

Polypillen – et alternativt konsept i kardiovaskulær profylakse

For ti år siden foreslo britiske epidemiologer en forenklet strategi for risikovurdering og intervensjon for å redusere vår største globale dødsårsak: kardiovaskulær sykdom. Med alder som eneste kriterium kunne hele befolkningen behandles profylaktisk med en «polypille» med seks forskjellige virkestoffer. Her diskuteres grunnlaget for polypillekonseptet, sammensetningen av pillen, status og fremtidsutsikter.

Oda Kristine Sandli
Olav Spigset
Lars Slørdal
lars.slordal@ntnu.no

Kardiovaskulær sykdom er verdens vanligste dødsårsak, og i et globalt perspektiv er iskemisk hjertesykdom og cerebrovaskulær sykdom årsak til nesten 30 % av alle dødsfall (1). Over 80 % disse dødsfallene skjer i lav- og middelinntektsland (2). I løpet av de siste hundre år har kardiovaskulære sykdommer som dødsårsak økt i omfang med en faktor på 4–8 (3). I Norge har mortaliteten vært synkende de siste 40 årene, men kardiovaskulær sykdom er fortsatt dødsårsak nummer én (4).

The INTERHEART study fra 2004 konkluderte med at ni aldersuavhengige risikofaktorer står for 90 % av den totale kardiovaskulære risikoen hos menn og 94 % hos kvinner (5). De viktigste er hypertensjon, røyking, dyslipidemi, diabetes mellitus og psykososiale faktorer, og hypertensjon dominerer kvantitativt (6). Flere studier har vist at blodtrykk er sterkt og direkte assosiert med kardiovaskulær dødelighet og totaldødelighet, slik at risikoen dobles for hver 20/10 mm Hg-økning over 115/75 mm Hg (7).

Gitt denne kunnskapen har den konvensjonelle strategien gått ut på å sette inn tiltak overfor de pasientene som har flest og mest uttalte risikofaktorer. Kjerneeksemplet utgjøres av en praksis med utbredt blodtrykkmåling og påfølgende antihypertensiv farmakoterapi til individer med høyt blodtrykk. Forklaringen ligger i det faktum at personer med de høyeste nivåene av en risikofaktor vil ha størst risiko for å utvikle sykdom.

Trass i at høyrisikoindivider vil ha mest å tjene på forebyggende tiltak, vil de aller fleste dødsfall likevel ramme lav- eller mellomrisikoindivider, rett og slett fordi det er dem det er flest av. Det vil altså ikke nødvendigvis svare seg for befolkningen som helhet at tiltakene blir forbeholdt høyrisikoindivider.

Et eksempel: Hos 100 individer med 20 % risiko for å dø av kardiovaskulær sykdom i løpet av ti år vil det inntreffe 20 slike dødsfall, mens det blant 500 personer med 8 % risiko vil forekomme dobbelt så mange dødsfall i samme periode. Dette er kjent som «the prevention paradox» (8). Paradokset utgjøres av den kanskje intuitive, men like fullt feilaktige slutningen at høyrisikoindividentene står for den kvantitativt dominerende sykdomsbyrden.

I medisinfaget er det lang tradisjon for å prøve å normalisere variabler, inklusive risikofaktorer. I tråd med dette er det blitt ansett som ubegrunnet å redusere et blodtrykk eller et serum-kolesterolnivå som ligger innenfor definerte normalverdier. De fleste som får kardiovaskulær sykdom, vil imidlertid befinne seg i det midlere («normale») området for fordeling av risikofaktorer (8–10).

Alder som eneste screeningmål

En strategi som tar utgangspunkt i monitorering av kjente risikofaktorer i befolkningen og intervensjonstiltak rettet mot individer med de høyeste risikonivåene, betyr at den tallmessig største gruppen som vil få kardiovaskulær sykdom ikke vil få forebyggende behandling.

Hos individer som ikke allerede har opplevd en kardiovaskulær hendelse, er risikoen for hjertesykdom dominert av én faktor alene – alder (11). Anslagsvis 95 % av alle dødsfall på grunn av kardiovaskulær sykdom skjer hos de eldre (menn ≥ 55 år og kvinner ≥ 60 år), som utgjør kun 23 % av befolkningen (12). Ved 55 års alder er risikoen for å få hjerteinfarkt eller slag ca. 1 : 200 per år, et nivå som i seg selv kan begrunne forebyggende behandling (13).

Britiske data viser at risikoen for kardiovaskulær sykdom er 130 ganger høyere hos en 75-åring som hos en 25-åring. Til sammenlikning er risikogradienten for blodtrykk og totalkolesterolnivå i størrelsesorden 5 (14). Statistisk modellering av screening på basis av alder sammenliknet med screening etter tradisjonelle kriterier (15) har vist at

aldersscreening er enklere og har en tilsvarende kostnad-nytte-effekt (16).

Polypillen – en ny måte å tenke på

I en artikkel i *BMJ* i 2003 presenterte professorene Nicholas J. Wald og Malcolm R. Law en ny profylaktisk strategi som de hevdet kunne redusere forekomsten av kardiovaskulær sykdom med over 80 % (17). Forslaget tok utgangspunkt i alder (med en intervensjonsgrense på 55 år for begge kjønn) som eneste kriterium og farmakoterapi basert på hva som til da var kjent: Forfatterne hadde samlet informasjon fra tidligere publiserte meta-analyser og kohortstudier, totalt over 750 studier med 400 000 deltakere, og forsøkte på basis av denne informasjonen å identifisere en optimal dosering/sammensetning av legemidler til kardiovaskulær primærprofylakse i én enkelt pille – den såkalte polypillen.

Wald & Law identifiserte tre risikofaktorer som kunne modifiseres med medikamenter: LDL (low density lipoprotein)-kolesterolnivå, blodtrykk og blodplatefunksjon. For å senke LDL-kolesterolnivået er statiner førstevalg. Alle fem hovedkategorier antihypertensiver ble vurdert for å senke blodtrykket: tiazider, betablokkere, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere, angiotensin II (ATII)-reseptorantagonister og kalsiumantagonister. Acetylsalisylsyre ble valgt ut fra at det er den mest brukte og billigste platehemmeren. I tillegg ble folsyre inkludert for å senke homocysteinivået. Økt homocysteinivå er en risikofaktor for kardiovaskulær sykdom, men senere studier har vist at å senke homocysteinivået ved hjelp av B-vitaminer (folsyre, B₁₂, B₆) ikke har effekt på forekomst av hjertesykdom (18). I nyere kliniske studier er folsyrekomponenten derfor utelatt fra polypillen (19).

Kombinasjonen av medikamenter som møtte kriteriene for inklusjon i denne første utgaven av polypillen var et statin (atorvastatin 10 mg eller simvastatin 40 mg), tre forskjellige blodtrykkssenkende medika-



Illustrasjon © Trond Nordahl/Medicineheads

menter (et tiazid, en betablokker og en ACE-hemmer) i halvparten av standard dose, folsyre og acetylsalisylsyre. Alle medikamentene hadde vært i klinisk bruk i over ti år, var ikke gjenstand for patentrestriksjoner og var grundig dokumentert med henblikk på effekter og bivirkninger.

Wald & Law estimerte på teoretisk basis at dersom en slik kombinasjon ble brukt daglig av alle over 55 år, ville den kunne redusere forekomsten av iskemisk hjertesykdom med 88 % og slagforekomsten med 80 %. En tredel av alle brukere ville ifølge forfatterne få en direkte helsegevinst, med et gjennomsnitt på 11 ekstra leveår uten iskemisk hjertesykdom eller slag.

De beregnet også at mellom 8 % og 15 % av pasientene ville oppleve bivirkninger på grunn av ett eller flere av de seks medikamentene i pillen, hovedsakelig acetylsalisylsyre. Hos 1–2 % ble disse bivirkningene antatt å være så plagsomme at de ville føre til seponering (17).

Respons i fagmiljøet

Anthony Rodgers, medredaktør i *BMJ*, skrev i en lederartikkel i utgaven der Wald & Laws artikkel sto at dette var «one of the boldest claims for a new intervention» i klinisk medisin (20). Redaktør Richard Smith mente at dette kanskje var det viktigste *BMJ* hadde publisert på 50 år (21). Responsen på *BMJ*s hjemmeside var imidlertid overveiende negativ. Flere av kritikerne etterlyste kliniske studier og kunnskapsgrunnlag og var til dels svært skeptiske til det de betraktet som medikalisering av friske mennesker.

Leger lot seg bekymre over «one size fits all»-tankegangen og over at konseptet utfordret både tradisjonell risikovurdering, individualisering av terapialternativer og påfølgende kontroll- og oppfølgingsrutiner. Spesielt fraværet av monitorering ble opplevd som problematisk (22). Pasientene, derimot, syntes å akseptere den manglende monitoreringen (13, 23).

Andre mente at polypillen vil ta oppmerksomheten bort fra den virkelige årsaken til kardiovaskulær sykdom (altså livsstilsfaktorer – som det har vist seg vanskelig å gjøre noe med) og at en polypille kan gi mindre motivasjon for å spise sunt, trene mer og strese ned. Men, som daværende *BMJ*-redaktør Richard Smith påpekte, det er ingen grunn til ikke å gjøre begge deler (24).

Legemiddelindustrien reagerte også negativt, noe som i stor grad kan tilskrives at polypillen kunne produseres av billige generiske innholdsstoffer til en kostnad i størrelsesorden 1 dollar i måneden. Det hevdes for eksempel at polypillen er årsaken til at en multinasjonal gigant som Pfizer har trukket seg ut av utviklingsarbeid innen produktkategorien kardiovaskulære medikamenter (25).

Innebærer polypillekonseptet nødvendigvis en forsterket trend mot medikalisering av tilsynelatende friske mennesker? Noen mener at det motsatte kan skje (11, 24).

Man begynner ikke å ta polypillen fordi man er syk, men kun fordi man har nådd en viss alder og ønsker å redusere den kardiovaskulære sykdomsrisikoen. I så måte er forskjellen liten mellom polypillebrukere og de millioner av friske mennesker som for eksempel inntar vitaminer og mineraler i forebyggende hensikt hver eneste dag.

Fraværet av monitorering av behandlingen vil trolig også bidra til mindre sykdomsfølelse og helseangst. Wald & Law mente at polypillen burde være reseptfri, noe som vil fjerne behovet for legebesøk både som inngangsbillett og for å vedlikeholde og eventuelt justere behandlingen. Når man i tillegg trekker inn det faktum at mange i den relevante alderen allerede medisineres profylaktisk, kan polypillekonseptet kanskje betraktes som det motsatte – altså som en form for demedikalisering.

Imidlertid vil noen ikke tolerere behandling med polypillen. Disse vil i alle tilfeller ha behov for legehjelp og kanskje også individuelt tilpassede strategier – eventuelt med polypiller med endret sammensetning.

Hvor står vi i dag?

Siden polypillekonseptet først ble lansert, er det gjennomført noen kliniske studier, og flere pågår eller er under planlegging (19). Polypillen er også blitt revidert og modernisert, blant annet er folsyre- og acetylsalisylsyrekomponentene tatt ut. På grunn av blødningsfaren anbefales acetylsalisylsyre nå kun som sekundærprofylakse (11, 25).

Ingen av de kliniske studiene som så langt er utført, har demonstrert risikoreduksjoner i den størrelsesorden (> 80%) Wald & Law postulerte. Forekomsten av bivirkninger har også vært høyere enn opprinnelig estimert (19). Dette kan ha flere årsaker. Studieprotokollene avviker noe fra Wald & Laws utgangspunkt (11) – kun én av studiene som er gjennomført inkluderte både et statin, tre antihypertensiver og acetylsalisylsyre (26), men ikke i opprinnelig anbefalte dose. Det er også nærliggende å tro at pasientetterlevelsen er lavere enn Wald & Laws utgangspunkt på 100%. En tredje årsak er at de testede kohortene har hatt en annen fordeling av risikofaktorer enn opprinnelig forutsatt. Endelig er eventuelle helsegevinster ved å redusere homocysteinnivåene uteblitt.

Frihet fra hjertesykdom – hva så?

Kardiovaskulær sykdom legger beslag på store helseressurser, og 98 % av disse utgiftene er knyttet til behandling (27). Hvis polypillekonseptet helt eller delvis innfrir forventningene i form av en drastisk reduksjon i kardiovaskulær sykkelighet, vil dette trolig overgå de endringene man så i nordmenns helse under den annen verdenskrig. Da førte store endringer i livsstil, blant

annet eliminasjon av sukker fra dietten og drastisk redusert tilgang på tobakk, til en sterk nedgang i hjerte- og karrelatert dødelighet (28).

Profylaktisk farmakoterapi som gir drastisk reduksjon i antall tilfeller av kardiovaskulær sykdom, kan frigge store helseressurser. Nytteverdien av dette er særlig stor i utviklingsland, hvor den kardiovaskulære sykdomsbyrden er økende og tilgangen til luftambulans, koronar angiografi, invasive intervensjoner, dyre medikamenter og oppfølging med hyppige legebesøk i beste fall er forbeholdt de få. På bakgrunn av dette er forebygging den eneste realistiske strategien for å tøyte den globale kardiovaskulære epidemien (11).

Oda Kristine Sandli (f. 1987)

er cand.med. fra Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet og turnuslege ved Førde sentralsjukehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Olav Spigset (f. 1963)

er dr.med., overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olavs hospital og professor i klinisk farmakologi ved Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Lars Slørdal (f. 1955)

er dr.med., professor i farmakologi ved Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, og overlege ved Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olavs hospital. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. World Health Organization. Global health risk; mortality and burden of disease attributable to selected major risks. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf [28.1.2011].
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases – World Heart Day 2010. www.who.int/cardiovascular_diseases/en/index.html [28.1.2011].
3. Levenson JW, Skerrett PJ, Gaziano JM. Reducing the global burden of cardiovascular disease: the role of risk factors. *Prev Cardiol* 2002; 5: 188–99.
4. Statistisk sentralbyrå. Dødsårsaker, 2009. www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/index.html [28.1.2011].
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
6. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7: 7S–12S.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh

report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.

8. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 427–32, discussion 433–4.
9. Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *BMJ* 1999; 319: 1562–5.
10. Wald NJ, Law M, Watt HC et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 1994; 343: 75–9.
11. Wald NJ, Wald DS. The polypill concept. *Heart* 2010; 96: 1–4.
12. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ* 2002; 324: 1570–6.
13. Wald DS, Wald NJ. Implementation of a simple age-based strategy in the prevention of cardiovascular disease: the Polypill approach. *J Eval Clin Pract* 2012; 18: 612–5.
14. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1–94.
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
16. Wald NJ, Simmonds M, Morris JK. Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age. *PLoS ONE* 2011; 6: e18742.
17. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
18. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578–88.
19. Sandli OK, Spigset O, Slørdal L. Polypillen som kardiovaskulær profylakse – kliniske studier. *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 620–3.
20. Rodgers A. A cure for cardiovascular disease? Combination treatment has enormous potential, especially in developing countries. *BMJ* 2003; 326: 1407–8.
21. Smith R. The most important BMJ for 50 years? *BMJ* 2003; 326.
22. Viera AJ. The polypill to prevent cardiovascular disease: physicians' perspectives. *Curr Opin Cardiol* 2011; 26: 438–42.
23. Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Randomized Polypill crossover trial in people aged 50 and over. *PLoS ONE* 2012; 7: e41297.
24. Smith R. The polypill story from a ringside seat. *J R Soc Med* 2009; 102: 509–12.
25. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
26. Yusuf S, Pais P, Afzal R et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1341–51.
27. Malekzadeh F, Marshall T, Pourshams A et al. A pilot double-blind randomised placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy («polypill») on cardiovascular risk factors. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1220–7.
28. Strøm A, Jensen RA. Mortality from circulatory diseases in Norway 1940–1945. *Lancet* 1951; 1: 126–9.

Mottatt 27.7. 2013, første revisjon innsendt 4.12. 2013, godkjent 19.12. 2013. Redaktør: Sigurd Høye.

 Podkast på www.tidsskriftet.no