

Dato 13-03-2025

EMBO

Sagsnr. 05-0100-189

EVIA

Høringsnotat: Beslutningsstøtte vedrørende opstart, varighed og stop af statinbehandling

Sundhedsstyrelsen sendte den 11. december 2024 Beslutningsstøtte vedrørende opstart, varighed og stop af statinbehandling i bred offentlig høring frem til den 16. januar 2025.

Sundhedsstyrelsen modtog 5 høringsvar fra følgende listet i alfabetisk rækkefølge:

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

Sundhedsstyrelsen takker for alle bidrag i den offentlige høring, for opmærksomhed omkring beslutningsstøtten og lyst til at bidrage med udviklingen heraf.

Sundhedsstyrelsen har forholdt sig til alle høringssvar og har tilrettet og justeret beslutningsstøtten, hvor det blev vurderet relevant. Dette notat opsummerer hovedlinjerne i høringssvarene, præciseringer og ændringer, som høringssvarene har givet anledning til.

Større justeringer og mindre præciseringer

Generelt

Én høringspart kommenterede på at der i hovedbudskaberne skrives at den største LDL-reduktion opnås ved den laveste dosis af statin, samtidig med at der opleves et øget fokus i vejledninger fra specialselskaber på at sænke LDL så meget som muligt, og om dette er rationelt? Sundhedsstyrelsen vurderer at rationalet om at forsøge at sænke LDL-niveauet så meget

som muligt er godt, jf. reduktionen i risiko for at opleve en MAVE hændelse. Med dette følger dog ikke nødvendigvis et rationale om at benytte høj dosis af statin, da det ses tydeligt i afsnittet ”Effekt”, at den største del af LDL-reduktionen ses ved lav dosis af statin. Sundhedsstyrelsen har af den grund, under afsnittet ”Effekt”, yderligere præciseret, og det er blevet besluttet at dele hovedbudskab 5 op i to dele, for at tydeliggøre denne pointe.

Én høringspart, påpegede, at der ikke inddrages øvrige kolesterolsænkende behandling. På Sundhedsstyrelsens hjemmeside omtaler man ellers beslutningsstøtten som vedr. kolesterolsænkende medicin, men beslutningsstøtten udspecificeres det, at det vedrører statiner. Sundhedsstyrelsen beklager den potentielle misforståelse. Beslutningsstøtten omhandler kun statinbehandling. Ordvalget på hjemmesiden var valgt med fokus på borgerforståelse. I fremadrettet kommunikation om publicering af den endelige beslutningsstøtte, vil dette være præciseret til statiner.

Én høringspart efterspurgte 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. Sundhedsstyrelsen vurderer at disse patientgrupper, allerede er repræsenteret og inkluderet under kategorien ”Høj kardiovaskulær risiko”. For at imødekomme høringsparten er der i afsnittet ”Effekt” tilføjet et eksempel på dette for at præcisere.

Vedr. Figur 1 (minimering af risiko for bivirkninger)

Flere høringsparter påpegede at punktet vedrørende minimering af risiko for bivirkninger i Figur 1, kunne tolkes som en favorisering af Rosuvastatin fremfor andre statiner. Sundhedsstyrelsen har på den baggrund ændret teksten til ”Skift til anden statin”.

Vedr. Figur 1 (øget risiko for bivirkninger)

Flere høringsparter påpegede, svagheden af evidensen for øget risiko for bivirkninger ved prædiabetes og leversygdom. Sundhedsstyrelsen har revurderet evidensen for øget risiko for prædiabetes, og er enig i at det kan virke misvisende at have prædiabetes i Figur 1, givet kvaliteten af evidensen. Derfor er prædiabetes fjernet fra figuren. Sundhedsstyrelsen vurderer at den øgede risiko for bivirkninger ved leversygdom bibeholdes, grundet metaboliseringen af statiner i leveren. Evidensen for dette tydeliggøres i afsnittet ”Bivirkninger”.

Én høringspart påpegede, at risikoen for misforståelser om seponering versus pausering af statinbehandling ved samtidig behandling med midlertidige lægemidler, såsom de nævnte eksempler makrolider og azoler. Sundhedsstyrelsen har i den forbindelse besluttet, at for at undgå misforståelser omkring seponering af behandling ved samtidig behandling med interagerende lægemiddel i kortere periode, så ændres der til lægemidler der oftest benyttes i fast behandling ”...verapamil, digoxin”.

Vedr. Figur 3

Flere høringsparter har påpeget, at Rosuvastatin og Pravastatin fremgår med 80 mg, hvilket ikke er markedsført på det danske marked. Sundhedsstyrelsen har derfor besluttet at fjerne disse fra figuren.

Én høringspart har påpeget, at Simvastatin 80 mg ikke anbefales anvendt i Danmark. Sundhedsstyrelsen har besluttet at bibeholde dette i figuren, da dette er markedsført i Danmark, men har til gengæld tilføjet en note til Figur 3, om at Simvastatin 80 mg sjældent er indiceret.

Vedr. Bivirkninger

Én høringspart har påpeget, at der i afsnittet om bivirkninger er modstridende sætninger om kognitive bivirkninger, som anføres som alvorlige. Sundhedsstyrelsen har af den grund besluttet at omformulere teksten, så det præciseres at kognitive bivirkninger fremgår som sjældne fremfor alvorlige.

Ikke imødekommet

Generelt

Én høringspart kommenterede, at man kunne overveje at formidle Number-Needed-To-Treat (NNT) på en anden måde, enten ved at henvise til hjemmesiden www.thennt.com's kardiologiske underside, eller ved brug af "smileydiagrammer" til at formidle NNT. Det er besluttet fra Sundhedsstyrelsens side ikke at henvise til den nævnte hjemmeside, da metoden, evidensgrundlaget og datagrundlaget bag hjemmesiden ikke er transparent, eller muligt at validere. Sundhedsstyrelsen har desuden besluttet ikke at skifte den grafiske formidling af NNT (Figur 2) ud med smileydiagrammer. Smileydiagrammer er gode til at forstå NNT som princip, men det er ikke formålet med beslutningsstøtten. Yderligere ville det kræve et andet datagrundlag end det nuværende.

Én høringspart har foreslået, at der i rapporten indsættes den gennemsnitlig relative og absolute 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 risikoestimer ikke kun begrænses til ældre. Sundhedsstyrelsen har besluttet, med hensyn til beslutningsstøttens længde og fokus, ikke at inddrage alle risikoer. Det er Sundhedsstyrelsens vurdering, at det ikke ville øge brugbarheden og forståelsen af beslutningsstøtten. Relative og absolutte risikoer kan desuden beregnes ud fra de givne referencer ved behov.

Vedr. Figur 1 (Gevinst ved at fortsætte medicin)

Én enkelt høringspart, mente at "sekundær profylakse" burde have sit eget punkt, fremfor "Høj kardiovaskulær risiko (typisk sekundær profylakse)". Sundhedsstyrelsen har besluttet ikke imødekomme dette, da det hermed kunne tolkes som værende en gevinst ved fortsat medicinsk behandling blandt patienter i behandling med sekundær profylakse, uanset den individuelle kardiovaskulære risiko.

Vedr. Figur 1 (minimering af risiko for bivirkninger)

Én høringspart påpegede at forslaget om at benytte lav dosis for at minimere risiko for bivirkninger skulle genovervejes grundet sammenhængen mellem graden af LDL-reduktion og risikoen for kardiovaskulært event. Høringsparten opfordrede til i stedet at anvende høj dosis statin og undersøge patienter som oplever bivirkninger for hypothyroidisme og Vitamin D status. Sundhedsstyrelsen har vurderet at det er udenfor formålet med denne beslutningsstøtte at opfordre til undersøgelse af Vitamin D status og hypothyroidisme. Sundhedsstyrelsen fastholder derfor at man kan minimere risikoen for bivirkninger ved at benytte lav dosis statin fremfor højdosis. Dette budskab er understøttet i afsnittet "Effekt" om LDL-reduktion og statin dosis.

Vedr. Figur 1 (Gevinst ved at stoppe medicin)

Én høringspart, mente at typisk primær profylakse bør slettes i sætningen "Lav kardiovaskulær risiko (typisk primær profylakse)", da flere faglige selskaber anbefaler medicin til patienter med blandt andet svær hyperkolesterolæmi. Sundhedsstyrelsen har vurderet at bibeholde præciseringen om at lav kardiovaskulær risiko typisk ses ved primær profylaktisk behandling.

Én anden høringspart påpegede at man ved "Lav kardiovaskulær risiko (typisk primær profylakse)" kunne overveje at tilføje en grænseværdi, såsom Score2-ScoreOP, samt en grænseværdi ved "Begrænset restlevetid...". Sundhedsstyrelsen har besluttet ikke at imødekomme forslaget, da vi mener at vurderingen om lav kardiovaskulær risiko og begrænset restlevetid er baseret på en lægelig vurdering af den individuelle patient.

Vedr. Hovedbudskaber

Én høringspart, mente at hovedbudskab 3 "Statiners effekt på at reducere dødelighed mindskes hos patienter med høj risiko for ikke-kardiovaskulær dødelighed." bør omformuleres og potentielt sammenlægges med hovedbudskab 2 "Effekten af statiner som primær profylakse mod kardiovaskulære hændelser og cerebrale hændelser er mindre markant sammenlignet med sekundær profylakse.". Sundhedsstyrelsen vurderer at en sammenlægning af hovedbudskab 2 og 3 ikke rationelt, givet at hovedbudskab 2 handler om effekten ved primær profylakse versus sekundær profylakse. Hovedbudskab 3 handler om statiners effekt blandt patientgrupper med høj risiko for ikke-kardiovaskulær dødelighed, såsom patienter med terminal cancer.

Én høringspart, mente at hovedbudskab 4 "Statinbehandling har dosisafhængige bivirkninger, som oftere optræder hos patienter i højdosis behandling eller som har lægemiddelinteraktioner." og hovedbudskab 5 "Størstedelen af LDL-reduktionen opnås allerede ved laveste dosis statin, hvilket kan være tilstrækkeligt for mange patienter." potentielt kan slås sammen til et punkt, og at man skulle anbefale test af Vitamin D status og thyroidea status. Sundhedsstyrelsen vurderer at det er udenfor formålet med denne beslutningsstøtte at opfordre til undersøgelse af Vitamin D status og thyroidea status. Jævnfør øvrige høringssvar omkring LDL-reduktion og statin dosis vurderer Sundhedsstyrelsen at der er en risiko for misforståelse, hvis

de to hovedbudskaber lægges sammen. I stedet er der jf. tidligere høringssvar justeret i hovedbudskab 5 for at præcisere dette.

Vedr. Anbefalet seponeringsstrategi

Én høringspart påpegede, at det kunne overvejes om punkt 1 ” Intensiv og højdosis statinbehandling til primær profylakse bør genovervejes.” bør flyttes til punkt 3, eller slet ikke burde være et seponeringspunkt, men i stedet et hovedbudskab. Sundhedsstyrelsen mener at dette er et oplagt førstevalg til forsøg på seponering i almen praksis, og har derfor valgt at beholde budskabet som det første punkt i seponeringsstrategien.

Vedr. Baggrund

Én høringspart, mente at individuel vurdering af indikation for statinbehandling og løbende vurdering af potentielle bivirkninger er vigtigt, men at det også er vigtigt at fremhæve, at statinbehandling er en effektiv behandling hvor alvorlige bivirkninger er meget sjældne - også hos ældre. I baggrundsafsnittet beskrives det, 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). Sundhedsstyrelsen er enig i at der er en gavnlig effekt af statinbehandling blandt ældre patienter, dog ikke en øget overlevelse, og dermed ikke en væsentlig reduktion af kardiovaskulære hændelser. Sundhedsstyrelsen påpeger, at dette allerede er berørt i både baggrundsafsnittet, men også i afsnittet om ”Primær profylakse hos ældre”, hvor den nævnte reference allerede er benyttet.

Vedr. Effekt

Én høringspart, påpegede at der 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. Høringsparten påpeger i den forbindelse, at det i denne kontekst er 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. Sundhedsstyrelsen har drøftet brugen af det sammensatte endepunkt MAVE med sagkyndig kardiolog og tilknyttet ekstern klinisk farmakolog. På baggrund af drøftelsen vurderer Sundhedsstyrelsen at det sammensatte endepunkt MAVE, som indeholder koronar revaskularisering, er et relevant endepunkt i nuværende evidens, og fremtidige studier. Vi mener dog at det er værd at italesætte at der er en risiko for overestimering af effekt. Ved koronar revaskularisering uden myokardieinfarkt, kan der være tale om behandling af patienter uden symptomer, der aldrig ville få et myokardieinfarkt og som derfor ikke har den samme gavn af forebyggende statin behandling. Det er i teksten defineret hvad forskellen er på MACE og MAVE, for netop at præcisere den potentielle risiko for overestimering, som følge af flere endepunkter er inkluderet i MAVE fremfor MACE.

Vedr. Bivirkninger

Én høringspart kommenterede på, at et internet spørgeskema fra 2012 måske ikke var så validt, da blandt andet avisen B.T. omkring samme tidsperiode kørte en hetz mod statiner, og mange patienter stoppede deres statinbehandling, for senere at genoptage behandlingen igen. Sundhedsstyrelsen vurderer, at et øget nyhedsfokus i de danske medier ikke har påvirket det pågældende amerikanske spørgeskema studie. Sundhedsstyrelsen er opmærksom på, og enig i, at der kan være metodiske problematikker i at benytte internetbaserede spørgeskemaer som metode, hvilket der allerede er kommenteret på i det pågældende afsnit af beslutningsstøtten.

Én høringspart, kommenterede at der i afsnittet om bivirkninger anbefales at det bliver 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 statinbehandling 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. Sundhedsstyrelsen anerkender at der findes en kendt placebo/nocebo effekt, med en række forskellige lægemidler, blandt andet statiner. Det er dog udenfor formålet med denne beslutningsstøtte at diskutere risikoen for bivirkninger baseret på placebo/nocebo forsøg.

Vedr. Faktorer for at fortsætte behandling

Én høringspart, mente at formuleringen om at patienter med høj risiko for tilbagevendende hændelser *kan have* en vedvarende gavnlig effekt af statiner, skal ændres til at disse patienter *har* en vedvarende gavnlig effekt. Sundhedsstyrelsen har besluttet at beholde formuleringen med "...*kan have*...", da der er tale om en risiko for hændelser og dermed en potentiel vedvarende gavnlig effekt, og ikke en garanteret effekt.