

# Statinbehandling av eldre

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Tidligere studier av statinbehandling har inkludert få personer  $\geq 70$  år. Eldre har høy risiko for hjerte- og karsykdom, men sikkerheten ved bruk av statiner kan være redusert og risikoen for medikamentinteraksjoner er stor. Nylig ble en randomisert undersøkelse av effekten av pravastatin på forekomsten av hjerte- og karsykdom hos eldre publisert.

**Materiale og metode.** En statistiker og en kliniker gikk gjennom PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)-undersøkelsen og sammenholdt resultatene med subgruppeanalyser av eldre i tidligere studier av statinbehandling.

**Resultater.** Subgruppeanalyser fra tre tidligere studier har vist at statinbehandling reduserer forekomsten av hjerte- og karsykdom hos personer  $\geq 65$  år med koronarsykdom. Heart Protection Study (HPS) inkluderte eldre med kjent aterosklerotisk sykdom, mens i PROSPER-studien hadde kun 44 % av deltakerne slik sykdom. Forskjellen i hendelser mellom statin- og placebo-gruppene hos individer  $\geq 70$  år var 6,1 % i subgruppeanalysen av HPS-undersøkelsen etter fem år og 2,1 % i PROSPER-undersøkelsen etter tre år (number needed to treat henholdsvis 16 og 48). Når det gjelder hjerneslag og kreft, var det motspringende resultater i de to studiene.

**Fortolkning.** Eldre med hjerte- og karsykdom kan ha nytte av behandling med statiner. Man har ikke data som viser at statinbehandling reduserer totalmortaliteten hos friske eldre.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:**  
Se til slutt i artikkelen

**Ingar Holme**

*Ingar.holme@ulleval.no*

Avdeling for epidemiologi og helseovervåkning

**Serena Tonstad**

Avdeling for preventiv kardiologi

Klinikk for forebyggende medisin

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Store forsøk har vist at kolesterolreduserende statiner gir vesentlig reduksjon i forekomsten av hjerte- og karsykdom blant høyrisikoindivider. De fleste forsøkene har hatt få deltakere over 70 år. Det er derfor reist spørsmål om effektestimaterne er gyldige blant eldre og om statiner også har effekt på hjerneslag. Det er også reist spørsmål ved sikkerheten ved langtidsbruk av statiner når det gjelder utvikling av kreft og andre bivirkninger. Faren for uønskede effekter vil kunne være større blant eldre grunnet polyfarmasi, endret medikamentmetabolisme og tilstedeværelsen av andre sykdommer.

I den senere tid er det blitt friggitt resultater fra et randomisert forsøk blant eldre (1). Kunnskapsbasen er derfor blitt sikrere når det gjelder å vurdere spørsmålene over. Vi vil kort presentere og kommentere hovedresultatene fra undersøkelsen og sammenlikne disse med resultatene fra tidligere studier.

## Materiale og metode

En statistiker og en kliniker har gått gjennom PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)-studien (1). Vi har sammenholdt resultatene med tidligere identifiserte undersøkelser (2) der man har publisert resultater fra subgrupper av eldre. I tillegg søkte vi i Medline med søkeordene «statiner» og «eldre» (56 referanser) for prospektive kohortstudier i perioden 1993–2003. Vi fant kun én slik studie, Cardiovascular Health Study, som refereres.

## Resultater

### Forventede resultater ut fra tidligere studier

I tidligere forsøk finner man typisk at en reduksjon på 1 mmol/l i LDL-kolesterolnivå opprettholdt i fem år gir en relativ risikoreduksjon for hjerte- og karsykdom på omtrent 25 % (2). Dette er likevel bare så vidt over halvparten av hva man forventer ut fra langtids epidemiologiske undersøkelser i store og for det meste friske populasjoner. Årsaken til at effekten er såpass lav, er delvis at

virkingen av reduksjon i LDL-kolesterolnivået setter inn gradvis. Laws modell er mye brukt, og foreslår ingen effekt første år, 50 % av full effekt det neste og deretter full effekt fra det tredje året (3). En slik modell indikerer at man bare oppnår 70 % av den forventede virkingen i løpet av fem år. Man må dessuten ta hensyn til at medikamentell etterlevelse ofte bare er 70–80 %.

### PROSPER: En randomisert studie blant eldre

I PROSPER ble 5 804 menn (48 %) og kvinner med høy risiko for hjerte- og karsykdom i alderen 70–82 år randomisert til 40 mg pravastatin eller placebo. Nesten halvparten av individene (44 %) i studien hadde kjent hjerte- og karsykdom. Gjennomsnittlig brukte deltakerne 3,6 medikamenter i tillegg til studiemedisinen. De hadde godt kognitivt funksjonsnivå og var stort sett selvhjulpne i dagliglivets aktiviteter, slik man kan forvente blant individer som velger å delta i langvarige kliniske forsøk. Oppfølgingstiden med hensyn til kardiovaskulære endepunkter var 3,2 år. Gjennomsnittlig LDL-kolesterolnivå var 3,8 mmol/l ved start. Til tross for en netto forskjell på 1,0 mmol/l i LDL-kolesterolnivå mellom gruppene, ble risikoen angående det primære endepunktet – koronar død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller slag – redusert med kun 15 % (95 % konfidensintervall 3–26 %;  $p = 0,014$ ) fra 16,2 % i placebo-gruppen til 14,1 % i pravastatin-gruppen.

Dette var altså noe lavere enn de om lag 25 % man kunne ha forventet. Imidlertid dekket 95 %-konfidensintervallet en effektstørrelse på 25 %, slik at data fra PROSPER ikke er helt uforenlige med tidligere resultater. Et annet viktig poeng er at forsøket bare varte i 3,2 år, ikke i fem, som de øvrige forsøk. Hvis Laws modell (3) anvendes, kunne effekten i et fem års forsøk ha vært



## Hovedbudskap

- Eldre opptil 80 år med hjerte- og karsykdom eller diabetes bør få statinbehandling
- Nytt av behandlingen er ikke påvist hos koronarfriske eldre
- Forsiktighet bør utvises hos skrøpelige eldre med eller uten hjerte- og karsykdom og når det foreligger polyfarmasi

**Tabell 1** Endepunktsdata for Heart Protection Study (HPS) og PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) for eldre  $\geq 70$  år

| Endepunkt           | HPS (simvastatin 40 mg)                             |            |                 | PROSPER (pravastatin 40 mg) |            |                 |
|---------------------|-----------------------------------------------------|------------|-----------------|-----------------------------|------------|-----------------|
|                     | Statin                                              | Placebo    | Prosent endring | Statin                      | Placebo    | Prosent endring |
|                     | Antall (%)                                          | Antall (%) |                 | Antall (%)                  | Antall (%) |                 |
| Vaskulære hendelser | 690 (23,6)                                          | 829 (29,7) | -21             | 408 (14,1)                  | 473 (16,2) | -15             |
| Hjerneslag          | 170 (5,8)                                           | 236 (8,2)  | -29             | 135 (4,7)                   | 131 (4,5)  | +3              |
| Kreft               | 345 (11,8)                                          | 329 (11,4) | +4              | 245 (8,5)                   | 199 (6,8)  | +25             |
| Total død           | Ikke publisert for denne aldersgruppen <sup>1</sup> |            |                 | 298 (10,3)                  | 306 (10,5) | -2              |

<sup>1</sup> Total død var redusert fra 14,7 % i placebogruppen til 12,9 % i simvastatingruppen i alle aldersgrupper (40–80 år) sett under ett

ca. 28 %. Et tredje poeng er at effektene på hjerneslag og koronare hendelser syntes å være ulike. Undersøkelsen indikerte 3 % økt risiko for hjerneslag i pravastatingruppen sammenliknet med placebogruppen, mens de koronare hendelsene ble redusert med 19 %. Imidlertid er forskjellen mellom disse effektstørrelsene (-3 % og +19 %) ikke statistisk signifikante, så vi kan ikke påstå med noen grad av sikkerhet at en slik heterogenitet var til stede. En forklaring på den manglende effekten på hjerneslag kan være at det tar lengre tid å utvikle effekt på hjerneslag enn på koronarsykdom. Dette støttes dog ikke av en tilsvarende analyse i Heart Protection Study.

Man fant ingen forskjell i bivirkninger mellom pravastatin- og placebobehandlede individer. Noe overraskende fant man en overhyppighet av kreft i pravastatingruppen. En nærmere analyse viste at denne inntraff tidlig og var spredt på en rekke organer og derfor virket tilfeldig. Forfatterne utførte også en metaanalyse av alle pravastatinforsøk med kliniske endepunkter og fant ingen samlet overhyppighet av kreft. I denne metaanalysen var imidlertid ikke alder begrenset til 70 år eller mer. For at metaanalysen skulle vært relevant burde en slik restriksjon vært innført. Studien kunne ikke bekrefte hypotesen om at pravastatin gir redusert risiko for nedsatt kognitiv funksjon. Det er liten grunn til å tro at dette skyldes manglende statistisk styrke i dette store materialet, selv om de anvendte instrumentene er beheftet med måleusikkerhet.

**Subgrupper av eldre i tidligere studier**  
Av de tidligere studiene av statinbehandling (2) har man i 4S-, CARE- og LIPID-undersøkelsen blant personer med koronarsykdom funnet omtrent tilsvarende risikoreduksjon blant deltakere  $\geq 65$  år som blant resten av deltakerne (4–6). AFCAPS/TexCAPS-undersøkelsen, som innebefattet individer med lav risiko, rapporterte liknende risikoreduksjoner blant personer  $\geq 57$  år som hos yngre (7).

Heart Protection Study (HPS) har gitt tilleggsanalyser for 5 806 personer i aldersgruppen  $\geq 70$  år (8) som kan sammenliknes med resultatene fra PROSPER-undersøkelsen (tab 1). Risikoreduksjonen på 21 % (95 % konfidensintervall 12–28 %) var også

her litt lavere enn de forventede 25 %, men 95 %-konfidensintervallet dekker fortsatt denne effektstørrelsen. Når det gjelder slag, var risikoreduksjonen på 29 % (absolutt risiko 5,8 % i simvastatingruppen, mot 8,2 % i placebogruppen), altså klart forskjellig fra PROSPER-resultatene. Forfatterne hevder at forskjellene allerede var etablert ved tre års oppfølging. Dette står altså i motstrid til hypotesen om at det tar lengre tid å vise effekt på hjerneslag enn på koronare hendelser (8). I studien fant man ingen reduksjon i hyppigheten av nedsatt kognitiv funksjon, til tross for den beskyttende effekten på hjerneslag. Dette tyder på at funn fra kohortstudier som skulle indikere gunstig effekt av statinbehandling, kan ha hatt sin årsak i dårlig kontroll av forstyrrende variabler (9). Forekomsten av kreft var ikke økt blant eldre i HPS-undersøkelsen (8) (tab 1).

I PROSPER-undersøkelsen fant man ingen effekt av behandlingen hvis HDL-kolesterolnivået var  $\geq 1,1$  mmol/l. HPS-undersøkelsen kunne ikke bekrefte dette. Her ble hyppigheten av vaskulære hendelser redusert med 21 % (95 % konfidensintervall 12–28 %) hos personer med HDL-kolesterol  $\geq 1,1$  mmol/l.

#### Kohortstudier

Den amerikanske Cardiovascular Health Study (CHS) inkluderte 1 250 kvinner og 644 menn  $\geq 65$  år i en 7,3 års prospektiv studie (10). Her har man undersøkt hvorvidt det var sammenheng mellom statinbruk ved inklusjon og senere utvikling av kardiovaskulære hendelser. Etter justering for andre risikofaktorer ble det estimert 56 % lavere risiko blant statinbehandlede enn blant personer som ikke fikk statiner. LDL-kolesterolnivået var ca. 0,9 mmol/l (20 %) lavere ved start hos de statinbehandlede enn hos de ubehandlede, som heller ikke fikk kostråd. Konfidensintervallet omkring risikoreduksjonen på 56 % (29–73 %) innbefatter den forventede 40 %-reduksjonen (3) ut fra den faktiske forskjell i LDL-kolesterolnivå. En slik studie vil lett vise skjeve resultater fordi statinbehandlede kan være sterkere selektert og dessuten får bedre og tettere behandling/oppfølging enn de øvrige. Likevel antyder denne studien at statinbehandling utenfor kliniske forsøk også har gunstige effekter.

#### Diskusjon

Funnene i PROSPER-undersøkelsen var noe svakere når det gjelder kardiovaskulære hendelser og død sammenliknet med subgruppen av eldre i HPS-undersøkelsen. Det er uoverensstemmelse mellom de to undersøkelsene når det gjelder effekt på hjerneslag og kreft. Risikoen for kardiovaskulære hendelser er svært heterogen i en eldre populasjon. Personer med etablert hjerte- og kar sykdom eller diabetes som har en forventet levetid på mer enn et par år bør få behandling med statiner. En moderat reduksjon i relativ risiko kan innebære en betydelig reduksjon i absolutt risiko hos eldre som i utgangspunktet har høy risiko for sykdom og død. Dette kan illustreres med noen beregninger fra HPS-undersøkelsen. Man observerte 22,1 % (1 091/4 936) vaskulære hendelser i løpet av fem år i aldersgruppen  $< 65$  år. I aldersgruppen  $\geq 70$  år var tilsvarende tall 28,7 % (829/2 887). Det vil si at per 10 000 behandlede i fem år vil 25 % reduksjon i relativ risiko gi 718 «sparte» hendelser i den eldste aldersgruppen, mens bare 553 vil bli «sparte» i den yngste. Imidlertid vil koronarfriske eldre ha svært ulik risiko. Deltakere i kliniske studier er sprekere enn folk som ikke velger å delta. Hos sprekke eldre som har en forventet levealder på 10–15 år, kan reduksjonen i risiko være verdifull. Hos skrupelige eldre med kort forventet levetid er bedring i funksjon og allmenntilstand viktigere enn forlenget levetid. Vi har ingen data som viser at statiner bedrer slike forhold.

En del forsøk har ikke vist effekt på total dødelighet, men god effekt på gitte primære endepunkter. Et forsøk som er planlagt for å vise effekt på ikke-fatal og fatal koronar hjertesykdom kan ha utilstrekkelig statistisk styrke til å vise effekt på totaldødelighet. I slike tilfeller er det viktig å se på hvor stor andel av alle dødsfall de koronare utgjør. I PROSPER-undersøkelsen utgjorde de kun 36 %. Det innebærer at man måtte hatt tre til fire ganger så mange deltakere for å kunne påvise 10 % effekt på totalmortaliteten.

Det er ingen beregningsmetoder for risiko som i dag kan hjelpe klinikere til å velge hvilke friske eldre som mest sannsynlig vil ha nytte av behandling med statiner. Europeiske retningslinjer for forebygging gir ingen risikofunksjoner etter 65 år (11). Predik-

tabiliteten av risikofunksjonene avtar med økende alder, men alder i seg selv blir den helt dominerende faktor i funksjonen. Alder er bare et substitutt for belastningen av koronare aterosklerotiske plakk, som er den virkelige prediktoren.

Sikkerheten ved statinbehandling er et viktig spørsmål for de eldste ( $\geq 75$  år). Disse har ofte risikofaktorer for statininduserte myopatiser på grunn av interaksjoner med andre medikamenter (12), nedsatt medikamentmetabolisme, polyfarmasi, multisystemsykdommer, lav muskelmasse og tidligere kirurgiske inngrep. Det er derfor viktig at den kliniske overvåking og bedømmelse er skjerpet ved statinbehandling blant disse. Lave, men effektive doser av statiner bør vurderes.

### Konklusjon

Både store kliniske forsøk og epidemiologiske studier gir nå sterke indikasjoner på at mange eldre opptil 80 år vil kunne profitte på statinbehandling. Effekten på totaldødeligheten kan være liten relativt sett, men betydelig regnet i absolutte tall. Friske eldre med forholdsvis lav risiko bør neppe behandles, og eventuell behandling bør utøves

med forsiktighet hos de aller eldste og de skrøpelige. Bedre diagnostiske verktøy er nødvendig for at risikoestimeringen blant de symptomfrie skal bli mer presis.

**Oppgitte interessekonflikter:** Ingar Holme har mottatt økonomisk støtte fra Pfizer og Novartis. Serena Tonstad har mottatt økonomisk støtte fra MSD, Pfizer, BMS og Novartis.

### Litteratur

1. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
2. Tonstad S, Holme I. Videre belysning av statinbehandling: Heart Protection Study. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2777–80.
3. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367–72.
4. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96: 4211–8.
5. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681–9.
6. Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Ovensby D et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 931–40.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Langendorfer A 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.
8. Collins R, Armitage J. High-risk elderly patients PROSPER from cholesterol-lowering therapy. *Lancet* 2002; 360: 1618–9.
9. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimers disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1439–43.
10. Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, Kronmal RA, Newman AB, Bruke GL. Therapy with hydroxymethylglutaryl co-enzyme A reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults. Evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1395–400.
11. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
12. Davidson MH. Treatment of the elderly with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors: focus on drug interactions. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 219–29.