heart Protection Study og diskutere konsekvensene av studien for den videre praksis i Norge.

Materiale og metode

En kliniker og en statistiker har gått gjennom studien (6, 7). Vi har søkt Medline etter tidligere studier av effekten av statiner på

sykdom og død (1–5) og sammenholdt resultatene.

Resultater

Spørsmål som ikke er besvart i tidligere studier

I fem studier publisert mellom 1994 og 1998 har man konkludert med at behandling med HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner) som simvastatin (1), pravastatin (2–4) og lovastatin (5) reduserer forekomsten av koronar sykdom og død hos personer med (1, 3, 4) eller uten (2, 5) kjent koronarsykdom (tab 1) (6, 7). Studiene har inkludert deltakere med gjennomsnittlig totalkolesterolnivå mellom 5,4 mmol/l (3) og 7,0 mmol/l (2) og gjennomsnittlig LDL-kolesterolnivå mellom 3,6 mmol/l (3) og 5,0 mmol/l (2) i utgangspunktet. Man benyttet medikamenter med noe ulike effekter på lipidnivåene. Studiene har ikke vært utformet for å gi fullstendige svar på følgende spørsmål: Finnes det noen nedre terskelverdi for LDL-kolesterolnivå der behandling med statiner ikke gir gevinst? Får andre pasientgrupper (f.eks. personer med diabetes eller perifer aterosklerose og eldre) den samme risikoreduksjonen av statinbehandling som personer som primært ble inkludert i studiene? I tillegg har man diskutert om reduksjonen i LDL-kolesterolnivå primært forklarer reduksjonen i kardiovaskulære endepunkter eller om andre egenskaper ved bestemte statiner kan ha kliniske effekter (8).

Sammenheng mellom reduksjon i kolesterolnivå og hendelser

Reduksjonen i LDL-kolesterolnivå var på mellom 25 % i AFCAPS/TexCAPS- og LIPID-undersøkelsene og 35 % i 4S (tab 1). Gjennomsnittlig reduksjon i forekomsten av koronare hendelser var mellom 24 % (CARE og LIPID) og 34 % (4S). Regresjonsanalyse har vist at korrelasjonskoeffisienten mellom prosentreduksjon i LDL-kolesterolnivå og koronare hendelser er på 0,62 på gruppenivå (9). Hvilket LDL-kolesterolnivå som oppnås, kan se ut til å ha mindre betydning. I 4S-undersøkelsen var oppnådd LDL-kolesterolnivå noe høyere (3,2 mmol/l) enn nivået i undersøkelsene med mindre reduksjon i koronare hendelser, som følge av at forsøkpasientene i 4S hadde høyere utgangsverdier.

Disse resultatene antyder at prosentre-

Tabell 1 Reduksjon av LDL-kolesterolnivå og av forekomsten av ikke-fatalt hjerteinfarkt eller koronar død i seks undersøkelser av statinbehandling

Studie (referanse)	Antall	Populasjon	Prosent reduksjon i LDL-kolesterolnivå	Prosent reduksjon i ikke-fatalt hjerteinfarkt og koronar død
4S (1)	4 444	Koronarsykdom	35	34
WOSCOPS (2)	6 595	Menn med høyt LDL-kolesterolnivå	26	31
CARE (3)	4 159	Koronarsykdom	28	24
LIPID (4)	9 014	Koronarsykdom	25	24
AFCAPS/TEXCAPS (5)	6 605	Menn og postmenopausale kvinner med lavt HDL-kolesterolnivå	25	25
Heart Protection Study (6, 7)	20 536	Aterosklerotisk sykdom og diabetes mellitus	30	26

4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study, CARE = Cholesterol and Recurrent Events, LIPID = Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease, WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study, AFCAPS/TexCAPS = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, HPS = Heart Protection Study

duksjonen i LDL-kolesterolnivå gir mest informasjon om reduksjonen i forekomsten av koronare hendelser. Metaanalysene av undersøkelser med statiner og andre lipidmodifiserende medikamenter har konkludert med at reduksjonen i relativ risiko var omtrent lik så lenge den prosentvise reduksjonen i kolesterolnivå var lik, uavhengig av utgangsverdien (10–12). Men antall pasienter med et lavt kolesterolnivå og omfanget av LDL-kolesterolreduksjon har vært for begrenset til at disse undersøkelsene har kunnet svare på spørsmålet om det eksisterer noen nedre terskel for effekt.

Subgruppeanalyser i tidligere studier

Ved hjelp av post hoc-analyser av 4S, WOSCOPS, CARE og LIPID har man prøvd å belyse om deltakere som oppnådde større reduksjon av LDL-kolesterolnivået fikk færre koronare hendelser enn deltakere med mindre reduksjon. Analysene har gitt ulike svar på dette spørsmålet. Forfatterne av LIPID-undersøkelsen konkluderte nylig at mesteparten av reduksjonen i antall hendelser kunne tilskrives lipidendringene (13). I 4S-undersøkelsen var risikoen for nye hendelser fire ganger så stor hos pasienter som oppnådde en LDL-kolesterolreduksjon på 10 % i forhold til hos dem som oppnådde en reduksjon på 60 % (14). Imidlertid var det ingen risikoreduksjon hos deltakere i CARE og LIPID som nådde et LDL-kolesterolnivå på < 3,2 mmol/l (15, 16). Den relative risikoen for koronare hendelser i WOSCOPS var lik om LDL-kolesterolreduksjonen var på 12 % eller 31 % (17). Observasjonene har ført til mye omtale av såkalte ikke-lipidrelaterede effekter av statiner på hjerte- og karsykdom (18). I andre subgruppeanalyser har man sett på effekten av statinbehandling hos bestemte pasientgrupper. Disse resultatene har ikke vist forskjeller i forventet effekt mellom ulike grupper. Kvinner og menn, personer med eller uten diabetes mellitus, eldre og yngre ser ut til å få den samme risikoreduksjonen (19–22).

Observasjonsstudier

Observasjonsstudiene har vist at forholdet mellom LDL-kolesterolnivå og risiko for koronarsykdom er log-lineært heller enn lineært, dvs. logaritmen til insidensen av koronarsykdom er tilnærmet lineært forbundet med et økende kolesterolnivå (23). En noe fallende gevinst av stadig større kolesterolreduksjon er derfor å forvente. Men, som påpekt tidligere, ved de lavere LDL-kolesterolnivåene er det statistisk sett vanskelig å fange opp fordelene ved reduksjon uten et svært stort antall personer med lave kolesterolverdier. Data fra populasjoner med meget lave kolesterolverdier viser at relasjonen mellom kolesterolnivå og koronarsykdom ikke flater spesielt ut, men forblir lineær (24).

Andre undersøkelser av behandling med statiner

Andre undersøkelser av behandling med statiner kan gi en antydning om at et så lavt LDL-kolesterolnivå som mulig kan gi gevinst. I én undersøkelse (25) resulterte en LDL-kolesterolreduksjon til 2,4 mmol/l (omtrent 40 %) i mindre koronar aterosklerose enn en reduksjon til 3,5 mmol/l (13 %). I en annen undersøkelse (26) fikk pasienter som ble behandlet med 80 mg atorvastatin (47 % reduksjon i LDL-kolesterolnivå til 2,0 mmol/l) færre iskemiske hendelser sammenliknet med pasienter som fikk vanlig behandling (19 % reduksjon i LDL-kolesterolnivå til 3,1 mmol/l). Studien var ikke utformet for å analysere om en eventuell forskjell i ikke-fatalt infarkt eller koronar død var statistisk signifikant.

Heart Protection Study

Studien ble initiert av forskere ved universitetet i Oxford og er således den første som er blitt utformet, analysert og tolket uavhengig av produsentene av statiner. En av initiativtakerne, Richard Peto, har vist at sammenhengen mellom kolesterolnivå og hjerte- og karsykdom er sterkere enn den som er kommet frem i observasjonsstudier. Dette skyl-

des målefeil og fenomenet «regression dilution»-bias, som beskriver begrensningen i å bruke én enkelt kolesterolmåling for å estimere gjennomsnittlig nivå over en bestemt tidsperiode (27). Med dette som bakgrunn ønsket man å inkludere pasienter med høy risiko for hjerte- og karsykdom uten å ta hensyn til kolesterolnivå. Imidlertid fikk man ikke tillatelse fra Medical Research Council i England til å inkludere personer med utgangsverdier < 3,5 mmol/l i total-kolesterolnivå. Menn og kvinner mellom 40 og 80 år med tidligere hjerteinfarkt eller annen koronarsykdom (fortrinnsvis perkutan transluminal koronar angioplastikk (PTCA) og bypassoperasjon), diabetes type 1 eller type 2, klinisk, angiografisk eller ultralydbasert bevis for carotisstenose eller leggarteriestenose og menn > 65 år med behandlet hypertoni ble rekruttert.

Inklusjonen startet i 1994, og studien ble avsluttet etter gjennomsnittlig 5,5 års oppfølging. Den hadde en faktoriell design for å benytte det store pasientmaterialet og samtidig teste hypotesen om hvorvidt vitamintilskudd reduserte forekomsten av hjerte- og karsykdom. Totalt ble 20 536 personer randomisert til en av fire grupper som fikk enten 40 mg simvastatin og placebo vitaminer (600 mg vitamin E, 250 mg vitamin C og 20 mg betakaroten), placebo simvastatin, både 40 mg simvastatin og ekte vitaminer eller kun placebo simvastatin og placebo vitaminer.

Heart Protection Study – resultater

Det var 75 % menn og 25 % kvinner inkludert. Totalt sett hadde 41 % av deltakerne hatt et tidligere hjerteinfarkt, 24 % hadde annen koronarsykdom og 35 % hadde ingen kjent koronarsykdom. Studien hadde 5 963 deltakere med diabetes type 2 (90 %) eller diabetes type 1 (10 %). Av disse hadde henholdsvis 46 % og 70 % ingen kjent aterosklerotisk sykdom.

Etter som flere undersøkelser av statinbehandling ble publisert, fikk også flere delta-

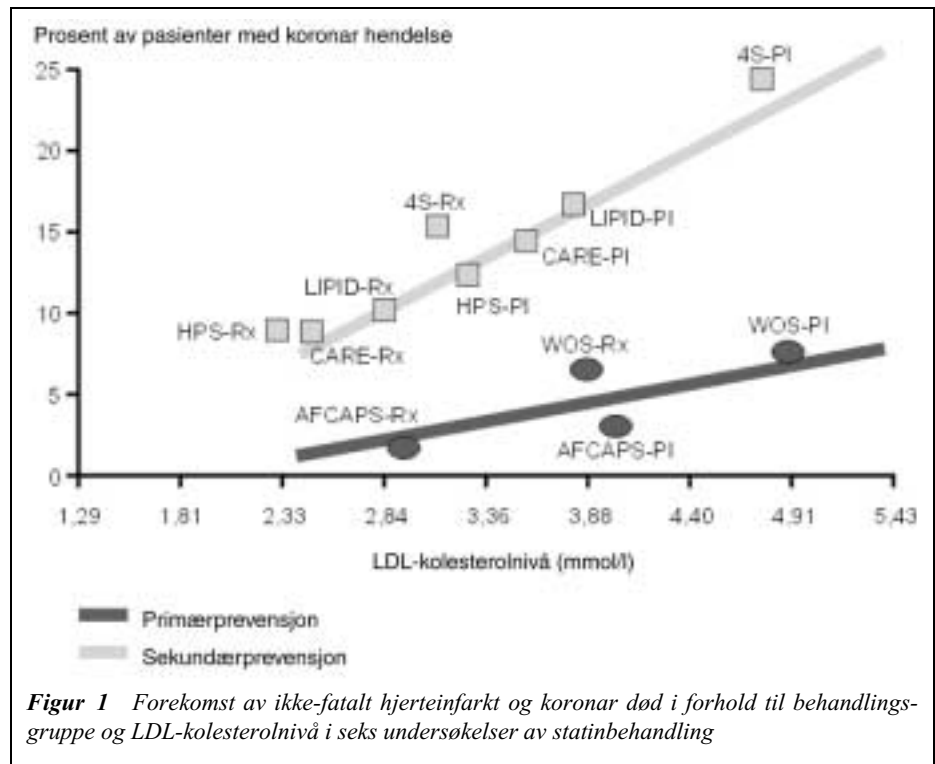
kerne i placebogruppen statiner, gjennomsnittlig 18%. Dette reduserte forskjellen i LDL-kolesterolnivå mellom gruppene fra 1,2 mmol/l til 0,75 mmol/l i løpet av undersøkelsen. Blant deltakerne som ble randomisert til simvastatin, var etterlevelsen på ca. 85%. Forfatterne har beregnet etterlevelsen som 67% (forskjellen mellom 85% og 18%). Denne reduksjonen i etterlevelse gav en gjennomsnittlig forskjell i LDL-kolesterolnivå mellom gruppene på kun 1,0 mmol/l (3,3 mmol/l hos placebogruppen mot 2,3 mmol/l hos simvastatingruppen), mot forventet 1,5 mmol/l.

Vitamintilskuddet hadde ikke noen effekt på forekomsten av hjerte- og karsykdom eller annen sykdom. Det var heller ingen negativ effekt av vitaminer på sykdom og død. Derimot reduserte simvastatin endepunktet total koronarsykdom (ikke-fatalt hjerteinfarkt eller koronar død) med 26% (fra 11,8% til 8,7%; antall som må behandles 32). Forekomsten av hjerneslag ble redusert med 27%, primært på grunn av en reduksjon i iskemisk hjerneslag. Reduksjonen i total hjerte- og karsykdom (koronar sykdom pluss bypassoperasjon/PTCA pluss hjerneslag) var på 24% (fra 25,2% til 19,8%; antall som må behandles 19). Hos deltakere med diabetes uten aterosklerotisk sykdom var risikoreduksjonen i dette endepunktet 31% (fra 13,5% til 9,3%; antall som må behandles 24) (Collins R, foredrag ved European Atherosclerosis Society, Salzburg, 2002).

Diskusjon

Heart Protection Study var så stor at mange viktige undergrupper som kvinner, eldre, pasienter med annen karsykdom personer med diabetes uten kjent hjerte- og karsykdom og pasienter med under middels kolesterolnivå ble rikelig representert og jevnt randomisert. Det ble inkludert for få menn med hypertensjon uten annen aterosklerotisk sykdom (n = 237) til at disse kunne danne noen egen undergruppe. I protokollen for studien fremgikk det at gruppene skulle testes separat, og det er nettopp derfor totalantallet av pasienter ble så høyt. Testingen i undergruppene kan derfor ikke kritiseres på samme måte som i andre forsøk hvor styrkebetraktninger i undergrupper ikke er klargjort. Selv om man Bonferroni-justerer p-verdier etter antall tester, for eksempel ti undergrupper, er funnene i studien signifikante for alle vesentlige undergrupper hva angår endepunktet vaskulære hendelser. Det må derfor konstateres prospektiv kredibilitet og selvstendige resultater for de undergruppetester som er foretatt i studien. Den relative reduksjonen i kardiovaskulære endepunkter var lik uansett gruppe (f.eks. menn og kvinner, eldre og yngre, personer med tidligere koronarsykdom eller uten, personer med eller uten diabetes).

Sammenlikner man funnene med resultater fra de tidligere sekundærpreventive statin-



Figur 1 Forekomst av ikke-fatalt hjerteinfarkt og koronar død i forhold til behandlingsgruppe og LDL-kolesterolnivå i seks undersøkelser av statinbehandling

forsøk, vil man se (fig 1) at Heart Protection Study føyer seg noenlunde inn i mønsteret til de tre andre, men behandlings- og placebo-gruppens resultater ligger på hver side av den estimerte linjen (fra de tre øvrige), slik at studien viser en noe lavere effekt per mmol/l reduksjon i total koronarsykdom enn i tidligere statinforsøk. Også effekten på totalmortalitet (12% reduksjon) er noe i underkant av 4S- og LIPID-undersøkelsene sett i forhold til reduksjonen i LDL-kolesterolnivå. De vaskulære dødsfall utgjorde bare 61% av alle, og det er derfor rimelig at utvanningen av statineffekten ville bli større i Heart Protection Study enn i 4S.

Jo lavere LDL-kolesterolnivå, desto bedre?

Heart Protection Study viser at selv om høyrisikopasienter har et normalt LDL-kolesterolnivå (< 3,0 mmol/l), er den prosentvise effekt omtrent den samme som for pasienter med høyt LDL-kolesterolnivå. Dette er ulikt funnene i CARE, LIPID og WOSCOPS, som viste en avtakende både absolutt og relativ effektstørrelse med fallende behandlet LDL-kolesterolnivå. Mens man f.eks. i CARE-studien observerte 183 hendelser i gruppen med et LDL-kolesterolnivå < 3,2 mmol/l, hadde Heart Protection Study 1 363 tilfeller med et LDL-kolesterolnivå < 3,0 mmol/l.

Forskjell i statinbruk mellom gruppene i studien ble noe lavere enn i de tidligere statinforsøk, ca. 67% mot 80–90%. Derfor ble også reduksjonen i total- og LDL-kolesterolnivå noe lavere enn i disse. Dette er et viktig funn, fordi man alltid kan mistenke at resultater oppnådd i forsøk med høy intern

validitet ikke lett lar seg anvende i praksis. Denne studien viser imidlertid gode kliniske effekter selv med bare moderat til god separasjon av statinbruk. Fordi gjennomsnittlig 26% av pasientene med et høyt LDL-kolesterolnivå i placebogruppen (mot 8% med et lavt nivå) fikk statiner utenom studiestatin, kan ikke resultatene brukes til å konkludere at effekten av statiner på hendelser er uavhengig av effekten på LDL-kolesterolnivå.

Kliniske konsekvenser

Undersøkelsen har konsekvenser for behandlingen av pasienter med etablert aterosklerotisk sykdom, diabetes eller begge deler. Disse gruppene er allerede gitt førsteprioritet i Statens legemiddelverks anbefalinger for lipidbehandling fra 1999 (28) og i de felles europeiske retningslinjer (29). I tillegg viser en metaanalyse at reduksjonen i antall hendelser ved kolesterolreduksjon har vært assosiert med reduksjon i absolutt risiko for koronarsykdom (30). Gevinsten av behandlingen hentes hos deltakere med høy utgangsrisiko. Allikevel blir ofte friske personer med lav risiko og forhøyede kolesterolverdier satt på behandling med statiner fremfor grupper som det er vist har nytte av behandlingen (31). Reglene for blåresept inkluderer ikke personer med diabetes mellitus i dag og bør revurderes.

Retningslinjer i Europa har anbefalt at total- og LDL-kolesterolnivået bør reduseres til henholdsvis < 5,0 mmol/l og < 3,0 mmol/l (30). Resultatene av Heart Protection Study kan føre til revisjon av disse retningslinjene slik at også personer innbefattet i studien som har et LDL-kolesterolnivå < 3,0 mmol/l blir vurdert for bruk av statiner. Vi vil under-

streke viktigheten av å undersøke lipidnivåene før start av statinbehandling, både fordi LDL-kolesterolnivået indikerer absolutt risiko og dermed antall som må behandles og fordi LDL-kolesterolnivået etter behandling er assosiert med kliniske hendelser (fig 1).

Konklusjon

Fra før har undersøkelser med simvastatin, pravastatin og lovastatin vist klar effekt av statiner på sykdom og død hos pasienter med etablert koronarsykdom eller lipidforstyrrelse. Funnene i Heart Protection Study vil ytterligere forsterke behovet for et økt omfang av statinbehandling hos et bredt spekter av pasienter med høy risiko for hjerte- og karsykdom. Resultatene taler også for at statinbehandling forebygger iskemisk hjerneslag. Når det gjelder behandlingsmål for reduksjon i LDL-kolesterolnivå, bør man avvete resultatene av de store forsøk som omhandler dette.

Serena Tonstad har mottatt honorar for foredrag for legemiddelfirmaene MSD, Bristol-Myers Squibb og Pfizer, har fått kongressdeltakelse betalt av MSD og Pfizer og har fått forskningsmidler fra Pfizer og MSD.

Litteratur

1. The 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.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al for the 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.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al for the 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; 355: 1001–9.
4. 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.
5. 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. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
6. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20: 725–41.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
8. Katholi RE, Deitrick CL, Hardiek KJ. If LDL-C is the answer... what was the question? What do the data really show? *Heart Dis* 2001; 3: 2–13.
9. Thompson GR, Packard CJ, Stone NJ. Goals

of statin therapy: three viewpoints. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 26–33.

10. Holme I. Cholesterol reduction and its impact on coronary artery disease and total mortality. *Am J Cardiol* 1995; 76 (suppl): 10C–7C.
11. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. *Circulation* 1998; 97: 946–52.
12. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 187–95.
13. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RAH et al on behalf of the LIPID Study Investigators. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial. *Circulation* 2002; 105: 1162–9.
14. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K et al for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453–60.
15. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins M et al for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893–900.
16. Sacks FM, Moyé LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998; 97: 1446–52.
17. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440–5.
18. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712–9.
19. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614–20.
20. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O et al for the Scandinavian Simvastatin Study Group. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. *Circulation* 1997; 96: 4211–8.
21. Lewis SJ, Moyé LA, Sacks FM, Johnston DE, Timmis G, Mitchell J et al for the CARE investigators. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681–9.
22. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moyé LA, Howard BV, Howard WJ et al for the CARE investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 2513–9.
23. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823–8.

24. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303: 276–82.
25. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous vein coronary artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153–62.
26. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM et al for the Atorvastatin versus Revascularization treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70–6.
27. Clarke R, Shipley M, Lewington S, Youngman L, Collins R, Marmot M et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 341–53.
28. Terapienbefaling: behandling av hyperlipidemi. SLK-publikasjon 2000; 6. Oslo: Statens legemiddelkontroll, 2000.
29. Feely J, McGettigan P, Kelly A. Growth in use of statins after trials is not targeted to most appropriate patients. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 438–41.
30. Sirtori CR, Calabresi L, Marchioli R, Rubins HB. Cardiovascular risk changes after lipid lowering medications: are they predictable? *Atherosclerosis* 2000; 152: 1–8.
31. Wood R, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199–270.

Bokomtaler

- 2790** Swanson W, Swanson MD, red
Kroniske smerter
- 2798** Rønnestad MH,
von der Lippe A, red
Det kliniske intervjuet
- 2798** Langer JW, red
Naturlægemidler
- 2804** Cunningham FG, Gant NF,
Leveno KJ, Gilstrap LC III,
Hauth JC, Wenstrom KD,
red
Williams Obstetrics
- 2804** Chamberlain G, Steer P, red
Turnbull's Obstetrics
- 2807** Naylor R
Medication errors
- 2807** Deitch EA, Vincent J-L,
Windsor A, red
**Sepsis and multiple organ
dysfunction**
- 2808** Hessen DO, Lie T
Mennesket i et nytt lys