

Statinbehandling av blodtrykkspasienter

Sammendrag

Bakgrunn. Hypertensjon og dyslipidemi disponerer for kardiovaskulære hendelser selv ved lett eller moderat forhøyet blodtrykk og relativt «normale» lipidverdier. Hensikten med studien var å undersøke effekten av kolesterolsenkende behandling på forekomsten av koronar hjertesykdom hos hypertensive pasienter med moderate eller lave verdier av serum-kolesterol.

Materiale og metode. 10 305 hypertensive pasienter (40–79 år) med totalkolesterolnivå $\leq 6,5$ mmol/l og minst tre risikofaktorer for koronar hjertesykdom ble randomisert til 10 mg atorvastatin eller placebo i The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). Det primære kombinerte endepunktet var ikke-fatal hjerteinfarkt og fatal koronarsykdom.

Resultater. Studien ble stoppet tidligere enn planlagt etter en median oppfølgingstid på 3,3 år. I alt var det 100, respektive 154 hendelser i atorvastatin- og placebogruppen, hvilket utgjør 36 % relativ risikoreduksjon i det primære endepunktet ($p = 0,0005$). Hjerneslagsfrekvensen ble redusert med 27 % ($p = 0,02$), og totaldødeligheten gikk ned 13 % ($p = 0,165$). Ikke-kardiovaskulær dødelighet var lik i de to behandlingssarmene.

Fortolkning. 10 mg atorvastatin daglig til blodtrykkspasienter med moderat total risiko gir betydelig reduksjon av risikoen for koronarsykdom, uavhengig av utgangsverdien av kolesterol.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Basert på en artikkel publisert i *Lancet* (11)

Arne Svilaas
asvilaas@online.no
Nymoens legekontor
Nymoens Torg 9
3611 Kongsberg

Sverre Kjeldsen
Kjell Midtbø
Arne Westheim
Hjertemedisinsk avdeling
Ullevål universitetssykehus

Jan Otto Syvertsen
Varna legesenter
1521 Moss
På vegne av den norske styringskomiteen for ASCOT-studien

Selv ved lett/moderat forhøyet blodtrykk og serum-kolesterolverdier hittil betraktet som normale, disponerer hypertensjon og dyslipidemi for kardiovaskulære hendelser (1–3). Hos høyrisikopasienter ses effekt av statiner ved kolesterolverdier ned til 3,5 mmol/l (3).

ASCOT (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) er en uavhengig multisenterstudie som pågår nå. To antihypertensive regimer sammenliknes når det gjelder forebygging av koronare hendelser hos pasienter uten kjent koronarsykdom (4). Her omtales den lipidsenkende armen i ASCOT. Hensikten var å undersøke effekten av kolesterolsenkende behandling på forekomsten av koronar hjertesykdom hos hypertensive pasienter med moderate/lave serum-kolesterolverdier.

Materiale og metode

For å bli inkludert skulle pasientene ha hypertensjon uten kjent koronarsykdom. Blodtrykkskriterier var $> 160/100$ mm Hg ved tidligere ubehandlet blodtrykk eller $> 140/90$ mm Hg ved behandlet blodtrykk. Pasientene skulle være i alderen 40–79 år og ha minst tre risikofaktorer for koronar hjertesykdom.

Pasientene ble randomisert til kalsiumantagonist (amlodipin) og ev. ACE-hemmer eller betablokker (atenolol) og ev. diuretikum. Behandlingsmålet for blodtrykk er $< 140/90$ mm Hg, $< 130/80$ mm Hg ved diabetes. Pasienter med totalkolesterolnivå $\leq 6,5$ mmol/l og triglyseridnivå $\leq 4,5$ mmol/l som ikke brukte lipidsenkende medisin ved inklusjon i ASCOT, ble i tillegg inkludert i en dobbeltblind, randomisert studie for sammenlikning av kardiovaskulære effekter av 10 mg atorvastatin mot placebo: Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Pasienter i ASCOT-studien med totalkolesterolnivå over 6,5 mmol/l burde få statinmedikasjon uansett.

Studien startet i 1998 og blir utført hovedsakelig i allmennpraksis i de nordiske land og

ved sykehus i Storbritannia og Irland. Av 19 342 pasienter (2 226 i Norge) ble 10 305 inkludert i lipidarmen, herav 19 % kvinner. Det var ingen forskjeller i demografiske data mellom statin- og kontrollgruppen ved inklusjon. Gjennomsnittlig verdi for totalkolesterol var 5,5 mmol/l, LDL-kolesterolnivået var 3,4 mmol/l. Gjennomsnittlig antall risikofaktorer i tillegg til hypertoni var 3,7, og de hyppigst registrerte var mannlig kjønn, alder > 55 år og mikroalbuminuri (fig 1).

Det primære kombinerte endepunktet er ikke-fatal hjerteinfarkt og fatal koronarsykdom. Hjerneslag, død og en rekke andre sekundære og tertiære endepunkter er forhåndsdefinert. Hovedstudien skal gå til 1 150 primære endepunkter er oppnådd eller til pasientene har minimum fem års gjennomsnittlig oppfølgingstid.

Resultater

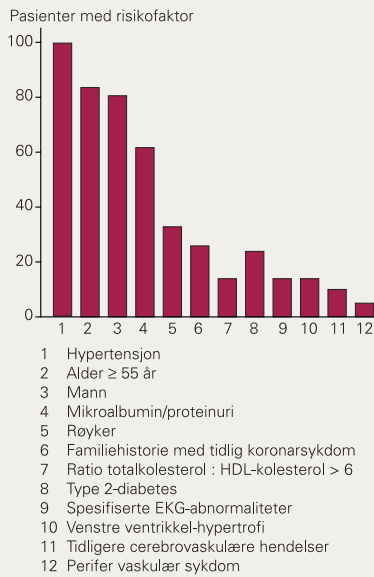
I september 2002, etter en mediantid på 3,3 år, ble lipidarmen av studien stoppet. 100 hendelser var da registrert hos dem som fikk 10 mg atorvastatin (1,9%), mot 154 i placebogruppen (3,0%) – en relativ risikoreduksjon på 36 % med henblikk på det primære endepunktet ($p = 0,0005$) og NNT over fem år på 58. Resultatet var uavhengig av utgangsnivået av kolesterol. Forskjellen i gruppene kunne observeres i første år av studien (fig 2), og effekten på det primære endepunktet var i prinsippet lik i alle forhåndsdefinerte subgrupper. Det var ikke signifikant reduksjon i det primære endepunktet ved diabetes og hos kvinner.

Tilsvarende forskjeller i favør av 10 mg atorvastatin ble registrert for hjerneslag (27%) og totalt antall koronare hendelser (29%). Totalt antall kardiovaskulære hendelser ble redusert med 21 % hos dem både med og uten diabetes og hos begge kjønn. Det var 185 dødsfall i stavinggruppen, mot 212 i placebogruppen, en ikke-signifikant forskjell på 13 % ($p = 0,165$). Ikke-kardiovaskulær død, død av kreftsykdom og påvirkning på leverenzymmer var lik i gruppene.

Hovedbudskap

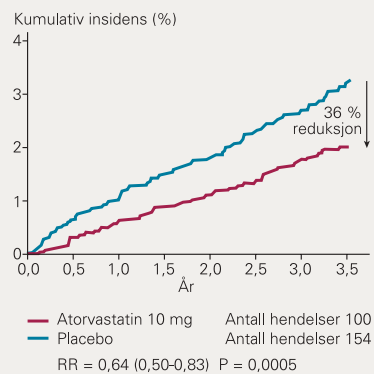
- Blodtrykkspasienter bør gis bred risikovurdering
- Statinbehandling, additiv til blodtrykkskontroll, reduserer risikoen for hjerteinfarkt og hjerneslag
- Effekten av statiner er uavhengig av kolesterolnivået før behandling

Figur 1



The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): Pasientpopulasjon og risikoprofil. Alle pasientene i ASCOT har hypertensjon pluss minst tre risikofaktorer for koronarsykdom

Figur 2



Kumulativ incidens av det kombinerte endepunktet ikke-fatal hjerteinfarkt og fatal koronarsykdom i statergruppen og placebogruppen. RR = relativ risikoreduksjon (95 % konfidensintervall)

Blodtrykket ble likt redusert i de to gruppene og var 138/80 mm Hg ved sluttbesøket. Etter ett år reduserte 10 mg atorvastatin totalkolesterolnivået med 1,3 mmol/l og LDL-kolesterolnivået med 1,2 mmol/l, sammenliknet med placebo.

Diskusjon

De fleste blodtrykkspasienter har flere risikofaktorer, og i den undersøkte aldersgruppen (gjennomsnittlig 63 år) er ASCOT representativ for pasienter fra den kliniske hverdag. Vi så 36 % relativ risikoreduksjon av hjertein-

farkt og koronardød etter bare vel tre års behandling med en relativt lav dose av atorvastatin hos velbehandlede blodtrykkspasienter. Hadde denne delen av ASCOT-studien pågått i de planlagte fem år, ville risikoreduksjonen muligens blitt enda noe høyere.

ASCOT-LLA føyer seg inn blant primærpreventive statinstudier (5–8), illustrert i figur 3. Effekten av atorvastatin er uavhengig av kolesterolnivået før behandling, og det synes ikke å være noen nedre grense for kolesterolnivå når det gjelder effekt av atorvastatin. Studien støtter resultatene fra Heart Protection Study (HPS), og viser at statinmedikasjon er indisert hos høyrisikopasienter for aterosklerotisk sykdom opp til 80 års alder uansett kolesterolnivå, i hvert fall når totalkolesterolnivået er over 3,5 mmol/l (3). Den lipidsenkende behandlingen hos høyrisikopasienter bør titreres til 30 % reduksjon av totalkolesterolnivået og 40 % reduksjon av LDL-kolesterolnivået, og det er ønskelig å få totalkolesterolnivået ned til < 4 mmol/l og/eller LDL-kolesterolnivået ned til < 2 mmol/l (2).

Reduksjonen i ASCOT på 27 % når det gjelder hjerneslag er på linje med de beste sekundærpreventive studier (1, 5, 6). Manglende effekt på det primære endepunkt ved diabetes er likevel overraskende, siden bl.a. 4S-studien (9) og HPS-studien (3) viste ekstra stor gevinst av statinbehandling ved diabetes. Forklaringen kan delvis være at flere diabetikere enn ikke-diabetikere på placebo fikk statin under studien («drop-in»), og at studien ble avbrutt tidlig. Effekt på totalt antall kardiovaskulære hendelser hos diabetikere bekrefter at denne pasientgruppen skal ha statinbehandling (1–3, 9, 10).

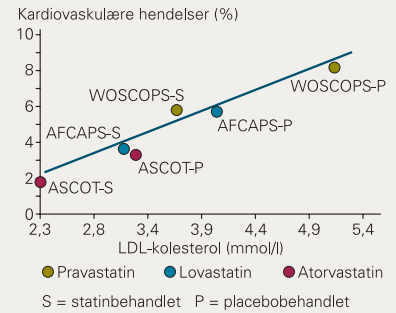
Den ikke-signifikante reduksjonen av totalt antall kardiovaskulære hendelser hos kvinner kan skyldes manglende statistisk styrke, siden det var totalt kun 36 primære endepunkter blant kvinnene. Reduksjonen på 13 % av totalmortaliteten er sammenliknbar med den observerte reduksjonen i mortalitet på 12 % fra blodtrykksstudier (2).

Gjeldende europeiske (2) og amerikanske (1) retningslinjer definerer personer med høyt blodtrykk som høyrisikopasienter for koronarsykdom, hjerneslag og andre manifestasjoner av aterosklerotisk sykdom. ASCOT-LLA bekrefter at statinbehandling av blodtrykkspasienter med moderat total risiko gir signifikant reduksjon av risikoen for koronarsykdom og koronardød, additiv til god blodtrykkskontroll. Risikoreduksjonen skjer ved moderate til lave kolesterolverdier, uavhengig av kolesterolnivå før behandling.

Norsk studieledelse

E.V. Bjarbæk, C. von Brandis, K.J. Dahl, J.-E. Davidsen, K. Forfang, E. Gerdtts, R. Gundersen, T. Hole, H. Istad, T. Johnsen, J. Julsrud, S.E. Kjeldsen, P.D. Norheim, V. Opshaug, I. Os, T.R. Pedersen, H. Schartum-Hansen, T.P. Stavsen, H.P. Stokke, A. Svilaas, J.O. Syvertsen, D.T. Torvik, A. Westheim.

Figur 3



Forekomst av koronare hendelser etter fem år i forhold til nivå av LDL-kolesterol i primærpreventive studier (5–8). Data fra ASCOT-LLA ekstrapolert til fem år (WOSCOPS = West of Scotland Coronary Study, AFCAPS = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)

Liste over norske leger som er med i forsøksprosjektet er angitt i originalartikkelen (11).

Oppgitte interessekonflikter: Alle forfattere har mottatt honorarer og/eller forskningsstøtte fra ett eller flere av følgende firmaer: AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, MSD, Novartis, Pfizer, Pharmacia, Roche, Schering-Plough.

Litteratur

1. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
2. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
3. 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.
4. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens* 2001; 6: 1139–47.
5. West of Scotland Coronary Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339–42.
6. 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.
7. Kastelein JJP. The future best practice. *Atherosclerosis* 1999; 143 (suppl 1): 17–21.
8. Tonstad S, Holme I. Videre belysning av statinbehandling: Heart Protection Study. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2777–80.
9. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Færgeman O, Olsson AG, Thorgerisson G. 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.
10. Claudi T, Birkeland K, Jensen T. Statiner og diabetes – indikasjoner og refusjonsregler. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1564–5.
11. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.