

Dato 13-02-2025

EVIA

Sagsnr. 05-0100-189

EMBO

Oversigt over høringssvar til Beslutningsstøtte vedrørende opstart, varighed og stop af statinbehandling

Følgende har afgivet høringssvar, listet i alfabetisk rækkefølge:

- Dansk Cardiologisk Selskab
- Hospitalsenheden for Kvalitetssikret Lægemiddelanvendelse på Odense Universitets Hospital (HEKLA)
- Klinisk Farmakologisk Enhed Aalborg
- Lægemiddelenheden NORD-KAP
- Privat praktiserende læge Janne Unkerskov



DANSK CARDIOLOGISK SELSKAB DANISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Høringssvar til Sundhedsstyrelsens rapport "Beslutningsstøtte vedr.
opstart, varighed og stop af statinbehandling"

Individuel vurdering af indikation for statinbehandling og løbende vurdering af potentielle bivirkninger er vigtigt, men det er også vigtigt at fremhæve, at statinbehandling er en effektiv behandling hvor alvorlige bivirkninger er meget sjældne - også hos ældre. I rapportens baggrundsafsnit beskrives, at ved primær profylakse kan ældre have begrænset gavn af statinbehandling, hvilket bør nuanceres, idet den absolutte risiko for kardiovaskulære hændelser stiger med alderen og at der i denne gruppe også er dokumenteret en gavnlig effekt af statinbehandling på kardiovaskulære hændelser (Severese et al. JACC 2013). Det foreslås, at der i rapporten indsættes den gennemsnitlige relative og absolutte risikoreduktion for kardiovaskulære hændelser ved statinbehandling for hhv. primær og sekundær profylakse til at guide læseren (Byrne et al. JAMA 2022) således, at angivelsen af risikoestimerer ikke kun begrænses til ældre. I rapporten rejses tvivl om hvorvidt effekten af statinbehandling i tidligere undersøgelser er blevet overestimeret med baggrund i at koronar revaskularisering ofte er blevet inkluderet i de sammensatte endepunkter af kardiovaskulære hændelser. I denne kontekst er det vigtigt at fremhæve, at de symptomer der kan følge med at have betydende åreforkalkning som kræver operation kan have en stor indflydelse på den enkeltes livskvalitet, og derfor klinisk relevant at medtage i sammensatte endepunkter. I rapportens figur 3 indgår statin doser som ikke anbefales anvendt i Danmark, herunder simvastatin 80mg, rosuvastatin 80mg samt pravastatin 80mg, og disse foreslås fjernet fra figuren. Under afsnittet om bivirkninger til statinbehandling er det modstridende, at kognitiv

Bestyrelse Board

Formand President

Jens Flensted Lassen
Hjertemedicinsk Afdeling B
Odense Universitetshospital
J. B. Winsløvs Vej 4
DK-5000 Odense C

E: [REDACTED]

Lægelig sekretær Secretary

Gro Egholm
Hjertemedicinsk Afdeling B
Odense Universitetshospital
J. B. Winsløvs Vej 4
DK-5000 Odense C

E: [REDACTED]

Medlemmer Members

Christian Gerdes
Aarhus Universitetshospital

Michael Rahbek Schmidt
Rigshospitalet

Ashkan Eftekhari
Aalborg Universitetshospital

Jacob Moesgaard Larsen
Aalborg Universitetshospital

Adam Blyme
Holbæk Sygehus

Ole Ahlehoff
Rigshospitalet

Ann Bovin
Sygehus Lillebælt Vejle

Nanna Louise Junker Udesen
Odense Universitetshospital

Sekretariat Secretariat

Vognmagergade 7, 3. sal
1120 København K

T: [REDACTED]
E: [REDACTED]

dysfunktion anføres som en alvorlig bivirkning, men i det efterfølgende afsnit opsummeres, at der ikke er fundet holdepunkter for en sammenhæng mellem statinbehandling og kognitiv dysfunktion. I afsnittet om bivirkninger anbefales det desuden anført, at flere studier tyder på en ikke ubetydelig placebo-effekt på forekomsten af bivirkninger ved statinbehandling. Her kan fremhæves SAMSON studiet (Howard et al. JACC 2021), der er et randomiseret kliniske studie som undersøgte byrden af bivirkninger hos personer som tidligere var stoppet med statinbehandlet med baggrund i bivirkninger. Studiet viste, at der ikke var en statistisk signifikant forskel mellem rapporterede symptomer når personerne skiftevis fik atorvastatin 20mg dagligt eller placebo.

I rapportens opsummerende figur 1 angives, at man kan skifte til rosuvastatin for at minimere risikoen for bivirkninger, men dette er ikke underbygget i rapporten, og atorvastatin og rosuvastatin betragtes i Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning om Dyslipidæmi som ligeværdige. Desuden angives i figuren, at der er øget risiko for bivirkninger hos personer med prædiabetes og leversygdom, og dette underbygges ikke i rapporten, og er i øvrigt dårligt belyst i litteraturen.

Under punktet "Faktorer for at fortsætte behandling" beskrives, at patienter med høj risiko for tilbagevendende hændelser *kan have* en vedvarende gavnlig effekt af statinbehandling, men dette bør rettes til at disse personer *har* en vedvarende gavnlig effekt, idet dette er veldokumenteret i store undersøgelser.

Herudover savnes i rapporten en angivelse af at der er udvalgte patientgrupper, herunder især personer med familiær hyperkolesterolæmi og personer med svært forhøjet plasma lipoprotein(a), hvor primær profylakse er fuldstændigt afgørende for, at reducere deres risiko for udvikling af tidlig indsættende aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom.

På vegne af Dansk Cardiologisk Selskab

Christian Bork, læge, lektor, ph.d.

Hospitalsenheden for Kvalitetssikret Lægemeddelanvendelse på Odense Universitets Hospital (HEKLA)

Til rette vedkommende

Hermed høringsvar fra HEKLA (Hospitalsenheden for Kvalitetssikret Lægemeddelanvendelse) til beslutningsstøtte vedrørende opstart, varighed og stop af statinbehandling.

Generelt er vi glade for initiativet om beslutningsstøtte vedrørende stop af statinbehandling. Det har vi manglet i det daglige kliniske arbejde.

I figur 1 nævnes, at man kan stoppe behandlingen hos patienter med lav kardiovaskulær risiko (typisk primær profylakse).



Det vil være en fordel, hvis man kunne angive en grænse for denne risiko. Man kunne overveje, at henvise til de grænser fra sundhed.dk, hvor de bruger Score2-ScoreOP risiko.

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/lipidforstyrrelser/dyslipidaemia/>

Det samme kunne man ønske sig for restlevetiden, hvilket måske er sværere at bestemme.

Medicinsk behandling anbefales ved følgende grænser

Alder	Score2-ScoreOP risiko
40 - 59 år	5,0 %
60 - 69 år	7,5 %
70 - 75 år	10,0 %

På vegne af HEKLA

Venlig hilsen

Helle Houlbjerg Carlsen
Funktionsleder ; Farmaceut

Sygehusapotek Fyn
Odense Universitetshospital og Svendborg Sygehus
Solfaldsvej 38, 5000 Odense C



Statiner



Figur 1

Hovedbudskaber

Statiner som **sekundær profylakse** er effektive til at forebygge koronar-, cerebrovaskulær- og perifer arteriesygdom hos patienter med kardiovaskulære sygdomme.

Effekten af statiner som **primær profylakse** mod kardiovaskulære og cerebrale hændelser er mindre markant sammenlignet med sekundær profylakse.

Statiners effekt på at **reducere dødelighed mindskes** hos patienter med høj risiko for ikke-kardiovaskulær dødelighed.

Statinbehandling har **dosisafhængige bivirkninger**, som oftere optræder hos patienter i højdosis behandling eller som har lægemiddelinteraktioner.

Størstedelen af **LDL-reduktionen** opnås allerede ved **laveste dosis statin**, hvilket kan være tilstrækkeligt for mange patienter.

Anbefalet seponeringsstrategi

- Intensiv og højdosis statinbehandling til primær profylakse bør genovervejes.
- For patienter med kort forventet restlevetid, svær skrøbelighed¹, lav kardiovaskulær risiko, eller patienter som oplever bivirkninger skal behandlingsophør eller forsøg på seponering overvejes.
- Hvis seponering af statinbehandling er passende kan dette typisk gøres uden aftrapning.

Seponeringssymptomer

Statiner kan stoppes umiddelbart uden behov for gradvis aftrapning, og der er ingen kendte seponeringssymptomer.

¹ Vurderes ud fra fx Clinical Frailty Scale (CFS). CFS er en struktureret måde at vurdere skrøbelige på. Læs mere på: <https://www.dsam.dk/vejledninger/aeldre/skrobelighed-i-almen-praksis#maaleredskaber-til-identifikation-og-graduering-af-skroebelighed> og find e-learning hos Dansk Selskab for Geriatri her: <https://www.geriatri.dk/forside/cfs.php>

Baggrund

Statiner er et af de hyppigst anvendte forebyggende lægemidler i Danmark. Forbruget er stigende i alle aldersgrupper, med over 830.000 patienter i behandling i 2023 (ref 1). Statiner har en veldokumenteret effekt ved sekundær profylakse, hos patienter med koronar-, cerebrovaskulær-, og perifer arteriesygdom, hvor behandlingen kan reducere risikoen for alvorlige kardiovaskulære hændelser. Ved primær profylakse er effekten af statiner også dokumenteret, men den absolutte risikoreduktion er mindre, og særligt ældre patienter kan have begrænset gavn af behandlingen. Imidlertid er omtrent hver tredje dansker over 70 år, i behandling med statiner (ref 2), samtidig er medianalderen 75 år for nye brugere af statiner, blandt danskere over 70 år. Et studie fra 2020 viser, at 34% af danske plejehjemsbeboere var i statinbehandling ved indflytning, og at to tredjedele fortsat var i behandling 3 år efter indflytningen på plejehjem (ref 3). Formålet med denne udgivelse er at støtte alment praktiserende læger i vurderingen af opstart, varighed og seponering af statiner og på den måde øge hensigtsmæssig behandlingen og undgå overforbrug af kolesterolsænkende medicin.

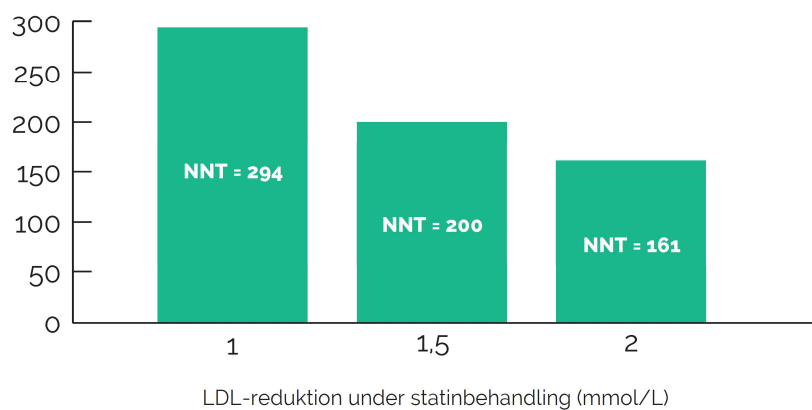
Effekt

Statinbehandling kan reducere den relative risiko for et 'Major Vascular Event' (MAVE), defineret som koronar død, myokardieinfarkt, apopleksi og koronar revaskularisering, med 25% for hver mmol/L reduktion i LDL (ref 4). Effekten på den kardiovaskulære risiko af forebyggende behandling er traditionelt målt med det sammen satte effektmål MACE. Flere nye studier er dog begyndt at bruge MAVE, som grundet inklusionen af koronar revaskularisering, potentielt kan føre til en overestimering af effekten, da patienter som potentielt ikke ville have oplevet en hændelse, tælles med (ref 4). Samtidig når både LDL-reduktionen og den kardiovaskulære risiko stiger, falder antallet af patienter som skal behandles for at forebygge én hændelse, også kaldet Number-needed-to-treat (NNT) (Figur 2). Det viser en omfattende litteraturgennemgang fra 2016, som har analyseret data fra alle publicerede randomiserede forsøg om statiners effektivitet ved både primær og sekundær profylakse (ref 4). Forfatterne konkluderede, at den absolutte gevinst ved statinbehandling afhænger af den individuelle patients absolutte risiko for okklusive vaskulære hændelser og den absolutte reduktion i LDL-niveau. Gennemgangen viste altså, at statinbehandling kan reducere den relative risiko for et 'Major Vascular Event' med 25% per mmol/L reduktion i LDL. Ved at inkludere koronar revaskularisering i endepunktet kan man potentielt overestimere effekten af statiner, da patienter som behandles operativt, men som måske ikke ville have haft en kardiovaskulær hændelse, tæller med i den samlede effekt.

Figur A)

NNT for patienter med en 5-årig lav (5-9%) risiko for MVE

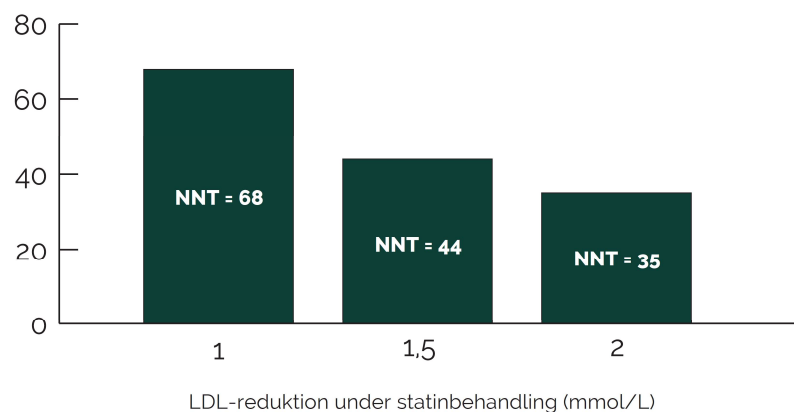
Antal patienter som skal
behandles i ét år for at
undgå én hændelse (NNT)



Figur B)

NNT for patienter med en 5-årig høj ($\geq 30\%$) risiko for MVE

Antal patienter som skal
behandles i ét år for at
undgå én hændelse (NNT)

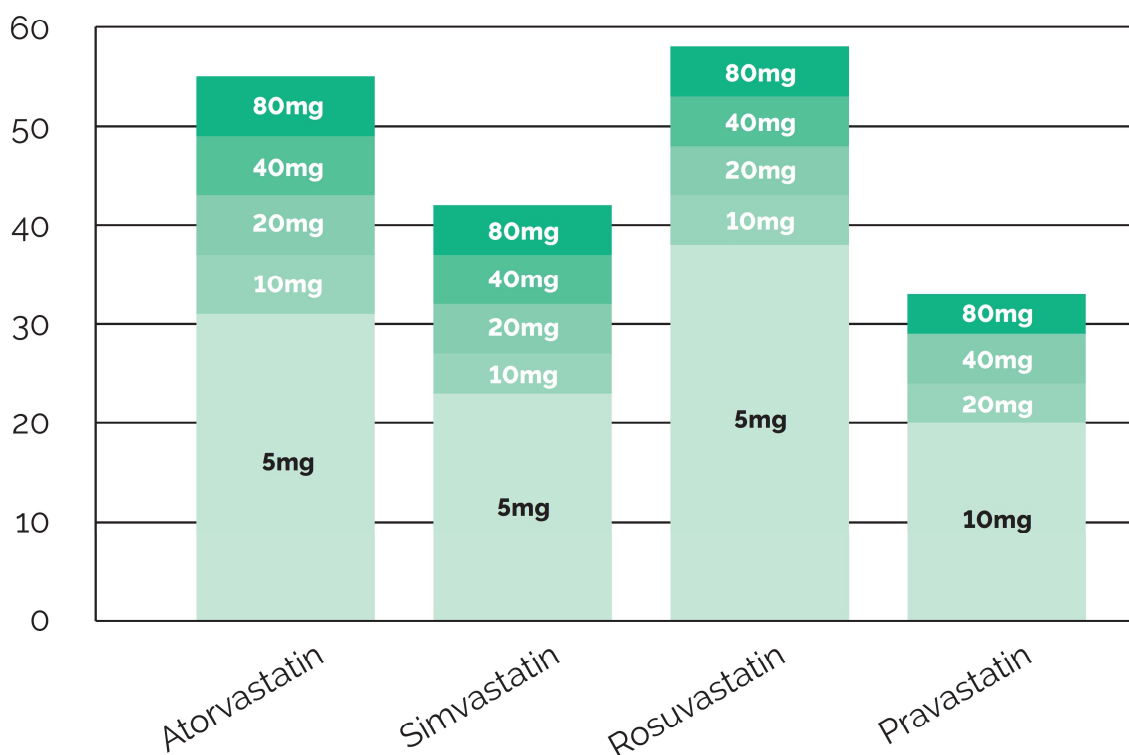


Figur 2: Antal patienter (NNT) som skal behandles i ét år for at undgå én 'Major Vascular Event' (MVE), defineret som som koronar død, myokardieinfarkt, apopleksi og koronar revaskularisering. MVE indeholder koronar revaskularisering, hvilket potentielt kan føre til en overestimering af effekten, da patienter som potentielt ikke ville have oplevet en hændelse, tælles med. Figur A viser NNT blandt patienter som har en 5-årig lav risiko. Figur B viser NNT blandt patienter som har en 5-årig høj risiko. Vær opmærksom på at der modsat SCORE2 benyttes en 5-årig risiko og i stedet for 10-årig.

Selvom statiner er dokumenteret effektive til at forebygge vaskulære hændelser hos patienter med høj kardiovaskulær risiko, bruges de ofte af patienter med ikke-vaskulære komorbiditeter, såsom lungesygdom. En litteraturgennemgang fra 2016 af statiners reducerende effekt af kardiovaskulær dødelighed, hos patienter med høj ikke-kardiovaskulær risiko, såsom lungesygdom eller cancer, fandt, at gevinsten af statinbehandlingen faldt i takt med at risikoen for ikke-kardiovaskulær død steg. Gennemgangen viste, i kohorter både med patienter i primær profylaktisk behandling og sekundær profylaktisk behandling, faldt statiners beskyttende effekt mod dødelighed (ref 5).

Mere end 50% af den LDL reducerende effekt opnås med lav statin dosis og effekten af statiner på LDL-niveauet øges kun svagt når dosis fordobles. Dette gælder uanset hvilket statin der anvendes (Figur 3) (ref 6). I nogle tilfælde, ved sekundær profylakse med fokus på at reducere vaskulære hændelser, fremfor at reducere LDL-niveau, vil det være gavnligt at prioritere en intensiv eller høj-dosis statinbehandling (ref 7-8).

Reduktion i LDL (%)



Figur 3: Statindoser og effektivitet (ref 6)

Sekundær profylakse hos ældre

Flere randomiserede forsøg har dokumenteret en betydelig effekt af statinbehandling på reduktion af dødelighed og vaskulære hændelser hos patienter over 65 år med kardiovaskulær sygdom (ref 9-16). Yderligere viser subgruppeanalyser fra disse studier, at effekten af statinbehandling hos patienter over 65 år er sammenlignelige med effekten, som ses hos yngre patienter (ref 11,17).

Evidensen af statinbehandling sammenlignet med placebobehandling hos ældre patienter over 75 år er begrænset og omfatter primært et større randomiseret forsøg og en subgruppeanalyse;

- PROSPER studiet fra 2002 inkluderede patienter i alderen 70-82 år med kardiovaskulær sygdom eller risiko for kardiovaskulære sygdomme. Patienterne blev randomiseret til enten pravastatinbehandling eller placebo, og blev fulgt i gennemsnitligt 3.2 år. Blandt patienter med kardiovaskulær sygdom oplevede 227 ud 1306 (17.4%) i statergruppen en alvorlig hændelse (koronar død, myokardieinfarkt, eller apopleksi) sammenlignet med 273 ud af 1259 (21.7%) i placebogruppen. Den absolutte risikoreduktion var 4.3% (NNT 23.2 over 3.2 år) (ref 9).
- En subgruppeanalyse af et andet forsøg fra 2002 undersøgte effekten af simvastatinbehandling eller placebo, hos 1263 patienter i aldersgruppen 75-80 år med kardiovaskulær sygdom, som blev fulgt i 5 år. Blandt patienter i statergruppen oplevede 142 ud af 615 (23.1%) en alvorlig hændelse (myokardieinfarkt, apopleksi eller revaskularisering) sammenlignet med 209 ud af 648 (32.3%) i placebogruppen. Den absolutte risikoreduktion var 9.2% (NNT 10.9 over 5 år) (ref 11).

Primær profylakse hos ældre

Størstedelen af evidensen for brug af statiner til primær profylakse blandt ældre patienter kommer fra subgruppeanalyser af randomiserede forsøg. En metaanalyse fra 2013 konkluderede, at "Hos ældre patienter med høj kardiovaskulær risiko, men uden kardiovaskulær sygdom, reducerer statiner betydeligt forekomsten af myokardieinfarkt og apopleksi, men forlænger ikke overlevelsen signifikant på kort sigt." (ref 18);

- Sammenlignet med placebo reducerede statinbehandling risikoen for myokardieinfarkt (absolut risikoreduktion 1.5%, NNT 67 over 3.5 år el. 233 per år) og risikoen for apopleksi (absolut risikoreduktion 0.9%, NNT 111 over 3.5 år el. 389 per år).
- Der blev ikke observeret en statistisk signifikant reduktion i dødelighed af alle årsager.

En metaanalyse fra 2012 har undersøgt statiners effekt ved primær profylakse hos patienter med diabetes og uden kardiovaskulær sygdom (ref 19). Metaanalysen fandt statistisk signifikant reduktion (Odds ratio 0.79, 95%KI 0.66-0.95) af 'Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events', defineret som myokardieinfarkt, koronar død, koronar hjertesygdom, koronar revaskularisering, angina pectoris og apopleksi, hos patienter med diabetes i statinbehandling, som blev fulgt i minimum 3.2 år. Der blev dog ikke fundet nogen statistisk signifikant

forskel i reduktionen af dødelighed af alle årsager. Den potentielle gevinst af statinbehandling hos patienter med diabetes, kræver en vurdering af den individuelle patients kardiovaskulære risiko.

Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger ved statinbehandling er blandt andet artralgi, myalgi, hyperglykæmi, leverpåvirkning, men mere alvorlige og sjældne bivirkninger såsom myopati, kognitiv påvirkning og rhabdomyolyse ses også (ref 20-21). Sikkerhedsdata fra kliniske randomiserede forsøg viser, at statiner generelt tolereres godt, også blandt ældre patienter (ref 22-23). Hvis bivirkninger er dosisafhængige, kan lavere dosis ofte reducere forekomsten af bivirkninger. Eksempelvis viser en subgruppeanalyse af et forsøg, at vedvarende forhøjelse af leverenzymerne AST eller ALT på mere end tre gange det normale niveau optrådte 24 gange (1.3 %) hos patienter i behandling med 80 mg atorvastatin (n=1937), men kun én gang (0.1 %) hos patienter i behandling med 10 mg atorvastatin (n=1872) (ref 14). Desuden var andelen af patienter, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger, højere i gruppen i behandling med højere dosis (12.3 % versus 9.5 %).

I et internetbaseret spørgeskema fra 2012 rapporterede mange patienter at de ikke tålte statiner og mange ophørte med behandling (ref 23). Muskelrelaterede bivirkninger blev rapporteret af 60 % af tidligere brugere og 25 % af nuværende brugere ($P < 0.05$), og næsten halvdelen af patienterne skiftede præparat mindst én gang. Hovedårsagen til præparatskift blandt nuværende brugere var økonomiske omkostninger (32%), imens bivirkninger var hovedårsagen til ophør af behandling (62%). Brugen af det internetbaserede spørgeskema som metode, kan potentielt bidrage til de høje selvrapporterede rater af bivirkninger.

Kognitiv påvirkning

En post hoc-analyse af det observationelle ASPREE studie fra 2021 fandt ingen statistisk signifikant forskel i forekomsten af demens eller mild kognitiv svækkelse blandt patienter i behandling med statin og patienter uden behandling med statin (Hazard ratio for demens 1.16, 95%KI 0.97-1.4 og Hazard ratio for mild kognitiv svækkelse 0.97, 95%KI 0.77-1.22) (ref 24). En litteraturgennemgang fra 2013 af statiners påvirkning af kognitiv funktion fandt ligeledes ingen tydelig sammenhæng, men påpegede, at evidensgrundlaget er begrænset, og at fremtidige statin-studier bør inkludere målinger af kognitive funktioner (ref 25).

Diabetes

Der er et øget fokus på risikoen for at udvikle diabetes blandt patienter i statinbehandling (ref 26). Risikoen for at udvikle diabetes er højere hos patienter, der allerede er i øget risiko, men diagnosen fremskyndes blot 2-4 måneder, hvilket minimerer sandsynligheden for at det er kan være en langtidsbivirkning ved statinbehandling. Forfatterne konkluderede at de kardiovaskulære fordele ved statinbehandling generelt overstiger risikoen for at udvikle diabetes, undtagen hos patienter med meget lav risiko for kardiovaskulær sygdom (ref 26).

Muskelpåvirkning

Muskelrelaterede bivirkninger findes i to typer; hyppige bivirkninger såsom myalgier, og sjældne og farlige bivirkninger såsom rhabdomyolyse. De muskelrelaterede bivirkninger er ofte dosisafhængige og kan forværres af en række lægemiddelinteraktioner (se herunder). Risikoen øges yderligere ved tilstande med nedsat nyre- og lever funktion, hypothyroidisme, lav kropsvægt og aktuel sygdom (ref 13). En nyere metaanalyse fra 2021 af 62 studier undersøgte statiners association med muskelbivirkninger i primær profylakse og fandt en øget forekomst af selvrapporterede muskelsymptomer, men ikke en signifikant stigning i klinisk bekræftede muskellidelser, såsom myopati og rhabdomyolyse (ref 27).

Lægemiddelinteraktioner og dosis

Polyfarmaci er almindeligt blandt ældre patienter, og øger den potentielle risiko for lægemiddelinteraktioner, og bivirkninger som tolereres dårligere hos ældre. Hvilket kunne bidrage til hvorfor bivirkninger ofte rapporteres hos ældre patienter (ref 28). Specielt simvastatin og atorvastatin, som metaboliseres af CYP3A4, kan opnå højere plasmakoncentrationer, hvis de kombineres med potentielle CYP3A4-hæmmere, og hermed en øget risiko for muskelbivirkninger. Simvastatin er ekstra følsom for ændringer i CYP3A4-systemet, og derfor høj risiko for lægemiddelinteraktioner, som ofte skyldes almindeligt brugte lægemidler hos patienter med kardiovaskulær sygdom. Et overblik over vigtige interaktioner ses i Tabel 1. Af denne årsag er simvastatinbehandling kun godkendt i en dosering op til 80 mg dagligt (ref 21). Smtidig behandling med simvastatin, undgås helt ved samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere såsom clarithromycin, erythromycin, itraconazol, fluconazol, ketoconazol, samt gemfibrozil og ciclosporin.

Tabel 1: Interagerende lægemidler, statiner og interaktionsgrad (ref 31-34)

Interagerende lægemiddel	Statin	Interaktionsgrad
Clarithromycin, erythromycin, azithromycin	Atorvastatin	Potentiel problematisk interaktion: 4 x øget AUC af atorvastatin.
	Simvastatin (bør undgås)	Kritisk interaktion: 5-10 x øget AUC af simvastatin.
	Rosuvastatin	Potentiel problematisk interaktion.
	Pravastatin	Potentiel problematisk interaktion: 2 x AUC af pravastatin.
Imantinib	Simvastatin (bør undgås)	Kritisk interaktion: 3,5 x øget AUC af simvastatin.
Itraconazol, ketoconazol, fluconazol	Atorvastatin	Potentiel problematisk interaktion: 60-70% øget AUC af atorvastatin.
	Simvastatin (bør undgås)	Kritisk interaktion: 5 x øget AUC af simvastatin.
Amiodaron	Simvastatin	Potentiel problematisk interaktion: 70% øget AUC for simvastatin.
Amlodipin	Simvastatin	Potentiel problematisk interaktion: 1,3-1,4 x øget AUC af simvastatin.
Diltiazem	Atorvastatin	Potentiel problematisk interaktion.
	Simvastatin	Potentiel problematisk interaktion: 5 x øget AUC af simvastatin.
Digoxin	Atorvastatin	Potentiel problematisk interaktion: 15% øget af AUC af digoxin.
Gemfibrozil	Atorvastatin	Potentiel problematisk interaktion.
	Simvastatin	Potentiel problematisk interaktion: 185% øget AUC af simvastatin.
	Rosuvastatin	Potentiel problematisk interaktion: 2 x øget AUC af rosuvastatin.
	Pravastatin	Potentiel problematisk interaktion: 2 x øget AUC af pravastatin.
Verapamil	Simvastatin	Potentiel problematisk interaktion: 3 x øget AUC af simvastatin.
Warfarin	Simvastatin	Potentiel problematisk interaktion: øget INR.
	Rosuvastatin	Potentiel problematisk interaktion: øget INR.
Ticagrelor	Simvastatin	Potentiel problematisk interaktion: 85% øget AUC for simvastatin.
Colchicin	Atorvastatin	Potentiel problematisk interaktion.
	Simvastatin	Potentiel problematisk interaktion.
	Pravastatin	Potentiel problematisk interaktion.

Faktorer for at seponere behandling

- **Kort restlevetid**

I det randomiserede forsøg om seponering blandt patienter med kort forventet restlevetid (<1 år) fandt man, at seponering af statiner var sikkert og potentielt også forbedrede livskvaliteten (ref 35).

- **Lav funktionsniveau og skrøbelighed**

For patienter med lavt funktionsniveau, større plejebehov og skrøbelighed kan fordelene ved fortsat statinbehandling være mindre (ref 36).

- **Lav risiko for kardiovaskulære hændelser**

For patienter med en lavere risiko for kardiovaskulære hændelser er den absolutte fordel ved statinbehandling begrænset, og NNT vil være højere.

- **Mistanke om relaterede bivirkninger**

Potentielle statinrelaterede bivirkninger såsom muskelsmerter og kognitive problemer kan være en grund til at seponere eller pausere statinbehandling, for at afklare, om symptomerne er relateret til statinerne.

Faktorer for at fortsætte behandling

- **God funktionsstatus og moderat til lang restlevetid**

Patienter, der er velfungerende og uden plejebehov, kan fortsat have gavn af statinbehandling som sekundær profylakse.

- **Høj kardiovaskulær risiko**

Patienter med høj risiko for tilbagevendende hændelser, herunder nyligt gennemgået akut koronart syndrom (ACS), iskæmisk slagtilfælde, alvorlig perifer arteriesygdom (PAD), dårligt kontrolleret diabetes eller svær nyredysfunktion, kan have en vedvarende gavnlig effekt af statiner.

Seponeringsovervejelser

En ny litteraturgennemgang fra 2024 har undersøgt evidensen for at henholdsvis fortsætte eller seponere statinbehandling (ref 37). Forfatterne fandt kun ét randomiseret klinisk forsøg og 35 ikke-randomiserede studier. Hovedfundene er opsummeret herunder.

- Det eneste randomiserede forsøg viste ingen statistisk signifikant forskel i 60-dages dødeligheden hos $n=381$ patienter med en forventet restlevetid under ét år, som stoppede statinbehandling sammenlignet med dem, der fortsatte (risikoforskel 3.5%, 90%KI -3.5-10.5) (ref 35).
- De 35 inkluderede ikke-randomiserede studier fandt en mulig øget risiko for dødelighed og kardiovaskulære hændelser ved seponering (ref 38-72):
 - Øget risiko for død (Hazard ratio 1.92, 95%KI 1.52-2.44)

- Øget risiko for kardiovaskulær død (Hazard ratio 1.63, 95%KI 1.27-2.10)
- Øget risiko for kardiovaskulære hændelser (Hazard ratio 1.31, 95%KI 1.23-1.39)
- Et dansk kohortestudie af alle patienter i Danmark på 75 år eller ældre, der havde været i statinbehandling i mindst fem år, viste en ikke statistisk signifikant absolut rateforskel på 0.9% (95%KI 0.5-1.2) for MACE (sammensat mål for hjerte-kar-sygdom og død (defineret ved død af hjerte-kar-sygdom, nonfatal myokardie infarkt eller nonfatal apopleksi) blandt dem, som stoppede behandlingen, svarende til en NNH (number needed to harm) på 112, imens NNH var 77 blandt dem som fortsatte behandlingen (ref 40).

En post hoc-analyse fra dette studie fandt en lavere rate af vaskulær intervention i gruppen, som stoppede behandlingen, hvilket muligvis skyldes, at behandlingsstop ofte sker blandt patienter med skrøbelighed eller dårlig helbredstilstand.

Generelt tyder det ikke på at seponering af statinbehandling har nogen betydning for øget dødelighed hos patienter med kort forventet restlevetid, baseret på ét randomiseret forsøg. Dog tyder de ikke-randomiserede studier på at statin-seponering potentielt er associeret med dårlige outcome, til trods for de metodiske begrænsninger.

Lægemiddelenheden, NORD-KAP

Hej,

jeg har følgende kommentarer som høringssvar til ovenstående kommende beslutningsstøtte:

Det er dejligt, at der er lagt arbejde i at støtte os praktiserende læger i at skelne patienter, der har mindre vs mere gavn af statinbehandling.

Jeg undrer mig lidt over, at der ikke inddrages øvrige kolesterolsænkende behandling, men det er måske så få, der får recept herpå? På sst's hjemmeside omtaler man ellers beslutningsstøtten som vdr kolesterolsænkende medicin, men dokumentet udspecificerer de, at det vedrører statiner.

Herudover kunne jeg ønske, at der kom en begrundelse for anbefalingen om at bruge rusovastatin hvis bivirkninger (første figur i dokumentet). Giver det blot færre bivirkninger eller er det pga CYP-omsætningen?

Med venlig hilsen

Regitze Sønderkær Brix Danielsen

Lægemiddelkonsulent, praktiserende læge

Lægemiddelenheden, Nord-KAP

Privat praktiserende læge Janne Unkerskov

Høringssvar til SST vedr. Beslutningsstøtte til statiner.

Tak fordi I forsøger at hjælpe især almen praksis med værktøjer, som kan lette arbejdet med i almen praksis med rationel farmakoterapi.

Vedr. figur 1, så synes jeg den kan tolkes som en favorisering af rosuvastatin, da det er det eneste lægemiddel, som I nævner. Det kan lede til førstevalg, hvilket ud fra et prishensyn ikke er rationelt på nuværende tidspunkt. Hvis I tænker det skal være det, er det så ud fra både effekt og risiko for interaktioner? Det fremgår ikke tydeligt af figur (eller tekst i øvrigt) at rosuvastatin metaboliseres af et andet CYP-enzym end atorvastatin, hvorfor interaktioner (og derfor til dels også bivirkninger) kan være anderledes (men ikke nødvendigvis mindre) for rosuvastatin end for atorvastatin.

I Figur 3 få det indtryk at rosuvastatin er mere effektivt end atorvastatin ved maksimal dosis. Da maks. dosis rosuvastatin i hht. produktresumet dog er 40 mg bør de 80 mg der er afbilledet for rosuvastatin fjernes, eller der bør gøres tydeligt opmærksom på at 80 mg dagligt er off-label behandling.

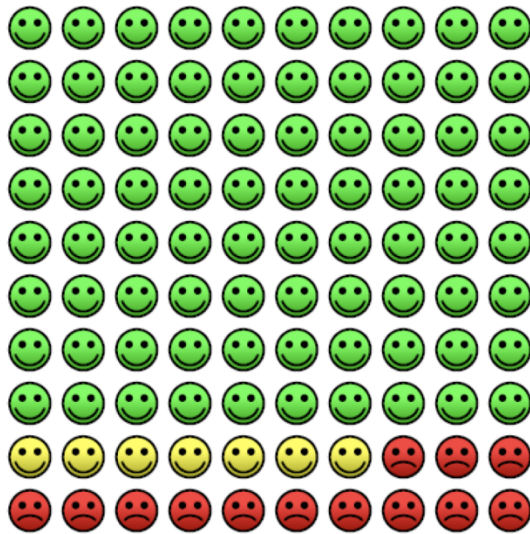
I nævner under Hovedbudskaber, at den største LDL reduktion opnås ved laveste statin dosis, men alligevel ser vi et øget pres i alle vejledninger fra specialeselskaberne på at få LDL langt ned. Er det rationelt? Det kunne være rart, hvis I kommenterer på det i teksten, hvor der står, at for hver mmol/l vi sænker LDL, så reduceres MAVE med 25%. Figur A og B viser jo nogle forbedrede NNT værdier, så hvorfor skal vi ikke bare give højdosis statiner?? Det får jeg ikke umiddelbart svar på, eller også overser jeg noget? Der er jo ikke fatale bivirkninger.

Vedr. bivirkninger så tænker jeg, at et internet spørgeskema fra 2012 måske ikke er så validt, da avisen B.T. jo deromkring kørte en hetz mod statiner, og vi så mange patienter ophøre, men som siden har genoptaget statiner og tålt det fint.

Vedr. NNT kunne man anbefale flg. Hjemmeside, medmindre der er udviklet noget bedre på dansk?
<https://thennt.com/home-nnt/#nntcardiology>

Kan generelt ikke lide grafikken, kan ikke se at den bidrager i beslutningsprocessen. Ville foreslå at der blev anvendt fx den type som indsat nedenfor. Denne kunne så efter princippet her i teksten tilføjes bivirkninger. Det er vel meningen at pt også skal være med i beslutningen, ikke?

Cardiovascular risk 20% over 10 years: taking atorvastatin



If all 100 people take atorvastatin for 10 years,
over that time on average:

- 7 people will be saved from developing CHD or having a stroke (the yellow faces)
- 80 people will not develop CHD or have a stroke, but would not have done anyway (the green faces)
- 13 people will still develop CHD or have a stroke (the red faces).

MVH Janne Unkerskov

Praktiserende læge, Lægerne Kanaltorvet i Albertslund

Teamleder KAP-H's medicinteam

Medlem af Medicintilskudsnævnet