

# Mer intensiv sänkning av LDL-kolesterol – effekt och säkerhet

## Inledning

Aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom är den vanligaste dödsorsaken i Sverige och övriga så kallade i-länder. Riskfaktorer är bl a ålder, rökning, blodtryck, kolesterol i blod samt diabetes. Behandling med statiner sänker kolesterolvärdet och minskar risken för hjärt-kärlhändelser såsom hjärtinfarkt, död i kranskärlsjukdom och stroke.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en meta-analys gjord av Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaboration om effekt och säkerhet av att sänka LDL-kolesterol med hjälp av statiner. Metaanalysen omfattar 26 randomiserade kliniska prövningar. Fem av studierna jämförde mer intensiv statinbehandling med mindre intensiv. Övriga studier jämförde statin med kontroll (placebo/ingen behandling).

### Kommenterad rapport

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81. Epub 2010 Nov 8.

Publikationsdatum: November 2010  
Senaste sökdatum: 2009

### SBU:s kommentar

Statinbehandling i högre dos medförde en ytterligare sänkning av LDL-kolesterol med 0,51 mmol/L och en ytterligare reduktion i allvarliga hjärt-kärlhändelser från 5,3 procent till 4,5 procent per år jämfört med lägre dos.

I de 21 studier där olika statiner jämförts med kontroll (placebo eller ingen behandling) minskade LDL-kolesterolvärdet genomsnittligt med 1,07 mmol/L, medan förekomsten av hjärt-kärlhändelser minskade från 3,6 procent till 2,8 procent per år.

Extrapolerat per 1 mmol/L LDL-kolesterolsänkning var den relativa riskminskningen cirka 20 procent, såväl i studier som jämfört statin i högre dos med

lägre dos som i studier där statin jämförts med kontrollbehandling.

Den sammanvägda dödligheten i alla 26 studier minskade 0,2 procentenheter (absolut riskreduktion, ARR) per 1,0 mmol/L LDL-sänkning och år, motsvarande ungefär 10 procent (relativ riskreduktion, RRR) per 1,0 mmol/L LDL-sänkning och år.

Inga signifikanta skillnader sågs för insjuknande eller död i cancer.

- Resultatet av metaanalysen stöder att högre dos statin jämfört med lägre dos ger en marginellt bättre effekt vad gäller minskad hjärt-kärl dödlighet, samt reduktion av insjuknande i hjärtinfarkt, revaskularisering och stroke pga blodpropp. Nyttan med ytterligare dosökning/ LDL-kolesterolsänkning måste noggrant vägas mot den ökade risken för biverkningar (t ex muskelskador). En hälsoekonomisk analys kan därefter svara på om högdosbehandling är kostnadseffektivt. Nuvarande generiska statinföreskrivning är dock mycket billig.
- De studier som ingår i översikten har lagts upp på mycket olika sätt. Författarna tar med såväl randomiserade studier som jämför statinbehandling med kontrollbehandling (placebo, ingen behandling) som studier som jämför högre dos statiner med lägre dos. Primärpreventiva studier läggs ihop med sekundärpreventiva studier vid stabil hjärt-kärlsjukdom. Studier av patienter med diabetes inkluderas också, liksom studier avseende bloddialyspatienter och patienter med hjärtsvikt.
- Bara två av de tre större dosjämförande studierna visade statistiskt säkerställd minskning av allvarliga hjärt-kärlhändelser. Det bör observeras att detta sammansatta effektmått inkluderar revaskularisering mer än 30 dagar efter randomisering och utgjorde inte primärt effektmått i

alla ingående studier. I exempelvis den dosjämförande öppna (inte blindade) IDEAL-studien (se resultat Tabell 2) var det primära effektmåttet död i koronarsjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt eller hjärtstopp med lyckad återupplivning. I en öppen studie som IDEAL blir ett "prövarbestämt" mjukt utfallsmått som revaskularisering därför extra känsligt för systematiska fel. Författarna motiverar valet av sammansatt effektmått med att detta har använts i en tidigare metaanalys.

- De påvisade effekterna vid låga utgångsvärden för LDL-kolesterol är osäkra, med stora konfidensintervall i både placebokontrollerade och dosjämförande studier. Den genomsnittliga minskningen av LDL-kolesterol i de dosjämförande studierna var endast 0,51 mmol/L. Osäkerheten blir stor när man beräknar den relativa riskminskningen avseende hjärt-kärlhändelser per 1,0 mmol/L sänkning utifrån redan låga LDL-kolesterolvärden, och ett linjärt samband kan inte tas för givet.
- Metaanalysen tillåter ingen säker slutsats om en viss statin är säkrare för patienterna än någon annan. Man analyserade bara antalet fall av rabdomyolys (svår muskelskada). Antalet fall av svåra muskelbiverkningar ökade med dosen. Biverkningarna kan ha underskattats eftersom flera av de stora studierna med atorvastatin inkluderade patienter som redan tidigare behandlats med statin eller att man hade en inkörningsperiod (run-in) varvid bl a patienter som inte tål behandlingen uteslöts. Detta kan också påverka effektberäkningarna i studierna.
- Det finns ett kliniskt behov av att utvärdera om behandling med statiner och andra lipidsänkande läkemedel bör styras av målvärden för LDL-kolesterol eller om man ska använda doser som har dokumenterad effekt på kliniskt viktiga utfallsmått enligt de stora kliniska prövningarna.

## Sammanfattning av originalrapporten

### Om studierna

Totalt inkluderades 26 studier med 169 138 patienter (27 procent kvinnor). Metaanalysen utgör en uppdatering av en tidigare analys [1] och har inkluderat ytterligare sju placebokontrollerade studier samt fem dosjämförande studier.

Varje studie omfattade minst 1 000 patienter och en behandlingstid på minst två år. Av samtliga deltagare hade 19 procent diabetes, 52 procent koronarsjukdom, 15 procent annan kärlsjukdom eller hjärtsvikt medan 41 procent inte hade kranskärlssjukdom eller annan kärlsjukdom.

Antalet hjärt-kärlhändelser räknades om till en riskreduktion per 1 mmol/L vägd sänkning i LDL-kolesterol. LDL-kolesterolvärdet som uppnått i lågdosgruppen i de dosjämförande studierna användes som utgångsvärde.

### Studier med obehandlade kontroller

I de 21 placebo- (eller ingen behandling) kontrollerade studierna med en blandning av primärpreventiva och sekundärpreventiva studier ingick 129 526 deltagare. Tabell 1 visar ett sammanvägt resultat från dessa 21 studier.

### Dosjämförande studier

Fem studier inkluderades som jämfört statinbehandling i högre dos med lägre dos. Två studier på sammanlagt 8 569 patienter med akuta kranskärlssyndrom och tre studier på sammanlagt 30 953 patienter med stabil kranskärlssjukdom. Tabell 2 visar resultat från de fem enskilda dosjämförande studierna.

## Resultat

**Tabell 1** Studier med obehandlade kontroller.

21 studier	N (kvinnor %)	Beh mg/dag	LDL-C (bas) mmol/l	LDL-C Skillnad 1 år	Uppföljning median, år	Händelser totalt (% per år)	
						Statin	Kontroll
Subtotal	129 526 (29)	NA	3,70	-1,07	4,8	7 136/64 744 (2,8) RRR 22%	8 934/64 782 (3,6)

LDL = Low density lipoprotein; NA = Ej tillämpligt; RRR = Relativ riskreduktion

**Tabell 2** Dosjämförande studier.

Studie	N (kvinnor %)	Beh mg/dag	LDL-C (bas) mmol/l	LDL-C skillnad (1 år)	Uppföljning (median, år)	Händelser totalt (% per år)	
						Hög dos	Låg dos
PROVE-IT	4 162 (22)	A80 vs P40	2,62	-0,65	2,1	406 (11,3)	458 (13,1) NS
A to Z	4 497 (24)	S40, S80 vs placebo S20	2,09	-0,30	2,0	257 (7,2)	282 (8,1) NS
TNT	10 001 (19)	A80 vs A10	2,52	-0,62	5,0	889 (4,0)	1 164 (5,4)
IDEAL	8 888 (19)	A40-80 vs S20-40	2,64	-0,55	4,8	938 (5,2)	1 106 (6,3)
SEARCH	12 064 (17)	S80 vs S20	2,50	-0,39	7,0	1 347 (3,6)	1 406 (3,8) NS
Subtotal	39 612 (19)	NA	2,53	-0,51	5,1	3 837/19 829 (4,5) RRR 15%	4 416/19 783 (5,3)

Händelser = Allvarliga hjärtkärnhändelser (död i koronarsjukdom, icke dödlig hjärtinfarkt, revaskularisering och ischemisk stroke såsom de definierats i metaanalysen av CTT, dvs inte nödvändigtvis de enskilda studiernas primära händelser).

A = Atorvastatin; A80 = Atorvastatin 80 mg/dag; bas = Baslinjevärde; LDL = Low density lipoprotein; NA = Ej tillämpligt; P = Pravastatin; S = Simvastatin; RRR = Relativ riskreduktion

Omräknat per 1,0 mmol/l LDL-kolesterolsänkning, i de fem dosjämförande studierna, var den relativa riskminskningen 28 procent per år. Endast i två av de tre större studier erhöles en signifikant effekt med CTT-definitionen som inkluderande revaskularisering.

### Sammanvägt resultat från samtliga studier

Vid sammanvägning av de 26 studierna var den årliga incidensen av allvarlig hjärt-kärnhändelse 3,2 procent i behandlingsgrupperna och 3,6 procent i kontrollgrupperna (även lägre dos). Detta ger en årlig riskreduktion på 20 procent och omräknat till relativ riskreduktion per 1,0 mmol/L LDL-kolesterol blir det 22 procent (95% konfidensintervall 20-24).

Den sammanvägda totalmortaliteten minskade med ungefär 10 procent per 1,0 mmol/L LDL-sänkning, framför allt beroende på minskning i allvarliga hjärthändelser (död i kranskärslsjukdom och av andra hjärtrelaterade händelser). Inga signifikanta effekter erhöles på insjuknande eller död i cancer.

### Slutsatser enligt originalrapporten

- Ytterligare reduktion av LDL-kolesterolvärdet ger en säker ytterligare sänkning i allvarliga kardiovaskulära händelser.
- För varje 1,0 mmol/L reduktion i LDL-kolesterolvärdet erhålls cirka 20 procent minskning i hjärtkärnhändelser.
- Resultatet stöder inte att det finns ett LDL-kolesteroltröskelvärde under vilket det inte lönar sig att sänka ytterligare. Detta skulle innebära att en sänkning av LDL-kolesterol i storleksordningen 2-3 mmol/L skulle reducera hjärt-kärlrisken med 40-50 procent.

### SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter (AMSTAR) [2]. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. Rapporten saknar hälsoekonomisk utvärdering.

### Aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom

Aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom är den vanligaste dödsorsaken i så kallade i-länder. Riskfaktorer är bl a ålder, rökning, högt blodtryck, diabetes och kolesterolkoncentrationen i blod. Behandling med statiner sänker kolesterolvärdet och minskar risken för hjärt-kärlhändelser såsom hjärtinfarkt, död i kranskärlssjukdom och stroke.

### Lipidsänkande läkemedel, primärprevention, sekundärprevention

Statiner verkar genom att hämma kolesterolsyntesen i levern. De har även andra, så kallade pleiotropa\* effekter (t ex antiinflammatoriska effekter som leder till sänkt CRP), vars eventuella betydelse är oklara. Besvärande biverkningar från musklerna kan i sällsynta fall bli mycket allvarliga (rabdomyolys – muskelsönderfall). Högre dos och högre ålder ökar risken för sådana biverkningar.

Behandling med statiner för att förebygga återinsjuknande i kranskärlssjukdom, så kallad sekundärprevention, är etablerad och ges högsta prioritet i Socialstyrelsens riktlinjer. Primärprevention är behandling för att minska risken för att insjukna första gången. Nyttan vid primärprevention är mer diskutabel och behandling ska ges med hänsyn tagen till patientens absoluta risk när olika riskfaktorer vägs samman [3].

Blodlipider kan också minskas med andra läkemedel såsom fibrater och ezetimib. Ezetimib hämmar upptaget av kolesterol från tarmen och används främst för att få ytterligare sänkning av kolesterol i samband med statinbehandling. Det finns emellertid ännu ingen dokumentation om effekter av ezetimib på kardiovaskulära händelser förutom vid kombinationsbehandling med statin hos patienter med njursjukdom [4].

\* Effekt på flera system.

### Revaskularisering

Revaskularisering innebär återställande av blodföde i kranskärl med ballongvidgning och stent (nätrör som placeras i det förträngda området) alternativt kranskärlskirurgi.

### Kolesterol, fysiologi

Kolesterol är en vattenolöslig substans och en essentiell byggsten i cellernas membran. Det tas upp från födan och kan också tillverkas av cellerna själva. Det största tillskottet till kroppens dagliga kolesterolbalans kommer från leverns egensyntes av kolesterol som kan hämmas av statiner. Lipoproteiner transporterar lipider i blodet och LDL (low density lipoprotein) är blodets kvantitativt viktigaste kolesteroltransportör. Cellerna har speciella receptorer, LDL-receptorer, som binder LDL varefter LDL-partikeln tas upp och kolesterolet kan användas av cellen. Stora epidemiologiska studier har visat att LDL-kolesterolvärdet i blod korrelerar till risk för att insjukna i aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom.

## Lästips

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för kranskärlsjukdom; 2007.

Läkemedelsverkets riktlinjer "Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom", 2006.

Läkemedelsboken 2012. Läkemedelsverket.  
Blodfettsubbningar, sid 331.

## Referenser

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78. Epub 2005 Sep 27.
2. Shea BJ, Grimshaw J M, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
3. Wilhelmson L, Wedel H, Conroy R, Fitzgerald T. Det svenska SCORE-diagrammet för kardiovaskulär risk. Öppnar för bättre möjligheter att förebygga hjärt-kärlsjukdom. *Läkartidningen* 2004;101: 1798-801.
4. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92. Epub 2011 Jun 12.

**Projektgrupp****Sakkunnig**

Sigurd Vitols, SBU

**Granskare**

Paul Hjemdahl, professor i klinisk farmakologi, Institutionen för medicin Solna, Enheten för klinisk farmakologi, Karolinska Institutet

Peter M Nilsson, professor i klinisk kardiologisk forskning, Institutionen för kliniska vetenskaper samt Akutcentrum, Lunds universitet

**Projektledare**

Sigurd Vitols, SBU

**Kommenterad rapport**

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Lancet 2010;376:1670-81. Epub 2010 Nov 8.

**SBU utvärderar sjukvårdens metoder**

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar publicerad: 2012-04-03  
Originalrapporten publicerad: November 2010  
Rapporten kan hittas på [www.sbu.se/ LDL\\_kolesterol](http://www.sbu.se/ LDL_kolesterol).

Läs fler SBU Kommenterar på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU  
Programchef: Jan Liliemark, SBU  
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering  
Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17  
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60  
E-post: [info@sbu.se](mailto:info@sbu.se) • [www.sbu.se](http://www.sbu.se)