

Värdet av statiner – användningsmönster och följsamhet vid behandling

Rapport från SNS forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel*

Februari 2013

Ingegärd Anveden Berglind

Helle Kieler

Marie Linder

Anders Sundström

Björn Wettermark

Anna Citarella

Morten Andersen

SNS är en politiskt oberoende ideell förening som genom forskning, möten och bokutgivning bidrar till att beslutsfattare i politik, offentlig förvaltning och näringsliv kan fatta välgrundade beslut baserade på vetenskap och saklig analys.

SNS, Jakobsbergsgatan 18, Box 5629, SE-114 86 Stockholm, Tel +46 8 507 025 00, info@sns.se, www.sns.se

Författare

Ingegärd Anveden Berglind*, MD, PhD, Centrum för läkemedelsepidemiologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet

Helle Kieler, MD, PhD, Docent, Centrum för läkemedelsepidemiologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet

Marie Linder, PhD, Centrum för läkemedelsepidemiologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet

Anders Sundström, PhD, Centrum för läkemedelsepidemiologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet

Björn Wettermark, MSc Pharm, PhD, Docent, Utvecklingsavdelningen, Hälso- och sjukvårdsförvaltningen, Stockholms läns landsting; Centrum för läkemedelsepidemiologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet

Anna Citarella, PhD, Centrum för läkemedelsepidemiologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet

Morten Andersen, MD, gästprofessor, Centrum för läkemedelsepidemiologi, Institutionen för medicin, Karolinska Institutet

*Kontaktperson: ingegard.anveden.berglind@ki.se, 070-733 8030

Referensgrupp

Nedanstående företag, organisationer och myndigheter representeras i referensgruppen genom angivna medarbetare. Ordförande är Michael Sohlman.

Nadia Bracken och Anna Brodowsky, AbbVie
Birgitta Karpesjö, Apotekarsocieteten
Eva Fernvall, Apoteket AB
Suzanne Håkansson och Martin Henriksson, AstraZeneca
Thomas Broberg, Finansdepartementet
Johan Christenson, HealthCap
Anna Käll, Janssen-Cilag AB
Anders Blanck, LIF – De forskande läkemedelsföretagen
Susanne Baltzer, Läkemedelsverket
Billie Pettersson och Jacob Tellgren, Merck Sharp & Dohme
Erik Fahlbeck, Näringsdepartementet
Kerstin Falck och Johan Brun, Pfizer
Bo Claesson, Sveriges Kommuner och Landsting
Magnus Thyberg, Stockholms läns landsting
Pontus Johansson, Socialdepartementet
Maarten Sengers, Socialstyrelsen
Stefan Odeberg, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Jenni Nordborg och Maria Landgren, VINNOVA

Innehållsförteckning

Förord.....	4
Förklaringar–förkortningar	5
1 Sammanfattning	7
2 Inledning	8
3 Bakgrund	8
3.1 Hjärt-kärlsjukdom och statiner	8
3.2 Blodfetsrubbnings.....	9
3.2.1 Blodfetsrubbnings orsakade av levnadsvanor (sekundära, förvärvade blodfetsrubbnings)	10
3.2.2 Blodfetsrubbnings som riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom	10
3.2.3 Kost och blodfetter.....	10
3.2.4 Kost och hjärt-kärlsjukdom.....	10
3.2.5 Fysisk aktivitet och blodfetter	11
3.3 Utredning och behandlingsriktlinjer	11
3.3.1 Riktlinjer för behandling med lipidsänkande läkemedel	11
3.4 Sekundärprevention med statiner vid hjärt-kärlsjukdom	12
3.5 Primärprevention med statin.....	13
3.5.1 Prevention vid ärftliga blodfetsrubbnings.....	14
3.6 Statiner	14
3.6.1 Övriga lipidsänkande läkemedel.....	15
3.7 Biverkningar	15
3.8 Följsamhet till statinbehandling.....	16
3.9 Nyttan och användningsmönster vid behandling med statiner	16
3.9.1 Tidigare studier av statin användning i Sverige.....	17
4 Metod.....	18
4.1 Tvärsnittsstudie	18
4.2 Nya statin användare – följsamhet till behandling	18
4.3 Dataregister som använts i studien	19
4.3.1 Riskmarkörer	19
4.4 Statistiska metoder	20
5 Resultat.....	20
5.1 Tvärsnittsstudie	20
5.1.1 Riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom och statinbehandling i befolkningen.....	20
5.1.2 Läkemedelskostnader för statiner	28
5.1.3 Statinbehandling vid hjärt-kärlsjukdom, diabetes och okomplicerad hypertoni	30
5.1.4 Faktorer av betydelse för att behandlas med statiner.....	37
5.1.5 Hjärtinfarkt – betydelsen av samsjuklighet och socioekonomiska faktorer för statinbehandling	39
5.1.6 Diabetes – betydelsen av samsjuklighet och socioekonomiska faktorer för statinbehandling	42
5.2 Nya användare av statiner.....	44
5.2.1 Följsamhet till behandlingen – adherens	47
5.2.2 Följsamhet till statinbehandling – persistens.....	50
5.2.3 Konsekvenser av följsamhet (adherens) på hjärtinfarkt (dödlig och icke-dödlig) hos individer med statin som primärprevention	53
6 Studiens styrkor och begränsningar	56
7 Sammanfattning och slutsats.....	57
8 Appendix	61
9 Lista över figurer.....	65
10 Lista över tabeller	67
11 Referenser	69

Förord

Innan nya läkemedel introduceras i vården görs en bedömning av deras värde. Denna bedömning baseras i huvudsak på resultat i kliniska prövningar. Men hur blir det när ett läkemedel används i verkligheten, av många olika patienter under lång tid? Vilka värden skapas då för den enskilda patienten, vården och samhällsekonomin? Om detta vet vi förvånansvärt lite.

Denna rapport är en del av SNS pågående forskningsprogram *Värdet av nya läkemedel*. Den utgör en av fem studier som har undersökt värdet av läkemedel genom att utgå från olika terapiområden: bröstcancer, leukemi, diabetes, reumatoid artrit och höga blodfetter. Dessa terapiområden har valts ut på basis av kriterier som presenterats i en förstudie till forskningsprogrammet (Gerdtham U-G, Persson U, Steen Carlsson K. *Värdet av nya läkemedel – en förstudie*. SNS 2011). En central utgångspunkt har varit att terapiområdena ska fungera som belysande exempel genom att illustrera kompletterande egenskaper, exempelvis vad gäller patientpopulationens storlek och den aktuella behandlingens innovationshöjd i förhållande till tidigare alternativ. En gemensam ansats i rapporterna har varit att fånga värden över en längre tidsperiod, när läkemedlen använts i rutinsjukvården.

En övergripande slutsats från de fem studierna är att bristande uppföljning och kunskapsspridning kan medföra stora välfärd förluster när nya läkemedel inte används på ett optimalt sätt. Det kan gälla både under- och överanvändning. Studierna visar också hur vi i Sverige skulle kunna minska osäkerheten om värdet av nya läkemedel genom att bättre utnyttja våra omfattande registerdatabaser.

Under 2013 kommer fler studier att presenteras inom ramen för forskningsprogrammet, samt en sammanfattande slutrapport. Läs gärna mer på SNS hemsida: www.sns.se

För analys, slutsatser och förslag svarar helt och hållet de olika studiernas författare. SNS som organisation tar inte ställning till dessa. SNS har som uppdrag att initiera och presentera forskningsbaserade analyser av viktiga samhällsfrågor.

Arbetet har kunnat genomföras tack vare ekonomiskt bidrag från följande företag, myndigheter och organisationer: AbbVie, Apotekarsocietet, Apoteket AB, AstraZeneca, HealthCap, Janssen-Cilag AB, LIF, Läkemiddelsverket, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sveriges Kommuner och Landsting, Stockholms läns landsting och VINNOVA. Ett särskilt tack framförs också till Love Linnér och Mikael Hoffman för kommentarer på en preliminär rapportversion. Värdefulla synpunkter har också lämnats av projektets referensgrupp. Varken kommentatorerna eller referensgruppen ansvarar dock för studiens innehåll.

Stockholm i januari 2013
Johanna Lind
forskningsledare SNS

Förklaringar – förkortningar

Adherens – ett mått avseende följsamhet till ordinerad behandling.

ATC – Anatomic Therapeutic Chemical classification system: klassificeringssystem för läkemedel efter indikationsområde.

Ateroskleros – äderförkalkning, ansamling av fett och kalk i blodkärlens väggar.

Blodfetter – fetter som finns i blodet, exempelvis kolesterol och triglycerider, synonymt med lipider.

Bypass – operationsmetod vid äderförkalkning i hjärtats kranskärl. Vid operationen leds blod från stora kroppspulsådern förbi de tilltäppta eller förträngda ställena med hjälp av kärl vanligtvis tagna från patientens ben, bröstorgans insida eller från armen.

CVD – hjärt-kärlsjukdomar (Cardiovascular Disease).

ICD-10 – (International Classification of Diseases, 10:e versionen) diagnoskoder som används för att gruppera sjukdomar och dödsorsaker för att kunna göra statistiska sammanställningar och analyser. Klassifikationen är internationell och sedan 1997 används den tionde versionen i Sverige.

HDL – (High Density Lipoproteins) det skyddande ”goda” kolesterolet.

HMG-CoA reduktas – enzym som påverkar bildandet av kolesterol. Läkemedelsgruppen statiner påverkar detta enzym.

Hypertoni, okomplicerad – högt blodtryck utan andra riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom.

KVÅ – åtgärds-koder som används för att beskriva operativa ingrepp och diagnostiska åtgärder i hälso- och sjukvårdsregister.

Kärlkramp – hjärtutlösta bröstsmärtor (angina pectoris).

LDL – (Low Density Lipoproteins) det ”onda” kolesterolet, som har samband med ökad risk för hjärt-kärlsjuklighet.

Lipider – används synonymt med blodfetter, kolesterol och triglycerider.

MI – (Myocardial Infarction) hjärtinfarkt.

NNT – (Number Needed to Treat) antalet individer som behöver behandlas för att undvika ett fall av hjärt-kärlsjukdom.

PAC – (Potential Atherosclerotic Condition) annan sjukdom relaterad till aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, förmaksflimmer och hjärtklaffel) som ofta är en följd av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom.

PAD – (Peripheral Atherosclerotic Disease) perifer kärlsjukdom (utanför hjärtats och hjärnans kärl).

Persistens – följsamhet till behandling med ett läkemedel över tid. Anger hur stor andel patienter som fortsätter behandling med läkemedlet efter givna tider.

PDC – (Proportion of Days Covered) andel (%) dagar under en given tidsperiod som täcks av behandling med ett läkemedel, ett mått på följsamhet (adherens).

Riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom – i denna studie används ordet riskmarkör för:

- hjärtinfarkt, kärlkramp, Stroke/TIA, PAD, PAC, diabetes eller okomplicerad hypertoni som diagnostiserats vid sjukhusbesök i öppen eller slutenvård.
- läkemedel som används för ovanstående diagnoser.
- operationer eller diagnostiska åtgärder för hjärt-kärlsjukdom.

Primärprevention av hjärt-kärlsjukdom – behandling med exempelvis statiner för dem med risk för hjärt-kärlsjukdom, men som inte hittills utvecklat någon klinisk hjärt-kärlsjukdom.

PTCA – (Perkutan Transluminal Coronar Angioplastik) utvidgning av hjärtats kranskärl med ballong, även ballongvidgning.

Standardisering – för att kunna jämföra förekomst av hjärtinfarkt eller statiner mellan Sveriges olika län, räknade man om förekomsten av hjärtinfarkt och statin i förhållande till den genomsnittliga köns- och åldersfördelningen i Sverige.

Statiner – lipidsänkande läkemedel som verkar genom att hämma enzymet HMG-CoA-reduktas som är involverat i bildningen av kolesterol, främst i levern.

Stroke – hjärninfarkt orsakad av blodpropp i hjärnans blodkärl. Visar sig som ett plötsligt neurologiskt bortfall som kvarstår mer än 24 timmar eller leder till döden. Blödning i hjärnan kan också orsaka stroke, men hjärnblödning ingår inte i denna studie.

Sekundärprevention av hjärt-kärlsjukdom – i denna rapport blodfettsänkande behandling till individer med hjärt-kärlsjukdom; hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA och perifer aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. (Sekundärprevention omfattar i andra sammanhang annan återfallsförebyggande läkemedelsbehandling med t.ex. blodtryckssänkande och blodförtunnande läkemedel).

TIA – Transitorisk Ischemisk Attack – en kort episod av försämrad genomblödning i hjärnans kärl som orsakar neurologiska bortfallssymtom.

Triglycerider – en typ av blodfett, med en annan uppbyggnad än kolesterol och som i hög grad påverkas av vad vi äter.

1 Sammanfattning

Behandling med blodfettsänkande läkemedel (statiner) minskar risken att insjukna och dö i hjärt-kärlsjukdom orsakad av åderförkalkning (ateroskleros). Tidigare behandlades i första hand individer som haft hjärtinfarkt. Numera har behandlingen breddats till individer med annan hjärt-kärlsjukdom, diabetes och även till personer med högt blodtryck. Idag behandlas ungefär 10 % av den vuxna befolkningen med statin.

Effekten av ett läkemedel påverkas av vilka patienter som behandlas och hur väl de följer den ordinerade behandlingen. För att kunna skatta värdet av statin på ett korrekt sätt bör man ta hänsyn till både användning och följsamhet. Hur användning och följsamhet till behandling med statiner ser ut för olika patientgrupper har inte tidigare undersökts i Sverige.

Syftet med denna rapport är att öka kunskapen om värdet av statinbehandling, genom att studera användningsmönster och följsamhet till behandling i den svenska befolkningen. Möjliga skillnader beroende på kön, ålder, diagnos och socioekonomiska faktorer undersöks. Information om läkemedelsanvändning, sjukdomar och socioekonomi har inhämtats från nationella register.

Resultat

En fjärdedel av den vuxna befolkningen har hjärt-kärlsjukdom, diabetes eller högt blodtryck utan andra riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom. Vi fann att totalt 640 000 individer (10 %) behandlades med statin. Andelen behandlade inom olika patientgrupper varierade mellan 30–60 %. Störst betydelse för att en individ skulle behandlas var tidigare hjärtinfarkt, därefter kärlkramp, diabetes och hög ålder. Kvinnor behandlades mindre ofta än män. Bland personer med hjärtinfarkt och diabetes behandlades personer med högre inkomst i större utsträckning än de med låg inkomst.

Undersökningen av följsamhet visade att knappt 60 % av nya användare tog statiner regelbundet under det första året efter behandlingsstart. Efter 3 år var andelen som fortsatt statinbehandlingen drygt hälften. Individer som behandlas med statin som primärprevention (d.v.s. personer utan tidigare hjärt-kärlsjukdom) visade lägre följsamhet till behandlingen än de med tidigare hjärt-kärlsjukdom. Individer behandlade med statin som primärprevention *och som visade hög följsamhet* till behandlingen insjuknade mindre ofta i hjärtinfarkt än personer med låg följsamhet.

Diskussion och slutsatser

En stor andel av dem med tidigare hjärt-kärlsjukdom behandlas inte med statin (30-60 %). Detta trots att Läkemedelsverkets och Socialstyrelsens riktlinjer anger att alla män och kvinnor med hjärt-kärlsjukdom orsakad av ateroskleros ska erbjudas sådan behandling. Vi bedömer också att användningen av statin borde vara större bland diabetiker.

Fyrtio procent av de nya statinanvändarna följde inte ordinerad behandling under första året, och efter 3 år hade nära hälften avslutat statinbehandlingen. Orsaker till låg följsamhet bör kartläggas så att strategier för att förbättra följsamheten ska kunna utvecklas.

En utökad användning och bättre följsamhet till behandling hos individer med hög risk för hjärt-kärlsjukdom bedöms kunna vara till avsevärd nytta för både individ och samhälle.

Registerstudier är ett viktigt verktyg för att undersöka användning av läkemedel och för att kunna göra korrekta bedömningar av behandlingseffekter av läkemedel i befolkningen.

2 Inledning

Behandling med blodfettssänkande (lipidsänkande) läkemedel är av stor betydelse för att förebygga hjärt-kärlsjukdom. Statiner är den vanligaste läkemedelsgruppen som används för att sänka blodfetter. Ett flertal studier har visat att behandling med statiner både minskar halten av blodfetter och även risken för att insjukna i hjärt-kärlsjukdom.

Möjlighet till förebyggande behandling med statiner har funnits i drygt 20 år. Behandling med statiner innebär daglig tablettbehandling och förväntas vara livslång. Ursprungligen användes statinbehandling för att förhindra återinsjuknande i hjärtinfarkt, alltså behandlades individer som redan tidigare haft hjärtinfarkt – s.k. sekundärprevention. Det senaste årtiondet har indikationerna för statinbehandling breddats till nya patientgrupper, och målvärdena för blodfetter vid statinbehandling har successivt blivit lägre. Viktiga riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom är rökning, stillasittande, övervikt och stress, och de kan påverkas genom förändrade levnadsvanor. Riskfaktorer som kön, ålder och ärftlighet för hjärt-kärlsjukdom kan däremot inte påverkas.

Nyttan av förebyggande behandling med statiner till individer med riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdomar, men utan kliniskt påvisbar hjärt-kärlsjukdom - s.k. primärprevention - är inte lika väldokumenterad som vid sekundärprevention. Att fler individer behandlas och att indikationen för behandlingen med statiner har breddats till fler patientgrupper, gör det angeläget att utvärdera hur statiner används. Följsamhet till behandlingen med statiner, det vill säga om man tar sina tabletter enligt ordination (s.k. adherens) och om man fortsätter behandlingen över tid (s.k. persistens), är inte tidigare studerat i Sverige i förhållande till olika diagnoser och socioekonomiska faktorer. För att mäta effekter och skatta värdet av förebyggande läkemedelsbehandling behövs befolkningsbaserade studier med flera års uppföljningstid.

Syftet med rapporten är att öka kunskaperna om:

- vilka patientgrupper som behandlas med statiner
- användningsmönster vid statinbehandling i relation till kön, ålder, socioekonomiska faktorer samt orsak till behandlingen
- vilka faktorer som är viktiga för hög och låg följsamhet till statinbehandling
- konsekvenser i form av hjärt-kärlsjuklighet och död vid låg följsamhet till statinbehandling för individer utan tidigare hjärt-kärlsjukdom
- värdet av statinbehandlingen utifrån användningsmönster och följsamhet till statinbehandling

3 Bakgrund

3.1 Hjärt-kärlsjukdom och statiner

Hjärt- och kärlsjukdomar är den vanligaste dödsorsaken i Sverige och i övriga västvärlden. Dock har dödligheten i dessa sjukdomar minskat till nästan hälften jämfört med under 80-talet¹.

Hjärt-kärlsjukdom som dödsorsak var lika vanligt bland män och kvinnor år 2010, omkring 40 %². Vid ateroskleros (åderförkalkning) – blir blodkärlen stelare och trängre och blodet får svårare att passera. Ateroskleros kan leda till hjärtinfarkt, kärlkramp och stroke. Förekomsten av aterosklerotiska hjärt-kärlsjukdomar ökar med åldern, men anses inte idag vara en oundviklig följd av att vi åldras, utan kan till stor del förebyggas genom förändrade levnadsvanor. Att sluta röka, minska skadlig stress, äta nyttig kost kombinerad med regelbunden fysisk aktivitet är viktiga åtgärder för att minska risken för hjärt-kärlsjukdom. I en stor studie drog man slutsatsen att rökning, onyttig kost, stillasittande och stress är orsak till merparten av alla hjärtinfarkter³. Det finns dock andra riskfaktorer som ålder, kön och ärftlighet som man inte kan påverka. Kvinnor har i yngre åldrar betydligt mindre risk att drabbas av hjärt-

kärlsjukdom än män i dessa åldrar. Senare i livet drabbas kvinnor och män i lika stor utsträckning och en lika stor andel kvinnor som män dör i hjärt-kärlsjukdom⁴. Bättre behandling under de senaste 20 åren har resulterat i en minskad dödlighet i till exempel hjärtinfarkt och stroke.

Kliniskt kan ateroskleros ge sig till känna på olika sätt. Under tiden då aterosklerosen utvecklas är man ofta helt utan symtom. När den med tiden blir mer uttalad ökar risken för symtomgivande hjärt-kärlsjukdom. Hjärtinfarkt och kärlkramp, stroke och TIA är vanliga sjukdomar som nästan alltid beror på ateroskleros och varje år insjuknar över 30 000 individer i hjärtinfarkt, och mer än 40 000 drabbas av stroke/TIA⁵.

Sedan 80-talet har förekomsten av diabetes och hypertoni (högt blodtryck) ökat. Mer än 330 000 individer i Sverige har diabetes, flertalet av dessa har så kallad typ 2-diabetes (åldersdiabetes). Majoriteten av dem med diabetes dör i förtid och vanligen i hjärt-kärlsjukdom⁶. Diabetiker har vidare högre dödlighet efter hjärtinfarkt än individer utan diabetes. Hos många av dem som insjuknat i hjärtinfarkt upptäcker man höga blodsocker- och blodfettsnivåer som tidigare varit okända.

I Sverige uppskattas att mer än hälften av alla över 35 år har hypertoni, vilket motsvarar 1,8 miljoner människor⁷. Av dem med hypertoni har 60 % mild hypertoni, 30 % har måttlig och 10 % svår hypertoni. Högt blodtryck orsakar skador på hjärtat, medför ökad risk för stroke/TIA, skador på njurarna och utgör tillsammans med hög ålder viktiga riskfaktorer för sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom.

Blodfetsrubbingar är den kvantitativt viktigaste faktorn för att utveckla ateroskleros⁸. Det finns en stark koppling mellan förhöjt kolesterol i blodet och risken för hjärt-kärlsjukdom. En viktig del i behandlingen är blodfets-sänkande (lipidsänkande) tablettbehandling. Statiner är de absolut vanligaste lipidsänkande läkemedlen och under 2011 hämtade drygt 850 000 svenskar ut statiner. Totalkostnaden för statiner 2011 var 642 miljoner kronor, och landstingen stod för tre fjärdedelar av kostnaden⁹.

Läkemedelsverkets riktlinjer för behandling med statiner har ändrats sedan statinerna introducerades och nya patientgrupper är idag aktuella för behandling. Kliniska studier har framförallt visat att statinbehandling förebygger återinsjuknande för dem med hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA eller perifer hjärt-kärlsjukdom¹⁰. Målvärden för kolesterol vid statinbehandling har successivt blivit lägre och statiner förskrivs nu till patienter som har haft hjärtinfarkt oavsett kolesterolnivå. Fler patientgrupper med hög risk för hjärt-kärlsjukdom, som patienter med diabetes och stroke/TIA, behandlas idag med statiner. Behandling med statiner hos individer med riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom men utan kliniskt påvisbar sjukdom (primärprevention), har i studier visats minska risken för att insjukna i hjärt-kärlsjukdom, men effekten avseende dödlighet är mera osäker för dem med låg risk för hjärt-kärlsjukdom¹¹.

3.2 Blodfetsrubbing

Kolesterol är nödvändigt för cellernas uppbyggnad och för att kroppen ska kunna producera hormoner som östrogen, testosteron men även kortisol. Kroppen producerar själv allt kolesterol den behöver. Blodfetsrubbingar omfattar förhöjda nivåer av totalkolesterol och LDL-kolesterolet (Low Density Lipoprotein) tillsammans med en sänkt nivå av det skyddande ("goda") HDL-kolesterolet (High Density Lipoprotein).

Till blodfetterna hör också triglyceriderna. Dessa är fetter, eller estrar, med en annan uppbyggnad än kolesterol. Triglycerider påverkas i högre grad av vad vi äter än vad kolesterolet gör.

Höga blodfetter är vanligt i befolkningen och ca 70 % av kvinnor och män i åldrarna 30–50 år har visat sig ha ett förhöjt totalkolesterol (mer än 5 mmol/l) och det är ännu vanligare bland dem äldre än 50 år¹².

För att undersöka blodfetterna mäts vanligen totalkolesterol, LDL- och HDL-kolesterol, men andra markörer för höga blodfetter används också. ApoB, som är bärarproteiner för transport av LDL i blodet och ApoA, det aktiva bärarproteinet för transport av HDL-kolesterol, kan också mätas. ApoB och ApoA anses spegla blodfetterna bättre än LDL och HDL¹³. Det absoluta flertalet av alla studier av effekter av behandling med statiner är gjorda genom analyser av LDL- och HDL-kolesterol.

3.2.1 Blodfetsrubbingar orsakade av levnadsvanor (sekundära, förvärvade blodfetsrubbingar)

Förvärvade blodfetsrubbingar är mycket vanligare än ärftliga blodfetsrubbingar och ses ofta vid diabetes, njursjukdom, leversjukdom och hypotyreos (underfunktion av sköldkörteln). Hög alkoholkonsumtion, otillräcklig fysisk aktivitet och onyttig kost förekommer också ofta som orsak till blodfetsrubbingar.

Förändrade levnadsvanor har de senaste årtiondena medfört att det s.k. metabola syndromet har blivit vanligare och fått ökad uppmärksamhet. Vid det metabola syndromet ses blodfetsrubbing tillsammans med förhöjda blodsocker- och blodtrycksnivåer. Det metabola syndromet anses orsaka inflammation i blodkärlen, vilket resulterar i ökad förekomst av ateroskleros¹⁴. Bukfetma och insulinresistens (bukspottskörteln svarar sämre på ett högt blodsocker), fysisk inaktivitet, åldrande och hormonell obalans är faktorer som är betydelsefulla för uppkomst av det metabola syndromet, och individer med detta syndrom har en ökad risk att utveckla typ 2-diabetes.

Orsaker till förvärvade höga triglycerider är högt kolhydratintag, bukfetma och ökat totalt kaloriintag. Vidare ser man samband mellan höga triglyceridvärden och stillasittande, hög alkoholkonsumtion, rökning, hypotyreos, diabetes och kronisk njursvikt.

3.2.2 Blodfetsrubbingar som riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom

Ett stort antal epidemiologiska studier har påvisat ett samband mellan nivån av LDL-kolesterol och hjärt-kärlsjukdom, där ökade nivåer av LDL-kolesterol ses öka risken för kranskärlssjukdom^{15,16,17,18,19}. I flera studier har slutsatsen varit att graden av LDL-höjning var den viktigaste riskfaktorn för att insjukna i hjärtinfarkt^{20,21}.

HDL-kolesterol skyddar mot ateroskleros. Orsakerna till denna skyddsmekanism är inte helt kartlagda, men man tror att effekten till stor del beror på att HDL transporterar kolesterol från blod och vävnader till levern, varvid nivåerna av kolesterol i vävnader och blod sänks. Låga nivåer av det skyddande HDL-kolesterol har visats vara starkt predicerande för återinsjuknande i och framtida uppkomst av hjärt-kärlsjukdom²². Även triglycerider är en oberoende riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom, speciellt som en del i det metabola syndromet²³.

3.2.3 Kost och blodfetter

Intaget av mättat fett är den kostfaktor som mest påverkar kolesterolnivån²⁴. Storleksordningen på denna förändring varierar mellan individer beroende på genetiska faktorer, ursprunglig diet och dietförändringen. Ett ökat intag av transfetter höjer LDL-nivån. LDL-nivån kan sänkas genom att ersätta mättat fett med enkel- eller fleromättat fett. Marina fetter (omega-3-fettsyror) har ingen direkt effekt på kolesterolnivån, och i en nyligen publicerad studie såg man inga säkra skyddande effekter på hjärt-kärlsjuklighet i samband med intag av omega-3-fettsyror²⁵. I klinisk vardag är effekten av kostförändringar på LDL-kolesterol oftast måttlig.

Kolhydrater har i allmänhet ingen direkt effekt på kolesterolnivån. Däremot har vissa fibrer en kolesterolsänkande effekt, t ex havrefibrer och fibrer i frukt och grönsaker. Höga triglycerider ses ofta tillsammans med övervikt. Kolhydrater med lågt glykemiskt index rekommenderas till dem med höga triglycerider. Marina fetter minskar triglycerider, men ganska höga intag av dessa krävs (2–3 gram/dag) för att få en påtaglig effekt. Måttligt intag av alkohol höjer det skyddande HDL-kolesterol, medan hög konsumtion av alkohol ökar triglyceridhalterna.

3.2.4 Kost och hjärt-kärlsjukdom

Även om kostens effekter på blodfetter är väl dokumenterade, så har det varit svårt att påvisa samband mellan kost och hjärt-kärlsjukdom i s.k. kontrollerade studier. Flera sådana studier uppvisar svaga eller inga samband mellan kost och hjärt-kärlsjukdom²⁴. Det finns stora variationer i kosten mellan individer och det är svårt att kartlägga kostintag. Starkast evidens finns för att s.k. medelhavskost, med högt intag av grönsaker och nötter, har positiv påverkan och att intag av transfetter och kost med högt glykemiskt index har en negativ påverkan. I HPS-studien studerades effekten av vitaminer (600 mg vitamin E, 250 mg vitamin C och 20 mg betakaroten dagligen) i förebyggande syfte för att förhindra hjärt-kärlsjukdom, men man kunde inte påvisa några positiva effekter. Sammantaget finns vetenskapligt stöd för positiva effekter av fisk och annan kost med hög andel omega-3-fettsyror, folat, fullkorn, alkohol i mindre

mängder, samt frukt och kostfibrer. Man har inte kunnat visa att kosttillskott och vitaminer skyddar mot hjärt-kärlsjukdom¹⁶.

3.2.5 Fysisk aktivitet och blodfetter

Fysisk aktivitet är av största vikt vid både primär- och sekundärprevention av hjärtkärlsjukdom. Vid ökad fysisk aktivitet minskar triglyceriderna och HDL-kolesterolet ökar. Vid fysisk aktivitet får man ett lägre och jämnare blodsocker samt ett lägre blodtryck. Stresshormoner, som kortisol, minskar vid fysisk aktivitet. Stillasittande beskrivs i en ny Australiensisk studie som en mycket stor riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom, och studien visade ett samband mellan stillasittande i mer än 11 timmar per dygn och ökad risk för hjärt-kärlsjukdom²⁶.

3.3 Utredning och behandlingsriktlinjer

Om man har haft en hjärtinfarkt eller annan aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom bör, enligt Läkemedelsverkets riktlinjer och Socialstyrelsens nationella riktlinjer, blodfetter alltid analyseras^{27,28}. För personer utan hjärt-kärlsjukdom kan undersökning av blodfetter vara aktuell som en del i värderingen av individens risk för att utveckla hjärt-kärlsjukdom. Främst är det aktuellt för personer med diabetes, högt blodtryck eller hjärt-kärlsjukdom i familjen. Individer med familjära (ärflika) blodfetterrubbingar måste identifieras tidigt då behandling av dessa är betydelsefull för att förhindra framtida hjärt-kärlsjukdom. Allmän screening av blodfetter rekommenderas inte för närvarande.

3.3.1 Riktlinjer för behandling med lipidsänkande läkemedel

I Sverige används riktlinjer från Läkemedelsverket (se nedan). I Europa har riktlinjer utvecklats av de europeiska specialistföreningarna inom kardiologi och i USA används NCEP:s riktlinjer (National Cholesterol Education Program^{29,30}). För alla med förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom är förbättrade levnadsvanor av största vikt. Vid läkemedelsbehandling av förhöjda blodfetter bör statiner användas i första hand. Andra lipidsänkande läkemedel ska endast användas om patienten inte tolererar statiner eller målvärden inte nås med statiner.

3.3.1.1 Behandlingsindikationer sekundärprevention

I Läkemedelsverkets rekommendationer (2005) och Socialstyrelsens nationella riktlinjer (2008) anges att personer med känd kranskärlssjukdom (hjärtinfarkt och/eller kärlkramp), cerebrovaskulär sjukdom (i hjärnans kärl) eller perifer kärlsjukdom bör erbjudas statinbehandling om inte kontraindikationer eller biverkningsproblematik föreligger.

För sekundärprevention avseende individer med mycket hög risk rekommenderas målvärden på < 4,5 mmol/L totalkolesterol och < 2,5 mmol/L LDL-kolesterol. Önskvärd nivå för HDL är > 1,0 mmol/L för män och > 1,3 mmol/L för kvinnor och för triglycerider < 1,7 mmol/L. För individer med högst risk kan ännu lägre målvärden vara aktuella för LDL-kolesterol.

3.3.1.2 Behandlingsindikationer primärprevention

Primärprevention omfattar behandling med statiner hos individer som inte har drabbats av kliniskt påvisbar hjärt-kärlsjukdom. Patientgrupper som är aktuella för primärprevention omfattar diabetiker, individer med hypertoni och individer med höga blodfetter samt dem med hjärt-kärlsjukdom i familjen. Vidare omfattas även individer med njurpåverkan eller förstoring av hjärtats vänstra kammare.

För personer utan känd tidigare hjärt-kärlsjukdom, men med hög risk för sådan, bör en bedömning av personens totala risk göras. Statinbehandling blir ofta aktuell för patienter med typ 2-diabetes, som bedöms ha en risk jämförbar med individer med tidigare hjärt-kärlsjukdom. I behandlingsrekommendationerna för statiner betonas att behandling med statiner inte ska påbörjas enbart på grund av förhöjda blodfetter, utan att en riskvärdering ska ha visat en rimlig patientnytta. Ett LDL-värde över 6 mmol/L, ett totalkolesterol över 8 mmol/L eller ett systoliskt (övre) blodtryck över 180 mm hg, bör dock föranleda behandling med statiner tillsammans med förbättrade levnadsvanor och behandling mot hypertoni.

Om man vid riskvärdering finner att individen har mer än 5 % risk att dö i hjärt-kärlsjukdom inom 10 år (SCORE³¹), bör patienten i första hand rådas att med motion, förändrad kost, rökstopp och minskning av

stress påverka blodtryck och blodfetter. Om förändrade levnadsvanor inte ger tillräcklig effekt ska statinbehandling övervägas.

Vid primärprevention är målvärden för total kolesterol < 5,0 mmol/L och LDL < 3,0 mmol/L. Målvärdet ska relateras till patientens totala risk, med hänsynstagande till andra riskfaktorer. För diabetiker anges målvärden som vid hjärt-kärlsjukdom, ovan. Önskvärd nivå för HDL är > 1,0 mmol/L för män och > 1,3 mmol/L för kvinnor och för triglycerider < 1,7 mmol/L.

3.3.1.3 Riskvärderingsinstrument

För att kunna ta ställning till förebyggande behandling kan man med hjälp av riskskattningsinstrument värdera individens absoluta risk att dö i hjärt-kärlsjukdom. De faktorer som är viktiga att ta hänsyn till är kön, ålder, blodtryck, blodfetter, diabetes och rökning.

Flera instrument för riskbedömning kan användas på den svenska befolkningen; bland dem SCORE, PROCAM, Riskscore och The UKPDS Risk Engine^{31,32,33,34}. SCORE är ett ofta använt instrument i Sverige som tar hänsyn till total kolesterol, ålder, kön och rökning. Diabetes, hjärt-kärlsjukdom i familjen, njursjukdom, LDL- och HDL-kolesterol samt bukfetma tas dock inte med i SCORE-bedömningen. Det är därför viktigt att använda både instrument för riskskattning och den kliniska bedömningen för att skatta risken hos den enskilde individen. Vid diabetes kan de övriga riskskattningsinstrumenten användas istället för SCORE.

3.4 Sekundärprevention med statiner vid hjärt-kärlsjukdom

Stark evidens finns för att förebyggande behandling med statiner vid kliniskt påvisbar hjärt-kärlsjukdom (sekundärprevention) minskar risken för insjuknande och död i hjärt-kärlsjukdom^{16,18,35,36,37,38}. Individer med kranskärlssjukdom (hjärtinfarkt och kärlkramp) och stroke/TIA har mycket hög risk för nyinsjuknande och bedöms ha god nytta av förebyggande behandling med statiner. Perifer aterosklerotisk kärlsjukdom (PAD) kan betraktas som del i en generell aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom, och patienter med dessa tillstånd har också god nytta av behandling med statiner (Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer gäller framförallt aterosklerotisk kärlsjukdom i benen).

I 4S-studien ingick 4 444 deltagare med hjärt-kärlsjukdom och patienterna behandlades med antingen simvastatin och diet, eller placebo och diet under fem år. I studien såg man att statinbehandling minskade kolesterolnivåerna hos individer med kranskärlssjukdom¹⁵. Vidare visade studien att ett lägre kolesterol minskade dödligheten i hjärt-kärlsjukdom, gav färre nyinsjuknanden i hjärtinfarkt, minskade behovet av kranskärlsintervention (PTCA och bypassoperation) och gav färre fall av stroke. Dödligheten i hjärt-kärlsjukdom minskade med 30 % och icke-dödliga hjärt-kärlhändelser minskade med 34 % i behandlingsgruppen. Man såg ytterligare minskning av hjärtkärlhändelser när LDL-kolesterol behandlades ner till 2,6 mmol/L.

I "CARE-studien" inledades drygt 4 000 individer med tidigare hjärtinfarkt slumpmässigt till behandling med pravastatin eller placebo¹⁸. Pravastatin minskade andelen som insjuknade i icke-dödlig hjärtinfarkt under studieperioden med 24 %, och minskade dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar signifikant. Man såg däremot ingen ytterligare minskning av hjärt-kärlhändelser när LDL-kolesterol behandlades ner till målvärdet 3,2 mmol/L.

I "LIPID-studien" följdes 9 000 patienter med kranskärlssjukdom som fått behandling med pravastatin eller placebo under sex år³⁶. Hjärt-kärlhändelser minskade i statergruppen med 29 %, hjärtdöd minskade med 24 % och den totala dödligheten med 23 %. Inte heller i denna studie såg man något samband mellan ytterligare LDL-sänkning och färre hjärtkärlhändelser.

I den engelska HPS-studien ingick 20 536 vuxna med kranskärlssjukdom, stroke/TIA, perifer arteriell kärlsjukdom (i benen) och diabetes¹⁶. Resultaten av studien visade en signifikant minskning av död i hjärt-kärlsjukdom för individer som behandlats med simvastatin jämfört med placebo. Även insjuknande i stroke och behov av kranskärlsintervention (PTCA och bypassoperation) minskade. De positiva effekterna påvisades hos män och kvinnor som före studiestart hade en skattad risk på över 20 % att utveckla hjärtinfarkt inom en tioårsperiod.

I SPARCL-studien³⁹ jämfördes atorvastatin 80 mg/dag mot placebo för att förhindra förnyad stroke hos patienter med stroke eller TIA men utan samtidig kranskärlssjukdom. I gruppen med statinbehandling

sågs en minskad absolut risk för stroke på 2,2 % efter 5 års behandling och antalet individer som behövde behandlas för att undvika en stroke var 45 (NNT; Number Needed to Treat = 45).

Det är vanligt att patienter efter hjärtkirurgi utvecklar förmaksflimmer (ca 60 %). Förmaksflimmer kan ha viktiga kliniska konsekvenser, som till exempel ökad risk för stroke och hjärtinfarkt. Större kirurgiska ingrepp ökar nivån av stresshormon i kroppen. Flera kliniska studier har visat att statinerna har positiva effekter i samband med operation ^{40,41}.

Användning av statiner under operation har i en studie visats förkorta sjukhusvistelsetiden med 30 % ⁴⁰. Risken för förmaksflimmer eller hjärtinfarkt hos patienter som genomgick hjärtkirurgi eller annan kirurgi minskade hos dem med sådan behandling.

3.5 Primärprevention med statin

Större välkontrollerade primärpreventiva studier är relativt få. Patienter med primärprevention förekommer dels som undergrupper i större studier som framförallt har sekundärpreventivt fokus, samt i rena primärpreventiva studier.

I en studie behandlades studiedeltagarna med lovastatin eller placebo. Totalkolesterol reducerades i behandlingsgruppen med 18 % och LDL-kolesterol med 25 %. Studien avbröts i förtid, efter drygt fem år, på grund av en tydlig minskning av hjärtkärlhändelser i gruppen som behandlades med statin (relativ riskminskning 37 %, absolut riskminskning 2 %) ⁴².

De primärpreventiva studier som genomförts har ofta inte varit tillräckligt stora för att studera undergrupper. Andelen kvinnor är exempelvis endast omkring 20 % i flertalet studier. För att bättre kunna studera undergrupper genomförs s.k. metaanalyser, där man studerar och jämför resultaten i flera separata studier. I en metaanalys från 2011 där 14 studier inkluderades, såg man en minskning på mellan 20–25 % för hjärtsjuklighet och total dödlighet oberoende kön och ålder. Minskning av hjärtsjuklighet var relaterad till hur mycket LDL-kolesterolet hade minskat. Huvudslutsatsen i studien var att primärprevention kan minska hjärt-kärlsjukdom och att graden av minskning av LDL-kolesterol var en avgörande faktor. Man konstaterade även vid genomgången av resultaten att biverkningar inte hade rapporterats korrekt och det hade funnits individer med tidigare hjärt-kärlsjukdom i studierna. En av delslutsatserna var därför att man bör vara försiktig med statiner som primärprevention till individer med låg risk för hjärt-kärlsjukdom ¹¹.

Effekten på total dödlighet (dödlighet oberoende bakomliggande sjukdom) vid primärprevention med statiner har varit mindre övertygande och många studier har inte varit tillräckligt omfattande för att kunna studera detta. Den ökade risken för total dödlighet hos statinbehandlade som visades i en WHO-studie, har bidragit till tveksamhet för sådan behandling ⁴³. I senare studier har man däremot inte sett någon ökad total dödlighet och i några studier finns även en signifikant minskad total dödlighet ¹⁷. I flera studier är den relativa riskminskningen 25–30 % för hjärt-kärlsjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom, medan riskminskningen i absoluta tal påverkas av om man studerar grupper med mycket hög risk för hjärt-kärlsjukdom eller grupper med lägre sådan risk.

Det finns stöd för att primärpreventiv behandling med statiner till individer med typ 2-diabetes, utan känd hjärt-kärlsjukdom, men med ytterligare minst en riskfaktor i form av rökning, hypertoni, mikroalbuminuri eller ögonbottenförändringar minskar risken för hjärt-kärlsjukdom ⁴⁴. Vid typ 1-diabetes påverkas risken för hjärt-kärlsjukdom framför allt av förekomst av tecken på njurpåverkan och hur länge man haft diabetes.

I den s.k. Steno 2-studien studerade man effekten av samtidig läkemedelsbehandling av blodsocker, blodtryck och blodfetter, beteendemodifikation för att förändra levnadsvanor (kost, motion och rökning), och kosttillskott av vitamin C, E och folsyra ⁴⁵. Behandling som inkluderade statiner minskade död i hjärt-kärlsjukdom, icke-dödlig hjärtinfarkt, kranskärls-ingrepp (PTCA, bypassoperation), icke-dödlig stroke, amputation och kärlingrepp på grund av perifer arteriell kärlsjukdom. Vid uppföljning efter totalt 13 år såg man en riskminskning på nära 60 % (HR 0,41). Den totala dödligheten uttryckt i absolut risk minskade med 20 %.

Behandling med statiner har vidare studerats i en metaanalys av elva studier med totalt 11 000 tidigare hjärtfriska diabetiker ⁴⁶. Den relativa riskminskningen för hjärt-kärlsjukdom var 27 % och den absoluta

riskminskningen var 3,6 %. Ytterligare riskminskning sågs när LDL-kolesterolnivån sänktes mer än 1 mmol/L.

I CARDS studerades patienter med typ 2-diabetes med minst en ytterligare riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom (30 % med förändringar i ögonbotten, 15 % med njurpåverkan och 84 % med hypertoni)⁴⁴. Dessa behandlades med atorvastatin eller placebo i cirka fyra år. Risken för någon hjärt-kärlsjukdom eller död i hjärt-kärlsjukdom minskade med 37 %, och för total dödlighet 27 % i statingruppen. Absolut riskreduktion för hjärt-kärlsjukdom efter fyra år var 3,7 %.

I en stor studie undersöktes diabetiker med och utan tidigare hjärt-kärlsjukdom. De behandlades med simvastatin 40 mg eller placebo och följdes i fem år⁴⁷. Bland de 4000 individerna med diabetes utan tidigare kranskärlssjukdom sågs en minskning av hjärt-kärlhändelser med 5 % under 5 år i den statinbehandlade gruppen. Sammanfattningsvis var slutsatsen att rökavvänjning, blodtryckssänkande behandling samt behandling med statiner var effektiva för primärprevention av hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes.

I ASCOT-LLA-studien inkluderades 10 000 patienter med hypertoni. Individer med hjärtinfarkt och kärlkramp inkluderades inte men däremot individer med tidigare stroke, förträngning i halspulsådern och diabetes⁴⁸. Studien var därför inte helt primärpreventiv. Hälften av patienterna behandlades med atorvastatin 10 mg och hälften med placebo. Hjärt-kärlhändelser reducerades i den statinbehandlade gruppen med 36 % och den absoluta riskminskningen efter 3,3 år var 1,1 %. Den totala dödligheten påverkades inte signifikant i den statinbehandlade gruppen.

I ALLHAT-LLT undersöktes hypertonipatienter⁴⁹. De randomiserades till behandling med pravastatin 40 mg eller rutinbehandling hos sin ordinarie läkare. Patienterna följdes i genomsnitt 4,8 år. En relativt stor andel av de som randomiserades till rutinbehandling fick statiner och skillnaden mellan grupperna i totalkolesterolnivå var 10 % och LDL 17 %. Studiens primära mål var att studera skillnad i dödlighet mellan grupperna, men någon sådan kunde inte påvisas.

3.5.1 Prevention vid ärftliga blodfettssrubbnings

Behandling med lipidsänkande läkemedel är aktuell till dem med ärftliga blodfettssrubbnings, både med och utan befintlig hjärt-kärlsjukdom. Det är framförallt behandling med statiner som visats minska risken för att insjukna i hjärtinfarkt och stroke. Speciellt individer med mycket höga kolesterolvärden, klinisk hjärt-kärlsjukdom eller diabetes, ska behandlas intensivt. Statinbehandling bör starta i tidig ålder för att förhindra hjärt-kärlkomplikationer senare i livet^{50,51,52}. Ställningstagande till behandling görs efter individuell riskskattning.

Familjär kombinerad hyperlipidemi är den vanligaste ärftliga blodfettssrubbnings och ses hos ca 2 % av befolkningen. Ofta ser man måttligt höga kolesterolvärden, måttligt förhöjda triglycerider och förekomst av hjärt-kärlsjukdom i familjen. Omkring 10 % av dem som insjuknar i hjärtinfarkt har en familjär kombinerad hyperlipidemi.

Ett mycket högt kolesterolvärde talar för familjär hyperkolesterolemi. Detta ses hos ca 2 promille av befolkningen och är förenat med hög risk att drabbas av hjärtinfarkt vid låg ålder. Registerstudier av familjär hyperkolesterolemi talar för att statinbehandling hos personer under 40 år ger ett gott skydd mot hjärt-kärlsjukdomar, men stora kliniska prövningar som jämför olika behandlingar saknas.

Hypertriglyceridemi i flera familjära former – finns hos mellan 1–2 % av befolkningen, ökar risken för hjärt-kärlsjukdom. Bakomliggande faktorer till sjukdomen är fortfarande ofullständigt kända.

3.6 Statiner

Statiner verkar genom att hämma det hastighetsbegränsande steget i uppbyggnaden av kolesterol, enzymet HMG-CoA-reduktas⁵³. Statinernas viktigaste effekt är att sänka LDL-kolesterol och bärarprotein Apo B. Triglyceriderna minskar till viss del och HDL-kolesterol ökar i viss utsträckning.

Man har även diskuterat betydelsen av andra verkningsmekanismer hos statinerna, s.k. pleiotropa effekter⁵⁴. De pleiotropa verkningsmekanismerna är ofullständigt undersökta men man tror att de minskar inflammation och tillväxt i kärlväggen och att de även omfattar påverkan på immunsystemet.

I Sverige finns för närvarande fem statiner tillgängliga. De har olika potens (effekt per mg) som avspeglas i att de ger olika stor sänkning av LDL-kolesterol⁵⁵. De mer potenta statinerna (atorvastatin och rosuvastatin) är oftast aktuella för högriskpatienter, när simvastatin eller pravastatin inte har tillräcklig effekt. Statiner används mest i lägre doser, men höga doser används till individer med hög risk. Fluvastatin används i stor utsträckning till individer med njursjukdom.

Behandling med olika statiner i olika doser leder till relativt väl förutsägbara effekter på kolesterolvärden. LDL-kolesterol har i olika studier i genomsnitt sänkts med omkring 40 % med simvastatin 40 mg, 45 % med simvastatin 80 mg, 50 % med atorvastatin 80 mg och omkring 55 % med rosuvastatin 40 mg⁵⁵.

LDL-nivån sänktes i en studie med ca 1 mmol/L oberoende utgångsvärdet. En ytterligare höjning av statindos ger relativt liten ytterligare sänkning. Hälften av patienterna i IDEAL- och TNT-studierna nådde LDL-nivåer under 2,0 mmol/L med atorvastatin 80 mg/dag, en nivå som är önskvärd för dem med allra högst risk⁵⁶.

Patienter med mycket höga LDL-kolesterolnivåer når inte behandlingsmålen utan tilläggsbehandling av andra lipidsänkande läkemedel.

3.6.1 Övriga lipidsänkande läkemedel

Övriga lipidsänkande preparat används som tilläggsbehandling till statiner vid otillräcklig effekt och vid biverkningar.

Resiner är en läkemedelsgrupp som binder gallsyror i tarmen vilket leder till ett ökat upptag av kolesterol i levercellerna. Resiner sänker framför allt LDL-kolesterol.

Fibrater sänker triglyceriderna och höjer det skyddande HDL-kolesterol. I några studier har framför allt gemfibrozil haft effekt på insjuknandet i kranskärlssjukdom, men inte på dödlighet.

Nikotinsyrapreparat sänker framförallt triglycerider och höjer HDL-kolesterol, men sänker även LDL-kolesterol. Ezetimib är ett läkemedel som hämmar upptaget av kolesterol i tarmen, men dess effekter på hjärt-kärlsjukdom är ännu inte dokumenterade.

3.7 Biverkningar

Muskelsmärter (myalgier) är vanligt och ses hos 2–7 % av alla statinbehandlade patienter⁵⁷. En förhöjning av muskelenzym (CK-förhöjning) utan några subjektiva muskelsymtom ses hos 11–63 % av de behandlade⁵⁸. Muskelvärken är ofta lindrig, men kan ha betydelse för följsamhet till behandling. Muskelsymtom är oftast mer uttalade vid fysisk aktivitet och de som idrottar kan ha svårt att tolerera statinbehandling. Myalgierna drabbar oftast lår och överarmar.

Symptom på myopati (nedbrytning av muskelfibrerna) hos statinbehandlade är ömhet eller svaghet i musklerna. Myopati drabbar 0,1–0,5 % av dem med enbart statinbehandling och 0,5–2,5 % hos dem som behandlas med flera samtida lipidsänkande läkemedel⁵⁹. I en studie av 45 patienter med myopati debuterade muskelsymtomen efter ca ett halvårs statinbehandling och den kvarstod upp till 2–3 månader efter avslutad behandling⁶⁰.

De med många läkemedel, hög ålder och försämrad njur- eller leverfunktion förväntas ha en högre risk för muskelbiverkningar. Högre ålder medför en högre effektiv dos genom försämrad njurfunktion och fler läkemedelsinteraktioner. Muskelsymtom vid behandling med höga statindoser rapporterades i en studie vara drygt 10 %⁶¹. Rhabdomyolys är den allvarligaste biverkningen av statiner. Vid rhabdomyolys är nedbrytningen av muskler så stor att njurar och övriga kroppen påverkas. Incidensen uppskattas till 0,3 per 100 000 personår. Enligt FDA (Food and Drug Administration i USA) är förekomsten av dödlig rhabdomyolys 0,15 per 1 miljon statinanvändare⁶².

I HPS-studien och Jupiterstudien var lätt förhöjda levervärden en vanlig biverkning av statinbehandling hos individer med diabetes eller perifer kärlsjukdom^{16,63}.

Användning av statiner har i flera studier varit associerat med ökad risk för att bli inlagd på sjukhus på grund av biverkningar i muskler. Hos statinbehandlade diabetiker har man i studier visat en 2–3 gånger ökad risk för sjukhusinläggning på grund av njur- och leverbiverkningar. Statiner påverkar vidare blodsockernivån och i Jupiterstudien såg man ett ökat blodsocker vid behandling med statin i hög dos, jämfört med placebo⁶³. Vidare ökade antalet patienter med nydiagnostiserad diabetes (relativ risk 1,25, 95 % CI 1,05 – 1,49) bland statin användare med hög dos. Lågdosbehandling resulterade i låg eller ingen påverkan på blodsockret i samma studie. I en ny studie konstaterade man en ökad risk för att utveckla typ 2-diabetes hos äldre kvinnor oberoende av statindos (HR, 1,48, 95 % CI 1,38–1,59)⁶⁴.

3.8 Följsamhet till statinbehandling

För att kunna studera medicinska och hälsoekonomiska effekter vid statinbehandling bör man ha kunskap om följsamhet till den ordinerade behandlingen. Följsamheten kan skilja mellan olika patientgrupper, men också variera i förhållande till socioekonomiska faktorer, kön, ålder och biverkningar. Följsamhet till ordinationen, det vill säga om man äter tablett varje dag i förskrivna dos kallas ofta för adherens. Ett vanligt sätt att mäta adherens är att beräkna hur många dagar under t.ex. ett år som patienten har tagit sin statin. Följsamhet över längre tid, det vill säga hur många som kvarstår respektive avbryter behandlingen under hela studietiden, kallas ofta ”persistens”⁶⁵.

Resultat av studier från flera länder har indikerat att följsamheten med statinbehandling ofta är otillräcklig^{66,67}. Omkring 30–50 % av patienterna genomför inte behandlingen enligt ordination och andelen som avslutar behandlingen ökar över tid. I en Australiensisk studie hade 43 % avslutat statinbehandlingen efter 6 månader och 23 % hämtade ut statin endast vid ett tillfälle⁶⁸. För det stora flertalet av patienterna förväntas behandling med statiner vara livslång och vid låg följsamhet har patienterna sannolikt ingen nytta av behandlingen.

Kunskaper om hur följsamheten ser ut för olika patientgrupper i Sverige är begränsade⁶⁹. Bristande följsamhet kan rimligen resultera i sämre effekt av statinbehandling och svårigheter att skatta effekter och nytta av behandlingen. Motivationen hos patienten är troligen viktig för följsamheten men även biverkningar kan påverka. Noggrann information, mätning av blodfetter och särskilda specialistmottagningar kan vara tänkbara sätt att öka följsamheten. När effekten av statinbehandling på hjärt-kärlsjukdom ska studeras bör följsamhet tas med i bedömningen.

3.9 Nyttan och användningsmönster vid behandling med statiner

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), som beslutar om subventionering av blodfettsänkande läkemedel, förordar liksom läkemedelskommittéerna i Sverige statiner som förstahandsval vid blodfetsrubbningsmedel (1 juli 2009)⁷⁰. TLV gjorde vidare bedömningen att simvastatin är ett väldokumenterat och relativt billigt preparat⁵⁵, och tog bort subventioneringen av atorvastatin 10 mg och rosuvastatin 5 mg (låg dos) men med fortsatt subventionering av atorvastatin och rosuvastatin i hög dos för dem med den högsta risken för hjärt-kärlsjukdom. Kostnaden för ett års behandling med simvastatin i lägre doser var mindre än 400 kr, medan kostnaderna med atorvastatin eller rosuvastatin var betydligt högre (3 000 kr i doseringen 10 mg/dag och mer än 6 000 kr i de högsta doseringarna 40 respektive 80 mg/dag (priser januari 2009)). Man refererade till IDEAL-studien där man efter knappt 5 års behandling med atorvastatin 80 mg/dag, jämfört med simvastatin (medeldoseringen 24 mg/dag), såg en icke signifikant, absolut minskning av risken för hjärt-kärlsjukdom med drygt 1 %. Läkemedelskostnaden för att förhindra en första hjärt-kärlhändelse beräknades 2009 till ca 2,5 Mkr (5 900 kr x 4,8 år x 91 patienter). Förutsättningarna har dock förändrats sedan kostnadsberäkningen gjordes eftersom patentet för atorvastatin gick ut i maj 2012 och priset för ett års behandling är idag ca 600 kr (augusti 2012).

Vidare gjorde TLV bedömningen att skillnader i t.ex. HDL-höjande effekter, biverkningar och pleiotropa effekter för de olika statinerna i vissa fall kan ha betydelse och att möjlighet måste finnas att behandla med andra statiner än simvastatin. Simvastatin i höga doser (80 mg/dag) ansågs inte vara något behandlingsalternativ på grund av risk för biverkningar. I en studie visades att hög dos resulterade i sänkning av LDL-kolesterol och färre hjärt-kärlhändelser, men också i en sänkning av det skyddande HDL-kolesterolet och att dubbelt så många avbröt behandling på grund av biverkningar⁷¹.

Studier har visat att sekundärprevention med statiner sannolikt är kostnadseffektivt⁷². Det finns idag inte underlag för att bedöma om det är kostnadseffektivt att använda målvärden för LDL-kolesterol som

styrmedel för behandling. Vinsten vid ytterligare LDL-minskning mot lägre målvärden förväntas minska och för varje förhindrad hjärtkärlhändelse förväntas kostnaden bli högre.

Få befolkningsbaserade data finns att tillgå för att värdera nyttan vid primärprevention. I en nyligen publicerad review-artikel rörande kostnadseffektivitet vid primärprevention var slutsatsen att statinbehandling av individer med låg risk för hjärt-kärlsjukdom var ekonomiskt försvarbart, mycket beroende på att statinerna genom tillgängliga generika blivit billigare⁷³. Man gjorde antagandet att om den relativa risken för hjärt-kärlsjukdom minskar för alla individer i lika stor utsträckning som man sett vid tidigare kliniska studier, så är primärprevention med statiner kostnadseffektiv.

När patientgrupper utan hög risk för hjärt-kärlsjukdom behandlas med statin förväntas marginalnyttan minska^{74,75}. Studier på individer som behandlas med statiner som primärprevention har visat goda behandlingseffekter i relativa tal. I absoluta tal är det dock få hjärt-kärlhändelser som undviks och många individer måste behandlas för att förhindra ett fall av hjärtinfarkt eller stroke. I Sverige rekommenderas för närvarande inte primärpreventiv behandling till alla med höga blodfetter generellt.

Det kan också vara så att det realiserade värdet av statinbehandlingen i Sverige idag är mindre än det potentiella värdet. Om individer som har nytta av behandling med statiner inte behandlas, eller om följsamheten till behandling är låg, blir det realiserade värdet mindre än det potentiella. Skillnader i förskrivning av statiner på grund av socioekonomiska faktorer och var i landet man bor kan också påverka det realiserade värdet.

3.9.1 Tidigare studier av statinanvändning i Sverige

Användningen av statiner i Sverige har beskrivits i flera rapporter och vetenskapliga artiklar. Läkemedlen introducerades snabbt på den svenska marknaden. 1990 såldes statiner för 32 Mkr i landet, tio år senare uppgick försäljningen till 1,4 miljarder kronor⁷⁶. En rapport från Nätverk för Läkemedelsepidemiologi (NEPI) som gavs ut 2002 visade att användningen skiljde sig stort i landet, både mellan och inom landsting⁷⁶. Variationerna i användning var också tidigt påfallande stora mellan olika europeiska länder⁷⁷.

Utifrån Läkemedelsverkets rekommendationer 1999 beräknade Läksaks expertgrupp i Stockholms län vad kostnaderna för statinbehandling skulle bli om de nationella riktlinjerna följdes⁷⁸. Statinkostnaden i Stockholm hade ökat kraftigt och läkemedlen såldes år 2000 för 175 Mkr, vilket gjorde statinerna till en av de största kostnadsposterna för läkemedel i landstinget. Författarna beräknade att enbart "sekundärprevention" enligt nationella riktlinjerna för alla < 75 år skulle medföra en tredubblad kostnad till närmare en halv miljard kronor per år. Analysen visade på behovet av prioriteringar för att kunna hantera dessa kostnader inom hälso- och sjukvården⁷⁸.

Patentet för simvastatin gick dock ut 2002 och prisbildningen kom snabbt att ändras. Generisk substitution och kunskaps- och ekonomistyrning i landstingen har sedan dess medfört att Sverige är ett av de länder i Europa som har det lägsta priset för generiskt simvastatin och högsta andelen simvastatin av alla statiner^{79, 80}.

I en rapport från 2009 beskrev en arbetsgrupp från den s.k. 4-länsgruppen (Region Skåne, Stockholms läns landsting, Västra Götalandregionen samt Landstinget i Östergötland) regionala variationer i användningen av statiner i Sverige⁸¹. Rapporten visade på flera förbättringspotentialer i följsamheten till rekommendationerna från Läkemedelsverket och läkemedelskommittéerna. De genomsnittliga uthämtade dygnsdoserna var låga och många patienter nyinsattes på atorvastatin eller rosuvastatin utan att ha provat simvastatin innan. Det var dock stora variationer i användning mellan landstingen. Studier från Skåne, Skaraborg och Stockholm har också visat på stora variationer i statinanvändning mellan olika vårdgivare inom enskilda landsting^{82, 83, 84}.

TLV:s beslut om begränsad förmån för atorvastatin, där lägsta styrkan togs bort ur förmånen och att nyinsättningar med atorvastatin och rosuvastatin enbart skulle ske hos de som provat simvastatin, följdes upp i en NEPI-rapport och av forskare från CMT i Linköping^{85, 86}. Analyserna visade begränsade effekter av TLV:s beslut och att en stor del av de beräknade besparingarna inte uppnåddes.

Det finns få studier av hur statinerna används i olika patientgrupper. I en studie från Göteborg beräknade författarna att 18 % av alla över 60 år i riket köpte ut lipidsänkare under juli-december 2005⁸⁷. Av dem var det drygt hälften, 55 %, som inte hade haft ett slutenvårdstillfälle för hjärt-kärlsjukdom de föregående sju åren. Användningen av statiner efter hjärtinfarkt har sedan flera år redovisats nationellt och per landsting i Socialstyrelsens och SKLs Öppna jämförelser⁸⁸. I Öppna jämförelser för 2011 angavs hur stor andel av de knappt 24 000 patienter i åldern 40–79 år som sjukhusvårdats för hjärtinfarkt under 2008–2009 som köpte ut blodfettssänkande behandling 12–18 månader efter infarkten⁸⁸. I riket var det 84 %. Andelen behandlade kvinnor var lägre än andelen män, med andelar på 81 % respektive knappt 86 %. Det var måttliga skillnader mellan landstingen. Djupare analyser har dock visat på socioekonomiska skillnader vid behandling av hjärtinfarkt. Invandrare behandlas med statin i mindre utsträckning, medan högutbildade behandlas i större omfattning än lågutbildade⁸⁹. Studier av statinanvändningen har även gjorts efter stroke^{90, 91} och vid diabetes⁹². Dessa studier har visat på en stor underbehandling med statiner även om situationen förbättrats något över tid.

4 Metod

För att studera användningsmönster och följsamhet vid statinbehandling genomfördes två delstudier; en tvärsnittsstudie av hela den vuxna befolkningen i Sverige 1 juli 2007, och en kohortstudie där nya statinanvändare följdes under 2,5–3,5 år.

4.1 Tvärsnittsstudie

Delstudien är en registerstudie där data har inhämtats från de nationella hälsodataregistrerna. Syftet var att beskriva individer i Sveriges vuxna befolkning med och utan riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom och deras statinanvändning vid en definierad tidpunkt (1 juli 2007).

Individerna med riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom beskrevs utifrån kön och ålder, antal riskmarkörer och samsjuklighet. Vidare beskrevs individer med och utan riskmarkörer i relation till behandling med statiner. Antal och andel individer med statinbehandling, orsak till statinbehandlingen, regionala skillnader i användning och faktorer av betydelse för att ha hämtat ut statiner belystes. För individer med tidigare hjärtinfarkt och diabetes studerades dessutom socioekonomiska faktorer som inkomst och utbildning hos individer med och utan statin. I texten används ”behandlades med statiner” synonymt med att personen hämtat ut statin från apoteket.

Studiepopulation utgörs av alla män och kvinnor 20 år eller äldre folkbokförda i Sverige 1 juli 2007.

4.2 Nya statinanvändare — följsamhet till behandling

Även denna delstudie är registerbaserad där information har inhämtats från nationella hälsodataregister. Nya användare av statiner under året 1 juli 2006 till 30 juni 2007 studerades för att belysa följsamhet till statinbehandling. Nya användare av statin definierades som de individer som för första gången hämtat någon statin mellan 2006-07-01 och 2007-06-30 (d.v.s. utan något uttag året före). De nya användarna inkluderades det datum de hämtade ut en statin för första gången och följdes upp fram till studiens slut 31 dec 2009. I texten används ”behandlades med statiner” synonymt med att personen hämtat ut statin från apoteket.

Användarna beskrevs utifrån kön, ålder, typ av statin, behandlingsorsak, bostadsort, inkomst och utbildning. Följsamhet till behandling studerades genom att analysera hur väl individen följde behandlingen under ett år, och hur stor andel av individerna som fortsatte respektive avslutade sin behandling. Faktorer av betydelse för följsamhet till statinbehandlingen studerades, liksom konsekvenser av hög och låg följsamhet för sjuklighet och dödlighet i hjärt-kärlsjukdomar och total dödlighet.

Studiepopulation utgörs av nya statinanvändare över 20 år i befolkningen.

4.3 Dataregister som använts i studien

För deltagarna i studien har uppgifter inhämtats från följande svenska nationella hälsodataregister;

- Patientregistret: Slutenvård och öppenvårdsbesök i specialistvård på sjukhus samt operationer och diagnostiska åtgärder från 1997 fram till och med december 2010. Alla individer med minst ett vårdtillfälle för hjärt-kärlsjukdom, diabetes och okomplicerad hypertoni identifierades. (<http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/patientregistret>)
- Dödsorsaksregistret: Uppgifter om dödsorsak hos alla avlidna i Sverige fram till och med 31 december 2010 (<http://www.socialstyrelsen.se/register/dödsorsaksregistret/>).
- Läkemedelsregistret: Uppgifter om läkemedelsuttag mellan 2005-07-01 och 2010-12-31 (<http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/lakemedelsregistret>).
- Registret över totalbefolkningen: Uppgifter rörande socioekonomi; inkomst och högsta utbildning, födelseland; föräldrars födelseland, in- och utrikesmigrationer (Statistiska Centralbyrån, <http://www.scb.se/>).

Data har inhämtats från Socialstyrelsen och Statistiska Centralbyrån. Data från de olika registren har länkats med hjälp av personnummer. Efter avidentifiering har data tillförts Centrum för Läkemedelsepidemiologi (CPE), Karolinska Institutet.

Lipidsänkande läkemedel, läkemedel vid diabetes, okomplicerad hypertoni och hjärt-kärlsjukdom som använts i studien har identifierats i Läkemedelsregistret, där varje läkemedel har en unik ATC-kod. De ATC-koder som använts finns angivna i Appendix, Tabell 17.

De diagnoser och operationer/åtgärder som använts i studien har identifierats genom diagnoskoder (ICD-10) respektive åtgärds-koder (KVÅ-koder) i Patientregistret (från 1997 och framåt). Koderna presenteras i Appendix Tabell 17.

Aggregerade data har också inhämtats från Apotekens Service AB (Concise försäljningsdatabas) och från Socialstyrelsens Läkemedelsstatistik.

4.3.1 Riskmarkörer

Riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom som använts i studien är (fullständig lista över koder återfinns i Appendix, Tabell 17);

- Hjärtinfarkt – alla individer med diagnosen hjärtinfarkt, med eller utan kärlkramp.
- Kärlkramp – alla individer med diagnosen kärlkramp eller behandlade med läkemedel för kärlkramp, utan tidigare hjärtinfarkt. Dessa individer kan också ha identifierats genom att de genomgått ingrepp i hjärtats kranskärl som ”ballongvidgning” (PTCA) eller bypassoperation (CABG).
- Stroke/TIA – alla individer med diagnosen stroke/TIA.
- PAD – Peripheral Atherosclerotic Disease: perifer aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom utanför hjärtats och hjärnans blodkärl. Den vanligaste diagnosen är ateroskleros i benens kärl, ”fönstertittarsjukan” (claudicatio intermittens), men även aterosklerotisk sjukdom i bukens, halsens, bröstorgans och armarnas kärl omfattas.
- PAC – Potential Atherosclerotic Condition: annan kranskärlssjukdom relaterad till aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Förmaksflimmer, hjärtsvikt och hypertoni med hjärt- eller njursjukdom, eller hypertoni som en följd av annan sjukdom, är de största sjukdomsgrupperna inom PAC.
- Diabetes – alla individer med diagnosen diabetes typ 1 eller 2 ingår, liksom individer behandlade med diabetesläkemedel.

- Hypertoni, okomplicerad – individer med diagnosen essentiell hypertoni (hypertoni utan känd orsak) och individer med läkemedel vid hypertoni, som samtidigt inte har någon annan riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom eller diabetes.

4.4 Statistiska metoder

Beskrivande data presenteras som antal individer och andelar av studiepopulationerna.

För att undersöka faktorer av betydelse för behandling med statiner och för följsamhet beräknades oddskvoter (Odds Ratios – OR) med multipel logistisk regression.

Följsamhet under första året (adherens) skattades genom att beräkna andelen dagar täckta med statinbehandling (PDC, Proportion of Days Covered) under året efter första uttaget. PDC delades upp i tre kategorier, låg följsamhet (PDC < 40 %), medelhög följsamhet (PDC 40 %–80 %), och hög följsamhet (PDC >80%).

Cox regressionsanalyser användes för att skatta risken (Hazard Ratios – HR) för avbrott av behandling (persistens) och för hjärt-kärlsjuklighet och dödlighet vid låg, medelhög och hög följsamhet.

Följsamhet över hela behandlingsperioden (persistens) mättes som tid till avbrott i statinbehandlingen. Individen bedömdes ha avslutat statinbehandlingen om det gått mer än 90 dagar sedan tablettorna som senast uthämtats tagit slut (enligt dosering och antal tabletter som hämtats ut). De individer som under observationstiden bytte typ av statin, blev inlagda på sjukhus, emigrerade eller dog, togs bort från fortsatt observation, men räknades inte som att de avslutat behandlingen.

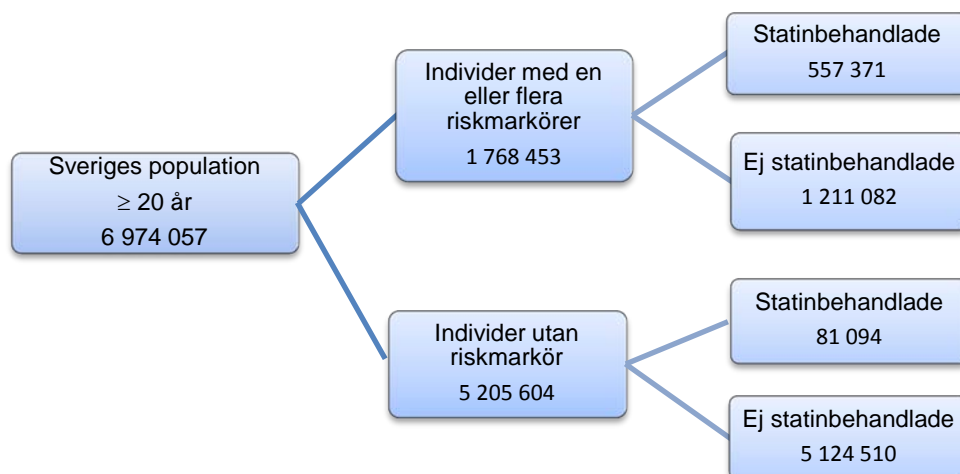
5 Resultat

5.1 Tvärsnittsstudie

5.1.1 Riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom och statinbehandling i befolkningen

Sveriges vuxna befolkning var nästan 7 miljoner den 1 juli 2007. Av dessa hade drygt en fjärdedel minst en riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom. En tredjedel av dem med riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom behandlades med statiner. Statinanvändning bland individer utan någon riskmarkör var mindre vanligt (knappt 2 %).

Figur 1 Studiepopulationen uppdelad på individer med och utan riskmarkörer samt med och utan statinbehandling. Befolkningens storlek är ett medelvärde mellan 31 december 2006 och 31 december 2007 för att motsvara befolkningen 1 juli 2007.



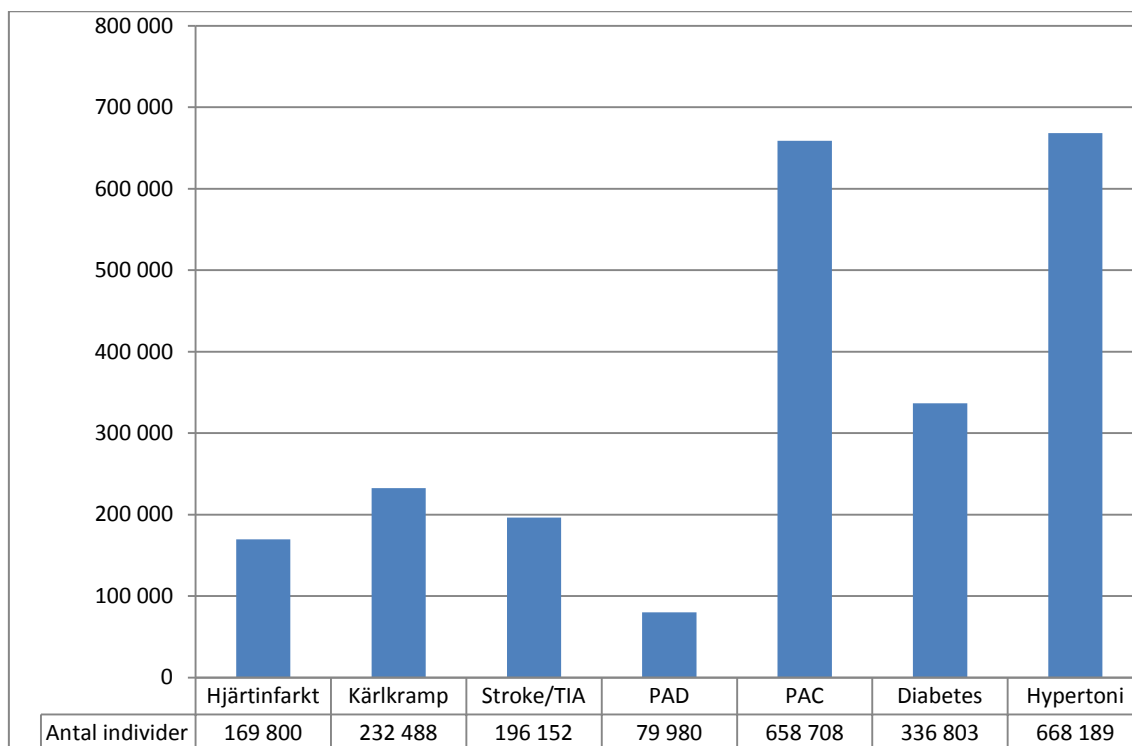
Drygt 402 000 individer hade sedan 1997 haft hjärtinfarkt eller kärlkramp, vilket motsvarade omkring 2 % respektive 3 % av befolkningen. Knappt 3 % hade haft stroke/TIA, medan PAD (perifer aterosklerotisk kärlsjukdom) var mindre vanligt med sammanlagt cirka 80 000 individer. Okomplicerad hypertoni och diabetes var vanligt förekommande och registrerades hos 10 % respektive 5 % av befolkningen.

Knappt 659 000 (10 %), identifierades med PAC (annan sjukdom relaterad till aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom).

De diagnoser som ingick i PAC är sjukdomar som ofta, men inte alltid, är förknippade med aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Klaffsjukdom och förmaksflimmer är sjukdomar som ingår i PAC, och som inte alltid har ateroskleros som orsak, medan hjärtsvikt däremot mycket ofta har en bakomliggande aterosklerotisk sjukdom. Drygt 47 % procent av dem som hade PAC i denna studie hade samtidigt någon annan hjärt-kärlsjukdom (hjärtinfarkt, kärlkramp stroke/TIA eller PAD).

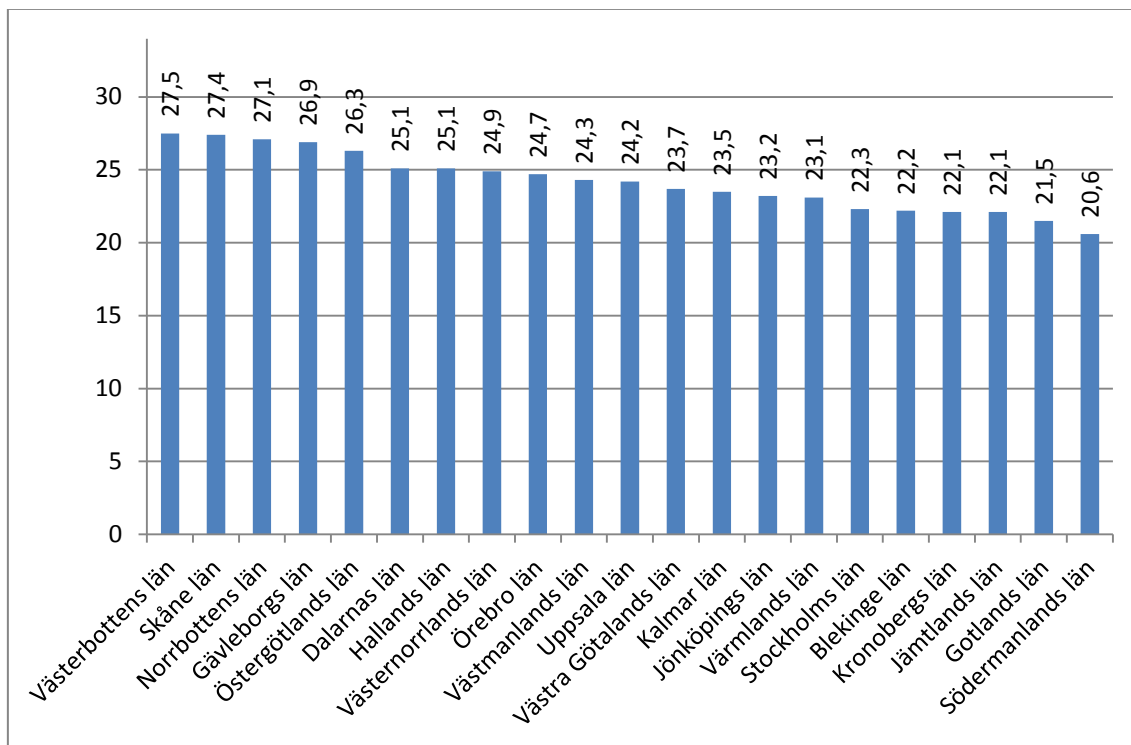
Drygt 81 000 (13 %) av dem som behandlades med statiner hade ingen av de ovan angivna riskmarkörerna. Orsaken till att de fått behandling kan inte avgöras i denna studie, men tänkbara orsaker kan vara flera. Det kan vara individer med nydebuterad diabetes eller hypertoni som enbart behandlats med kost eller motion. Vidare individer som behandlats på grund av höga blodfetter utan annan hjärt-kärlrelaterad sjukdom, eller att han eller hon har ärftlighet för hjärt-kärlsjukdom.

Figur 2 Riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom i befolkningen. Antal individer i totalbefolkningen med riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom. Riskmarkörerna omfattar hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA, perifer aterosklerotisk kärlsjukdom (PAD), potentiellt aterosklerotiska tillstånd (PAC), diabetes och okomplicerad hypertoni. En individ kan ha en eller flera riskmarkörer.



Förekomsten av hjärtinfarkt sedan 1997 bland invånarna i Sveriges alla län presenteras i **Figur 3**. Antalet individer som hade haft hjärtinfarkt i de olika länen varierade mellan 21 och 28 individer per 1000 invånare. De högsta frekvenserna av hjärtinfarkt återfanns i Västerbottens, Skåne och Norrbottens län medan Gotlands och Södermanlands län hade de lägsta.

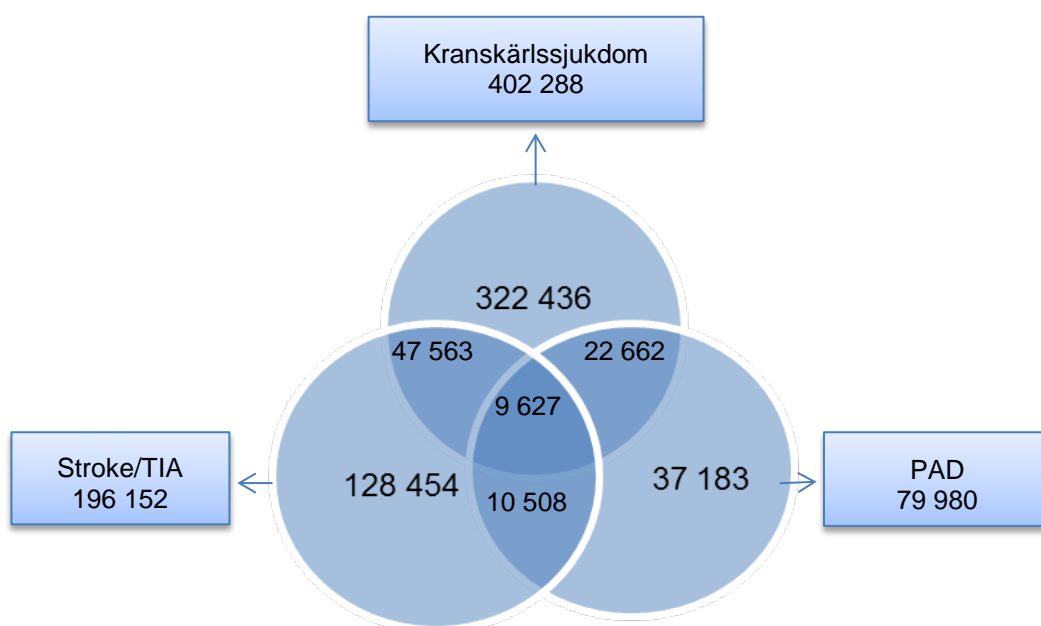
Figur 3 Hjärtinfarkt i befolkningen. Antal individer som haft hjärtinfarkt, per 1 000 invånare i Sveriges län (1 juli 2007). Standardiserat för ålder och kön.



Samsjuklighet mellan kranskärslsjukdom (hjärtinfarkt och kärlkramp), stroke/TIA och PAD (perifer aterosklerotisk kärlsjukdom) presenteras i **Figur 4**.

Genomsnittsåldern för individerna i studien med kranskärslsjukdom, stroke/TIA och PAD var 74, 75 respektive 73 år. En knapp tredjedel av dem med Stroke/TIA hade också samtidig kranskärslsjukdom och drygt hälften av dem med PAD hade samtidigt någon annan hjärt-kärlsjukdom. En liten andel av dem med hjärt-kärlsjukdom, 2 %, uppvisade samtidig kranskärslsjukdom, stroke/TIA och PAD. Samsjukligheten understryker att ateroskleros i blodkärlen är en generell sjukdom som kan drabba alla kroppens kärl.

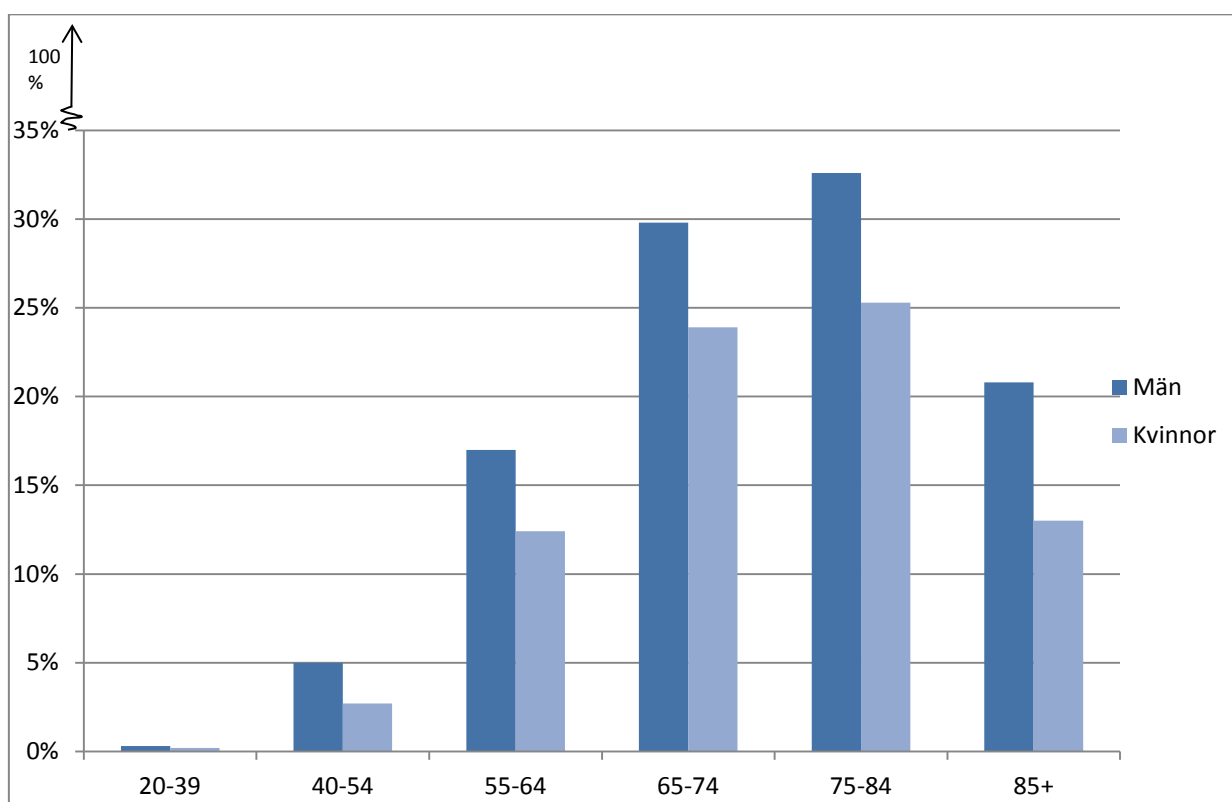
Figur 4 Samsjuklighet hos individer med hjärt-kärlsjukdom. Figuren illustrerar totalt antal individer som har registrerats med kranskärslsjukdom (hjärtinfarkt och kärlkramp) stroke/TIA och PAD (perifer aterosklerotisk kärlsjukdom). Antal individer med kranskärslsjukdom, stroke/TIA och PAD med annan samtidig hjärt-kärlsjukdom anges i skärningarna (mörkare partier).



I **Figur 5** presenteras andelen män och kvinnor med statinbehandling i befolkningen, uppdelat i olika åldersklasser. Få individer i åldern 20–39 behandlades (ca 0,5 %), medan det var betydligt vanligare i åldrarna 65–84 år där 24–33 % behandlades. Statinanvändning var vanligare bland män i alla åldersgrupper.

Det finns fler tänkbara orsaker till att relativt fler i åldern 64–84 år behandlades. Det är vanligare med alla former av hjärt-kärlsjukdom, diabetes och hypertoni bland äldre än yngre. Blodfettsnivån ökar successivt med åldern och fler äldre har andra sjukdomar som är relaterade till ateroskleros, som t.ex. hjärtsvikt. Bland de allra äldsta individerna var andelen behandlade lägre. Detta kan delvis förklaras av att de äldsta oftare har andra svåra sjukdomar, erhåller annan läkemedelsbehandling som kan interagera negativt med statiner, och att de har en kortare förväntad återstående livslängd som gör att förebyggande behandling med statiner inte har hög prioritet.

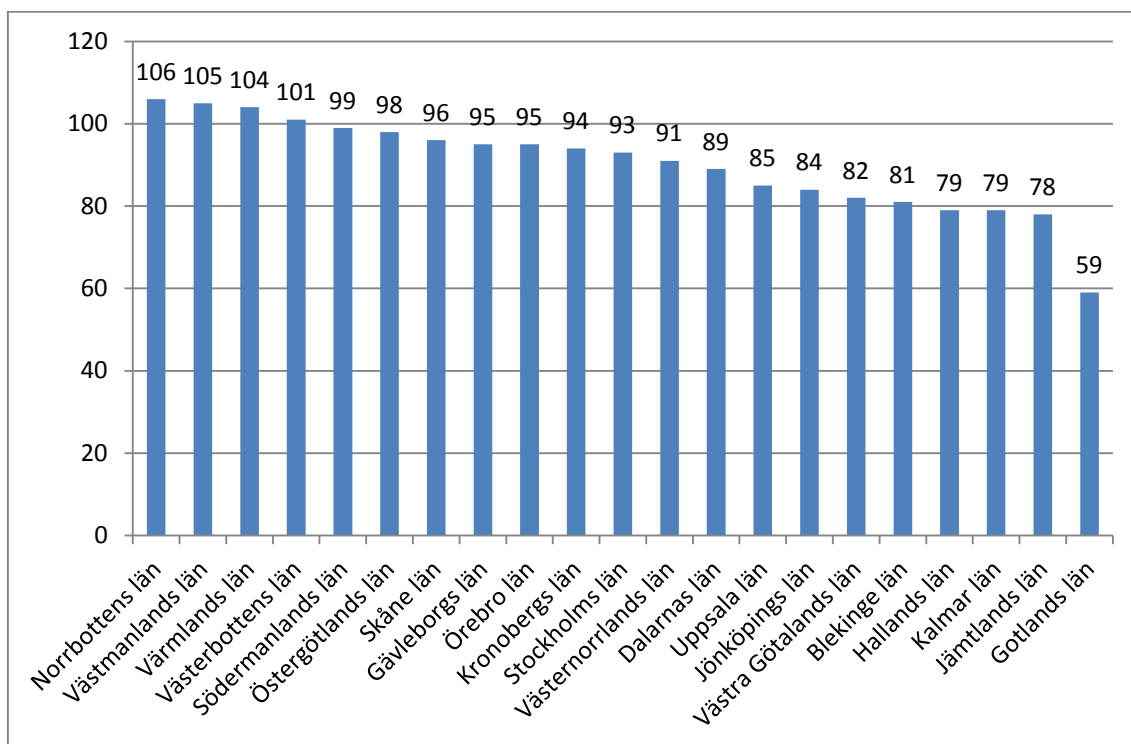
Figur 5 **Statinbehandlade. Antal individer per 1 000 invånare i olika åldersklasser som behandlades med statin (1 juli 2006–30 juni 2007).** Under x-axeln totalt antal individer med statin i varje åldersgrupp.



Män	4 318	45 827	102 760	108 179	72 659	12 834
Kvinnor	1 960	23 784	74 186	94 796	79 676	17 486

Antal individer per 1 000 invånare och län som behandlades med statiner presenteras i **Figur 6**. Fler individer i Norrbotten, Västmanlands och Värmlands län behandlades med statin jämfört med boende i Kalmar, Jämtlands och Gotlands län. I länen med högst förskrivning såg man att mer än 100 av 1 000 invånare behandlades, jämfört med omkring 60 av 1 000 invånare i Gotlands län.

Figur 6. Antal statinbehandlade individer per 1 000 invånare i Sveriges län 1 juli 2006–30 juni 2007. Standardiserat för ålder och kön.



I **Tabell 1** presenteras beskrivande data för individer med och utan statinbehandling i befolkningen. Det var stor skillnad i ålder mellan de med och utan statinbehandling i befolkningen. Av de behandlade var 88 % 55 år eller äldre och fler män än kvinnor behandlades (54 % jämfört med 46 %). Det var betydligt vanligare med hjärt-kärlsjukdom, diabetes och okomplicerad hypertoni bland dem med behandling jämfört med dem utan behandling. Så många som 87 % av dem med statinbehandling hade någon riskmarkör, jämfört med 19 % av dem utan behandling. Flertalet med statinbehandling hade en riskmarkör (53 %), medan två riskmarkörer eller fler sågs hos 34 %. Bland de utan statinbehandling hade 16 % en riskmarkör och drygt 3 % hade fler riskmarkörer. Knappt 168 000 individer med kliniskt påvisbar kranskärlssjukdom (hjärtinfarkt och kärlkramp) saknade i studien förebyggande behandling med statiner.

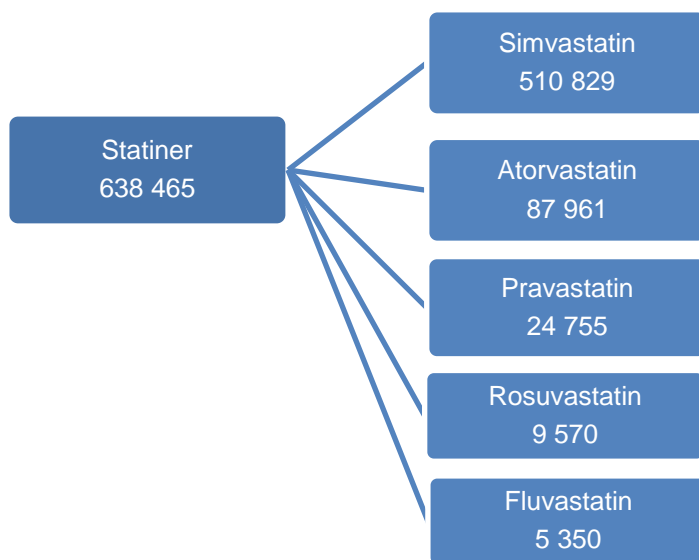
Tabell 1 Beskrivande data för individer med och utan statinbehandling samt totalt i befolkningen (20 år och äldre). Antal och andel individer i befolkningen, i relation till ålder, kön, diagnos och antal riskmarkörer.

	Individer med statin	Individer utan statin	Totalt i populationen
Totalt n,	638 465	6 335 592	6 974 057
Ålder i år (%)			
< 40	1	37	33
40–54	11	28	26
55–64	28	16	17
65–74	32	9	11
75–84	24	6	8
85+	5	3	3
Kön (%)			
Män	54	49	49
Kvinnor	46	51	51
Diagnos (%) *			
Hjärtinfarkt	19	1	2
Kärlkramp	18	2	3
Stroke/TIA	13	2	3
PAD	6	1	1
PAC	36	7	9
Diabetes	26	3	5
Hypertoni	20	9	10
Antal riskmarkörer (%);			
Ingen riskmarkör	13	81	75
En riskmarkör	53	16	19
Två riskmarkörer	23	2	4
Tre eller fler riskmarkörer	12	1	2

*En individ kan ha flera diagnoser, varför procentsatserna inte kan summeras till 100 % .

Omkring 640 000 individer i studien behandlades med statin och simvastatin var den absolut vanligaste statinen (80 %), följt av atorvastatin som hämtades ut av 14 % av användarna. Övriga statiner användes mer sällan (Figur 7). Kombinationsbehandling med flera statiner (uthämtat samma dag) var mycket ovanlig och förekom bara hos enstaka individer. Knappt 4 % bytte statin under året.

Figur 7. Antal individer som behandlats med statin 1 juli 2006–30 juni 2007, totalt och uppdelat på typ av statin. (preparat som uthämtats vid första uthämtningstillfället)



5.1.2 Läkemedelskostnader för statiner

Totalkostnaderna för statiner var 698 Mkr under 2007, varav 527 Mkr betalades av läkemedelsförmånen och 171 Mkr av egenavgifter (Socialstyrelsen, Läkemedel – statistik 2007). Kostnadsutvecklingen mellan år 2008 och 2011 presenteras i

Tabell 2 (Concise databas, Apotekens Service AB). Totalkostnaderna för statiner ökade med drygt 2 % mellan 2008 och 2011, samtidigt som antalet individer som behandlades ökade med 12 % under samma period. Det stora flertalet hämtade ut simvastatin (82 %) under 2011, samtidigt som simvastatin svarade för 20 % av den totala kostnaden. Behandling med atorvastatin svarade för 60 % av de totala kostnaderna, samtidigt som en betydligt mindre andel av patienterna, 11 %, behandlades med detta preparat.

De höga kostnaderna för atorvastatin förklaras av patentet för atorvastatin som medfört att inga billiga generika funnits att tillgå. Patentet för atorvastatin gick ut i maj 2012 och priset på atorvastatin har sedan dess minskat betydligt. Antalet individer som hämtat ut rosuvastatin ökade mellan 2008 och 2011 och rosuvastatin stod för 16 % av totalkostnaderna 2011.

Tabell 2 Kostnader (total och egenavgift) för respektive statin. Antal och andel (%) som hämtat ut respektive statin år 2008 jämfört med år 2011. (Data hämtat från Concise, Apotekens Service AB:s försäljningsdatabas.)

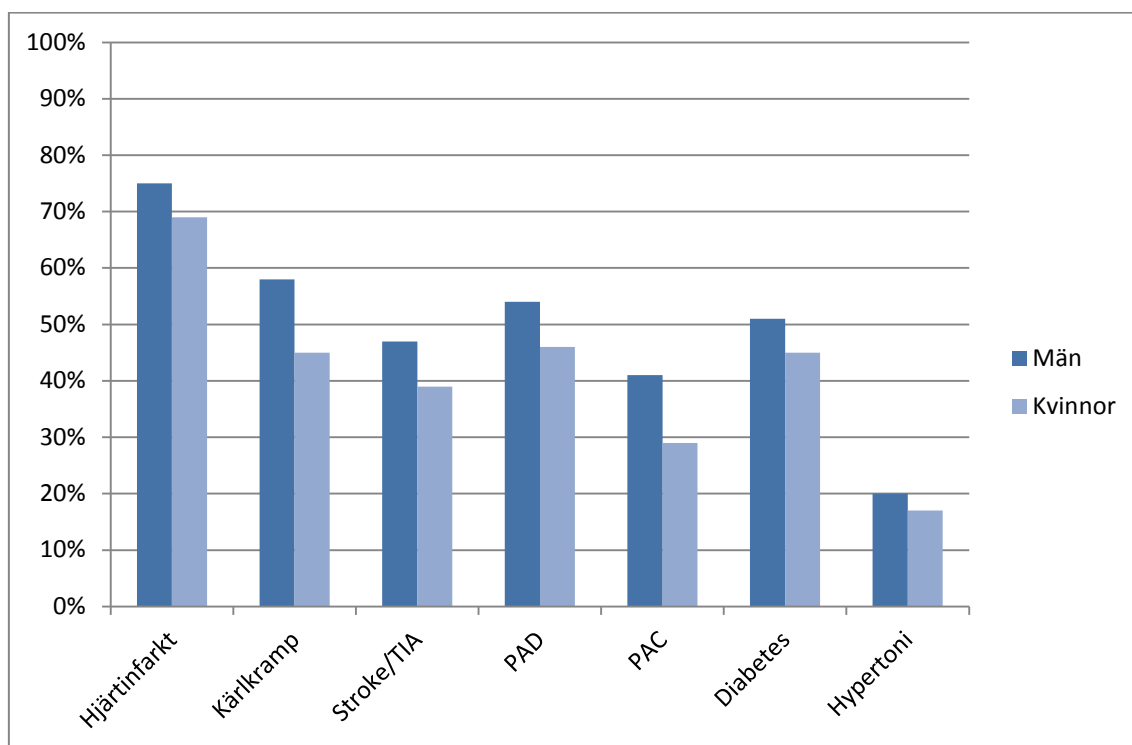
	2008				2011			
	Antal (n)	Andel (%)	Totalt 1000-tal kr	Egenavgift 1000-tal kr	Antal (n)	Andel (%)	Totalt 1000-tal kr	Egenavgift 1000-tal Kr
Simvastatin	610 395	80	163 170	67 701	701 519	82	132 048	64 996
Atorvastatin	103 955	14	374 028	70 540	97 391	11	397 572	71 971
Pravastatin	23 408	3	21 047	5 290	19 726	2	6 469	2 752
Rosuvastatin	20 533	3	56 787	12 132	34 514	4	104 824	23 002
Fluvastatin	4 895	1	10 556	2 151	491	0.1	757	0
Totalt	763 188	100	625 597	157 816	853 641	100	641 669	162 721

5.1.3 Statinbehandling vid hjärt-kärlsjukdom, diabetes och okomplicerad hypertoni

I **Figur 8** presenteras andelen individer med hjärt-kärlsjukdom, diabetes och hypertoni som hämtat ut statiner. Störst andel behandlade såg man för dem som haft hjärtinfarkt, där 70 % behandlades. Cirka 50 % av individerna med kärlkramp och PAD behandlades. För stroke/TIA var motsvarande siffra 39–47% beroende på kön. Kvinnor behandlades med statin i mindre omfattning än män, oberoende av orsak till behandlingen. Mest tydligt var detta för individer med kärlkramp, där 58 % av männen och 45 % av kvinnorna behandlades.

Hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA och PAD är sjukdomsgrupper som enligt läkemedelsverkets rekommendationer bör erbjudas statinbehandling som sekundärprevention för att förebygga återfall i hjärt-kärlsjukdom.

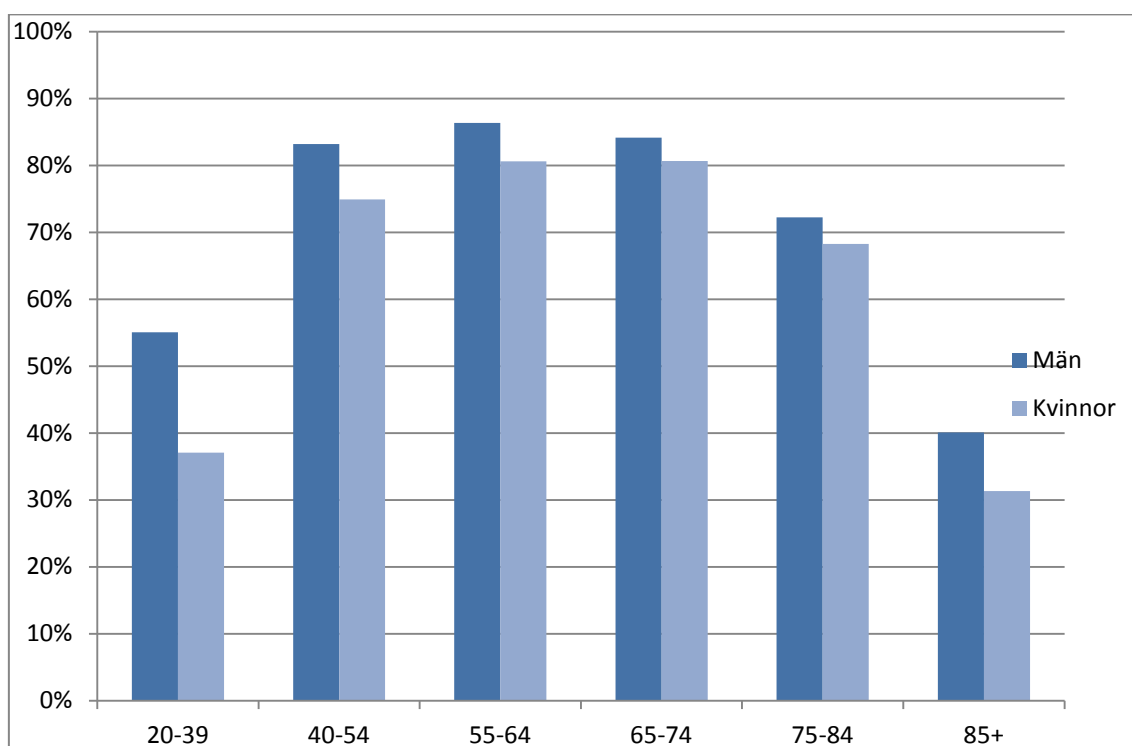
Figur 8 Statinbehandling vid riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom. Andel individer (%) med hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA, PAD, PAC, diabetes eller hypertoni som behandlats med statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007 i befolkningen (standardiserat med män som referens).



5.1.3.1 Hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA PAD (perifer aterosklerotisk kärlsjukdom) och PAC (annan sjukdom relaterad till aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom)

Antalet personer med hjärtinfarkt var högre bland män jämfört med kvinnor i alla åldrar, med undantag av dem över 85 år (Figur 9). Kvinnor som hade haft hjärtinfarkt behandlades mindre ofta med statiner än män i alla åldrar. Mest uttalade var skillnaderna bland de allra yngsta kvinnorna där endast 40 % behandlades med statiner jämfört med 55 % av männen. För dem i åldrarna 40–74 år som haft hjärtinfarkt varierade andelen behandlade mellan 75–86%, och skillnaderna mellan andelen behandlade män och kvinnor var mindre. För de äldsta, över 85 år, minskade andelen behandlade till knappt 40 % av männen och drygt 30 % av kvinnorna.

Figur 9 Hjärtinfarkt. Andel (%) män och kvinnor med hjärtinfarkt som behandlats med statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007 i olika åldersklasser (under x-axeln antal män och kvinnor med hjärtinfarkt i respektive åldersgrupp).



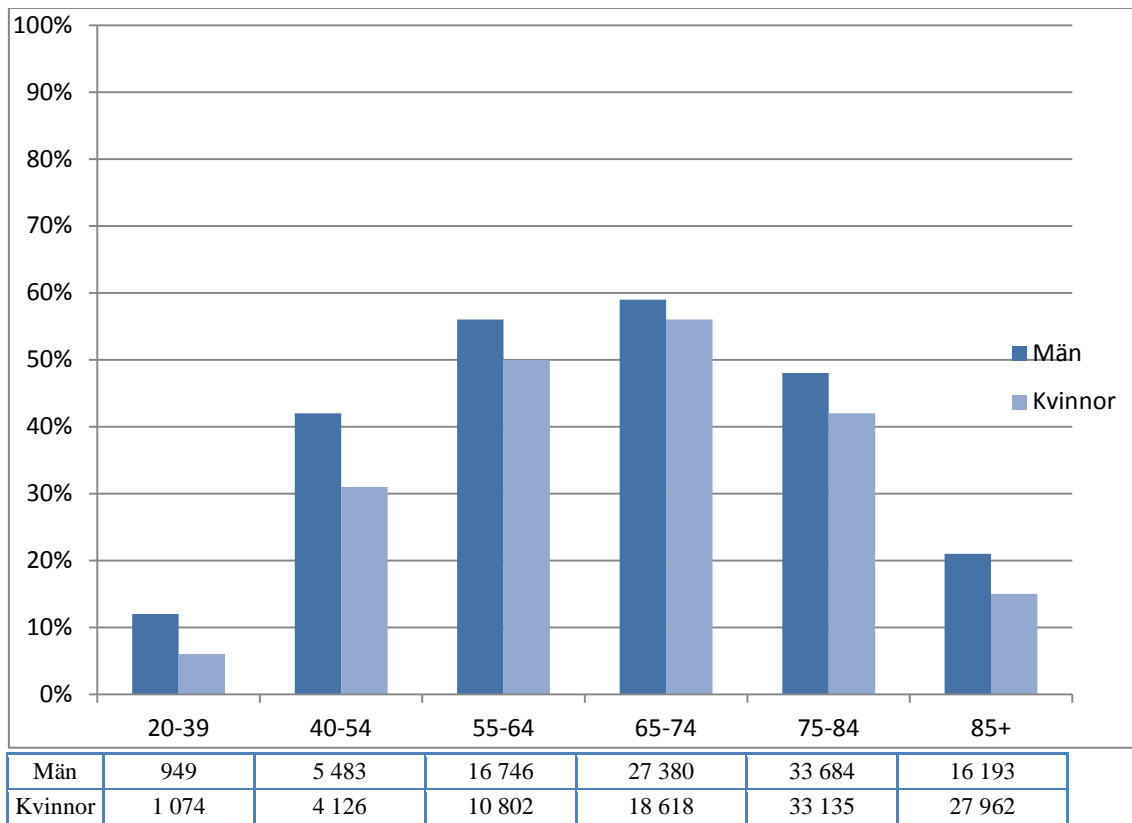
Män	447	7 709	23 217	30 909	32 947	14 135
Kvinnor	170	2 265	6 768	12 174	21 329	17 730

Bland individer med kärlkramp såg man ett likartat användningsmönster som hos dem med hjärtinfarkt. De med kärlkramp behandlades dock i mindre omfattning i alla åldersgrupper, jämfört med dem som haft hjärtinfarkt. Flest behandlade individer med kärlkramp sågs i åldrarna 40–74 år, där upptill 70 % behandlades. Kvinnorna behandlades mindre ofta än män i alla åldersklasser, och mest uttalad skillnad syntes bland dem mellan 40–54 år, där 39 % av kvinnorna jämfört med 56 % av männen behandlades.

Antalet personer med stroke/TIA var något högre bland män än kvinnor (Figur 10). I åldersgruppen över 85 år var det däremot nästan dubbelt så många kvinnor som män som hade stroke/TIA. Andelen individer som behandlades med statiner för stroke/TIA var generellt sett lägre än för dem som haft hjärtinfarkt och kärlkramp. I åldersgruppen 20–39 år behandlades cirka 10 %, 12 % av männen och 6 % av kvinnorna. I

åldern 40–54 år behandlades 31 % av kvinnorna och 42 % av männen. Den största andelen behandlade, kvinnor 56 % och män 59 %, sågs i åldrarna 65–74 år.

Figur 10 Stroke/TIA. Andel (%) män och kvinnor som behandlats med statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007, i olika åldersklasser (under x-axeln antal män och kvinnor med stroke i respektive åldersklass)



Bland individer med perifer aterosklerotisk sjukdom (PAD) var det relativt få män och kvinnor som insjuknade före 55 års ålder (knappt 5 000 individer), och andelen statinbehandlade var mycket låg, knappt 5 % bland de yngsta och 36 % män och 32 % kvinnor i åldersgruppen 40–54 år. Den största andelen behandlade sågs i åldersgrupperna 55–74 år där mellan 50–60 % behandlades. Generellt var andelen kvinnor som behandlades något lägre i alla åldersgrupper.

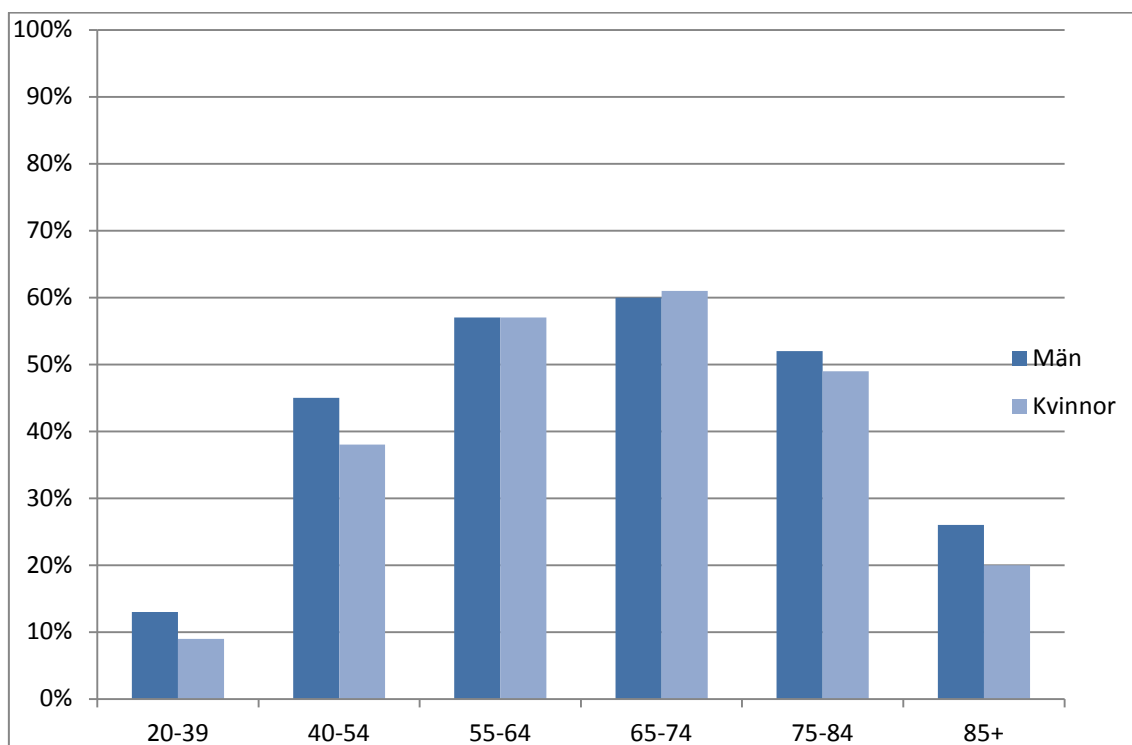
En inte så stor andel av de med PAC behandlades, med högst andel i åldrarna 65–74 år (kvinnor 44 %, män 53 %). Kvinnor behandlades i mindre utsträckning än män, i synnerhet gällde det för kvinnor mellan 40–54 år, där 16 % av kvinnorna jämfört med drygt 30 % av männen behandlades.

5.1.3.2 Diabetes

Bland individer med diabetes var andelen statinbehandlade högst i åldrarna 55–74 år där knappt 60 % behandlades (**Figur 11**). Män och kvinnor behandlades i stort sett lika ofta i åldrarna 55–74 år, i övriga åldersgrupper behandlades männen något oftare.

Diabetes, framförallt typ 2 är starkt förknippad med hög risk för hjärt-kärlsjukdom. Kvinnor med diabetes har en lika hög risk som män att insjukna i hjärt-kärlsjukdom, även före klimakteriet. Östrogenet anses inte ha samma skyddande effekt mot hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor med diabetes som man vanligtvis ser hos kvinnor i fertil ålder.

Figur 11 Diabetes. Andel (%) män och kvinnor med diabetes, som behandlats med statiner mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007, i olika åldersklasser (under x-axeln totalt antal män och kvinnor med diabetes i respektive åldersklass).

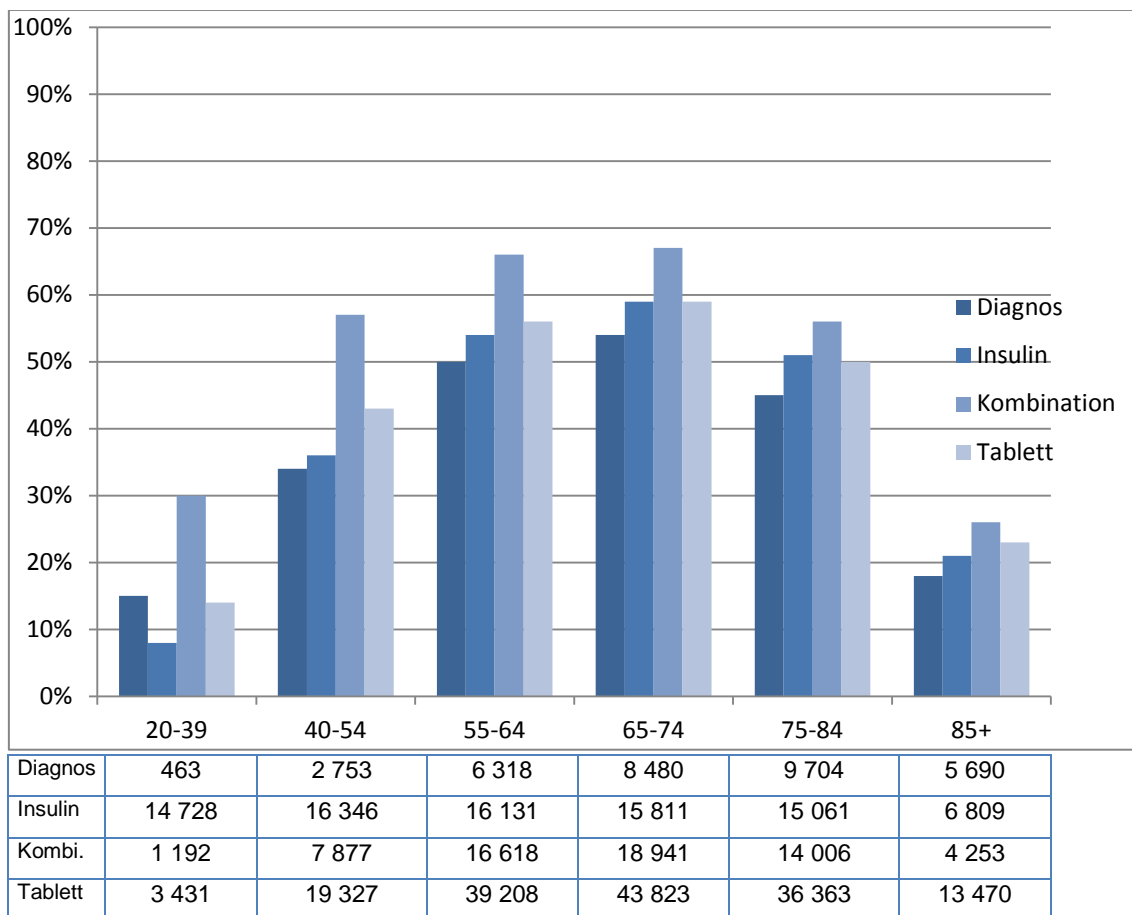


Män	10 077	28 267	49 217	50 645	36 501	10 741
Kvinnor	9 737	18 036	29 058	36 410	38 633	19 481

För att studera huruvida olika typer av diabetesbehandling påverkade i vilken omfattning diabetikerna behandlades med statin delades de upp i fyra olika behandlingsgrupper (**Figur 12.**). Diabetiker med enbart diagnosen diabetes (utan något läkemedel för diabetes), individer med enbart tablettbehandling, individer som endast insulínbehandlades och de med kombinationsbehandling (både tabletter och insulín under året) studerades. Man såg ett tydligt samband mellan typ av diabetesbehandling och förekomst av statinbehandling. De med enbart diagnos behandlades i minst omfattning (15–54 % i de olika åldersgrupperna). De med tablettbehandlad diabetes behandlades oftare med statin än de med insulínbehandling. Diabetiker med kombinationsbehandling (tabletter + insulín) behandlades i högst omfattning (26–67 %).

I litteraturen anges att ungefär hälften av de individer som haft typ 2-diabetes i mer än 10 år har kombinationsbehandling med insulín och tabletter. Det finns också de med typ 2-diabetes som har enbart insulínbehandling. De med kombinationsbehandling har troligtvis en mer svårreglerad diabetes och har sannolikt haft sin diabetes under längre tid, än de med enbart diagnosen diabetes eller enbart tablettbehandling.

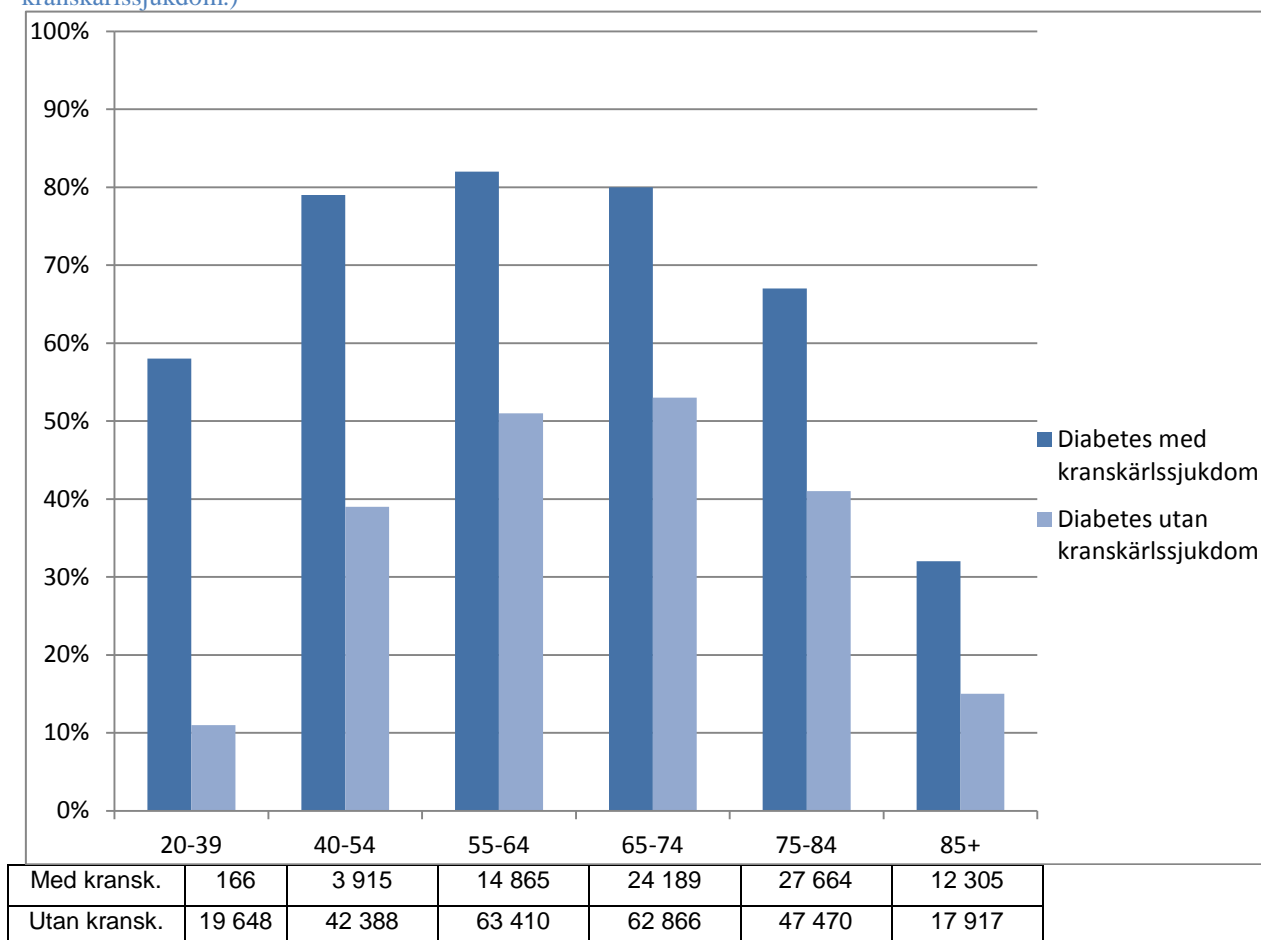
Figur 12 Diabetes. Andel individer med diabetes som behandlats med statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007 i relation till diabetesbehandling. Diabetes uppdelat enligt; enbart diagnos utan någon läkemedelsbehandling, insulinbehandlade, tablettbehandlade (perorala anti-diabetika) och kombinationsbehandling med insulin och tablettbehandling. Under x-axeln totalt antal individer med diabetes i varje ålders- och behandlingsgrupp.



Tidigare studier har visat att diabetiker har en nästan fördubblad risk att insjukna och dö i kranskärslssjukdom och att diabetiker som haft hjärtinfarkt, har en högre risk än andra att återinsjukna i hjärtinfarkt. Diabetiker med kranskärslssjukdom bör enligt Läkemedelsverkets riktlinjer alltid erbjudas behandling med statiner. I denna studie statinbehandlades diabetiker med kranskärslssjukdom mer ofta än de utan kranskärslssjukdom (**Figur 13**).

Av de yngsta diabetikerna med kranskärslssjukdom behandlades 58 % med statiner. Vanligast var statinbehandling bland diabetiker med kranskärslssjukdom i åldersgruppen 40–74 år (80 % eller mer). Bland diabetiker utan kranskärslssjukdom statinbehandlades 10 % av de yngsta och drygt 50 % av dem i åldern 65–74 år.

Figur 13 Diabetes. Andel (%) individer med diabetes, med eller utan kranskärslssjukdom (hjärtinfarkt och/eller kärlkramp) i olika åldersklasser som behandlats med statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007. (Under x-axeln: totalt antal diabetiker i olika åldrar uppdelat i dem med respektive utan kranskärslssjukdom.)

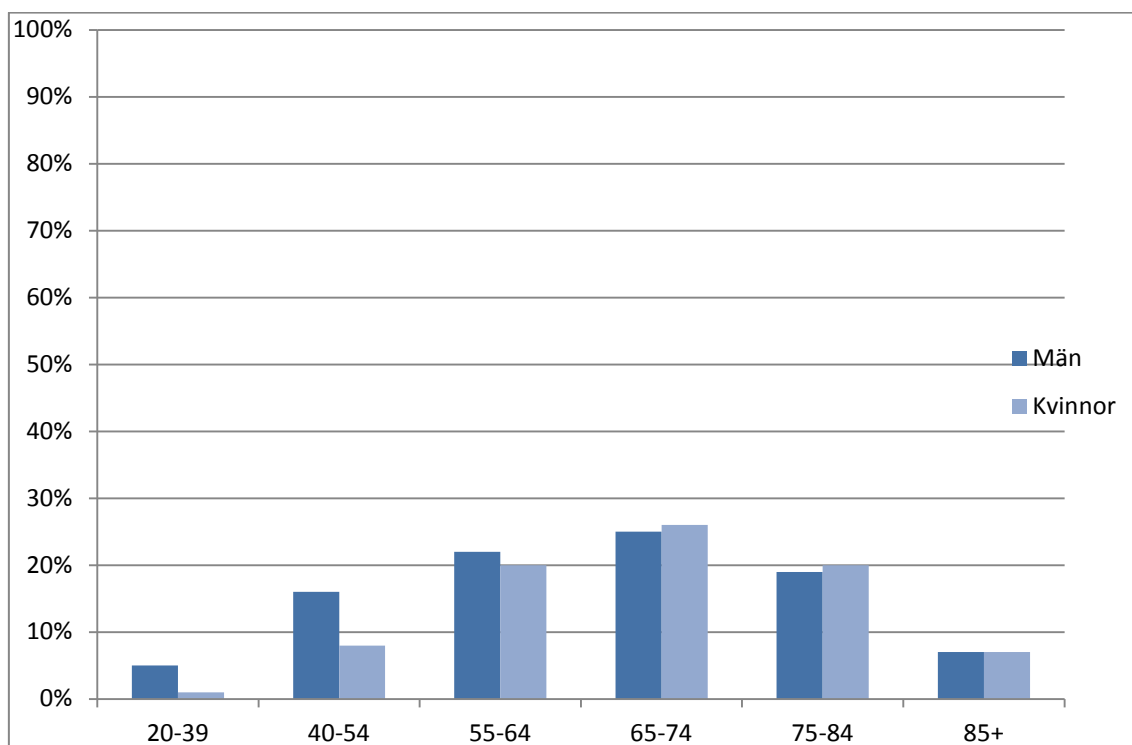


5.1.3.3 Okomplicerad hypertoni

Individer med okomplicerad hypertoni identifierades som individer med diagnosen essentiell hypertoni, eller genom uttag av läkemedel mot högt blodtryck och som samtidigt var utan andra riskmarkörer (hjärt-kärlsjukdom eller diabetes). Andelen behandlade individer med okomplicerad hypertoni var överlag låg jämfört med individer med hjärt-kärlsjukdom eller diabetes (**Figur 14**). I riktlinjerna från Läkemedelsverket anges att de som inte har ett mycket högt blodtryck i första hand bör förändra sina levnadsvanor för att sänka blodtrycket under ett år, innan läkemedelsbehandling för blodtryck och blodfetter är aktuell.

Bland dem som haft diagnosen okomplicerad hypertoni under längre tid än ett år såg man att andelen behandlade med statin i stort sett låg på samma nivå som för dem som fått diagnosen senaste året. Störst andel behandlade sågs bland individer 65–74 år, där ca 25 % hade behandling med statiner. Män behandlades mer ofta än kvinnor fram till 65 års ålder, därefter behandlades kvinnor i högre omfattning än män.

Figur 14 Okomplicerad hypertoni. Andel (%) män och kvinnor med okomplicerad hypertoni som behandlats med statiner mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007, i olika åldersklasser (under x-axeln totalt antal män och kvinnor med okomplicerad hypertoni i respektive åldersklass)



Män	10 935	59 400	96 655	70 602	36 919	8 816
Kvinnor	14 875	66 834	110 825	95 148	71 181	25 999

5.1.4 Faktorer av betydelse för att behandlas med statiner

För att skatta vikten av olika faktors betydelse för att en individ ska ha behandlats med statiner användes en analys som tog hänsyn till fler samverkande faktorer samtidigt: en multipel logistisk regressionsanalys,

Tabell 3. Resultatet visade att hög ålder var en faktor som var starkt förknippat med behandling. Hjärtinfarkt var den riskmarkör som var starkast predicerande för behandling med statin (OR 15,78 CI 95 % 15,58–15,99). Att ha flera samtidiga riskmarkörer var den faktor som ökade sannolikheten för statinbehandling mest och det var tydligast för dem med tre eller flera riskmarkörer (OR 63,58 CI 95 % 62,64–64,54). Kön hade betydelse och kvinnor hämtade ut statiner i lägre omfattning än män, även när man tog hänsyn till samsjuklighet och ålder (OR 0,88 CI 95 % 0,88–0,89).

Tabell 3. Faktorer av betydelse för att individen ska ha behandlats med statiner mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007. Oddskvoterna (OR) beräknade med multipel logistisk regressionsanalys, med 95 % konfidensintervall (CI).

Oddskvot (95 % CI)	
Ålder, år	
20–39	0,08 (0,08–0,08)
40–54	1,00 (referens)
55–64	3,30 (3,27–3,34)
65–74	4,97 (4,93–5,02)
75–84	3,22 (3,18–3,26)
85+	0,55 (0,54–0,56)
Kön	
Män	1,00 (referens)
Kvinnor	0,88 (0,88–0,89)
Diagnos;	
Ingen diagnos	1,00 (referens)
Hjärtinfarkt	15,78 (15,58–15,99)
Kärlkramp	6,37 (6,31–6,44)
Stroke/TIA	2,60 (2,57–2,63)
PAD	2,30 (2,26–2,34)
PAC	1,60 (1,59–1,61)
Diabetes	5,79 (5,74–5,84)
Ej hypertoni	1,00 (referens)
Hypertoni	1,25 (1,24–1,26)
Antal riskmarkörer	
Ingen riskmarkör	1,00 (referens)
1 riskmarkör	11,52 (11,42–11,61)
2 riskmarkörer	38,92 (38,48–39,36)
3 eller flera riskmarkörer	63,58 (62,64–64,54)

* analysen är gjord i tre delar; diagnos, hypertoni resp. antal riskmarkörer.

5.1.5 Hjärtinfarkt – betydelsen av samsjuklighet och socioekonomiska faktorer för statinbehandling

Samsjuklighet i hjärt-kärlsjukdom har betydelse för hur ofta de som haft hjärtinfarkt behandlades. De som utöver hjärtinfarkt hade diabetes eller stroke/TIA behandlades också i högre omfattning, och största andelen behandlade har gruppen med två eller fler riskmarkörer utöver hjärtinfarkten.

Socioekonomiska faktorer (utbildningsnivå, boende i storstadsregion och inkomst) i relation till statinbehandling hos dem som haft hjärtinfarkt presenteras i

Tabell 4. Det var vanligare att de med högre utbildning använde statin jämfört med dem som enbart hade gått ut grundskolan. För dem med högskola eller gymnasium var andelen behandlade 75 % respektive 77 % jämfört med 66 % bland dem med grundskola. Det var vidare något vanligare att de som bodde utanför storstadsregionerna Stockholm, Göteborg och Malmö behandlades, även när man kontrollerar för ålder och kön (**Tabell 4**). Tydliga skillnader avseende statinbehandling syntes för dem med hög inkomst respektive låg inkomst. Hjärtinfarktpatienter med hög eller medelhög inkomst behandlades mer ofta, 82 % respektive 79 %, jämfört med 67 % respektive 63 % bland dem med medellåg och låg inkomst.

Tabell 4 Hjärtinfarkt i relation till utbildningsnivå, boende i storstadsregion och inkomst. Antal individer med hjärtinfarkt och andel (%) som behandlats med statiner mellan 1 juli 2006–30 juni 2007.

	Antal individer med hjärtinfarkt	Andel (%) behandlade med statin
Utbildningsnivå		
<i>Högskola</i>	22 372	77
<i>Gymnasium</i>	58 914	75
<i>Grundskola</i>	84 549	66
Storstad *		
<i>Ja</i>	56 952	69
<i>Nej</i>	112 848	71
Inkomst		
<i>Hög</i>	24 616	82
<i>Medelhög</i>	33 240	79
<i>Medellåg</i>	59 918	67
<i>Låg</i>	51 849	63

*Stockholm, Malmö och Göteborgs storstadsregioner

Utbildningsnivå saknas för 3 965 (2,3 %) individer. Inkomst saknas för 177 (0,1 %) individer.

Dessa exkluderades från analysen.

Olika faktors betydelse för att en individ med hjärtinfarkt ska ha behandlats med statiner presenteras i **Tabell 5**. En faktor av betydelse var tiden som förflutit sedan hjärtinfarkten. De individer som hade haft sin hjärtinfarkt senaste året behandlades med statiner mer ofta än de som haft sin infarkt för 1-5 år sedan. För dem som haft sin infarkt för mer än fem år sedan var det ännu mindre vanligt att behandlas med statiner (OR 0,74 CI 95 % 0,72–0,77).

Kvinnor hade lägre sannolikhet för att ha behandlas med statiner jämfört med män, även när man tagit hänsyn till andra faktorer som ålder och samsjuklighet i annan hjärt-kärlsjukdom (OR 0,74 CI 95 % 0,72–0,76). Att ha flera samtidiga riskmarkörer var den faktor som hade störst betydelse för att den som haft hjärtinfarkt skulle ha behandlats med statiner (OR 1,36 CI 95 % 1,30–1,43). Hög ålder, diabetes och stroke/TIA var faktorer som också ökade sannolikheten för behandling. De med högre utbildning behandlades mer ofta än de med låg utbildning, liksom de som bodde utanför storstadsregionerna. De med hög inkomst behandlades i störst utsträckning, även när man tagit hänsyn till samverkande faktorer (OR 1,58 CI 95 % 1,51–1,64).

Tabell 5 Hjärtinfarkt. Faktorer av betydelse för att individer med hjärtinfarkt ska ha behandlats med statiner mellan 1 juli 2006–30 juni 2007. Oddskvoter (OR) beräknade med multipel logistisk regressionsanalys, med 95 % konfidensintervall (CI).

		Odds kvot	95 % CI
Ålder, år	20-39	0,24	0,20–0,28
	40-54	1,00 (referens)	
	55-64	1,32	1,25–1,41
	65-74	1,17	1,10–1,23
	75-84	0,59	0,56–0,62
	85+	0,14	0,13–0,15
Kön	Män	1,00 (referens)	
	Kvinnor	0,74	0,72–0,76
Diagnos	Hjärtinfarkt senaste året	1,00 (referens)	
	Hjärtinfarkt 1–5 år sedan	0,83	0,81–0,86
	Hjärtinfarkt för mer än 5 år sedan	0,74	0,72–0,77
	Stroke/TIA	0,78	0,76–0,80
	PAD	1,13	1,08–1,17
	PAC	1,1	1,08–1,13
	Diabetes	1,3	1,26–1,33
Antal övrig riskmarkörer	Ingen övrig riskmarkör	1,00 (referens)	
	En övrig riskmarkör	1,17	1,13–1,20
	Två övriga riskmarkörer	1,17	1,14–1,21
	Tre övriga riskmarkörer	1,36	1,30–1,43
Inkomst	Hög	1,58	1,51–1,64
	Medelhög	1,36	1,31–1,40
	Medellåg	1,04	1,01–1,07
	Låg	1,00 (referens)	
Utbildningsnivå	Högskola	1,19	1,15–1,23
	Gymnasium	1,11	1,09–1,14
	Grundskola	1,00 (referens)	
Storstad*	Ja	1,00 (referens)	
	Nej	1,14	1,12–1,17

*Stockholm, Malmö och Göteborgs storstadsregioner

Utbildningsnivå saknas för 3 965 (2,3 %) individer. Inkomst saknas för 177 (0,1 %) individer.

Dessa exkluderades från analysen.

5.1.6 Diabetes – betydelsen av samsjuklighet och socioekonomiska faktorer för statinbehandling

Hälften av alla diabetiker behandlades med statiner (**Tabell 6**). Diabetiker som haft hjärtinfarkt behandlades i störst omfattning med statiner, 75 %. Knappt hälften av dem med diabetes hade någon ytterligare riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom. De utan någon övrig riskmarkör behandlades mindre ofta än de med tre eller flera riskmarkörer (40 % jämfört med 67 %).

Tabell 6 Diabetes. Övriga diagnoser och antal övriga riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom hos individer med diabetes. Antal individer och andel med statinbehandling.

	Antal individer med diabetes	Andel % behandlade med statin
Totalt antal	336 803	49
Övriga diagnoser (%)*		
<i>Hjärtinfarkt</i>	39 745	75
<i>Kärlkramp</i>	43 359	63
<i>Stroke/TIA</i>	37 198	56
<i>PAD</i>	18 821	65
<i>PAC</i>	124 580	55
Antal övriga riskmarkör (%)		
<i>Ingen annan riskmarkör</i>	173 824	40
<i>En riskmarkör</i>	85 066	52
<i>Två riskmarkörer</i>	57 877	63
<i>Tre eller flera riskmarkörer</i>	20 036	67

*Diagnos utöver diabetes

Diabetiker med enbart genomgången grundskola behandlades i ungefär lika stor utsträckning som de med gymnasie- eller högskoleutbildning (47–49 %) (**Tabell 7**). Andelen behandlade var något högre bland boende utanför storstadsregionerna jämfört med dem i storstadsregionerna, men för individer med olika inkomst finns inte några tydliga skillnader. Bland individer födda i Sverige, Norden och inom övriga EU noterades inga skillnader i andelen behandlade. För grupper födda utanför EU var antalet individer mycket få och studien gav inte tillräckligt underlag för jämförelser.

Tabell 7 Diabetes. Antal och andel individer som behandlats med någon statin mellan 1 juli 2006–30 juni 2007 i relation till utbildningsnivå, boende i storstad och inkomst.

	Antal individer med diabetes	Andel % behandlade med statin
Utbildningsnivå		
<i>Högskola</i>	52 881	47
<i>Gymnasium</i>	129 999	49
<i>Grundskola</i>	145 867	49
Storstad*		
<i>Ja</i>	119 292	47
<i>Nej</i>	217 511	49
Inkomst		
<i>Hög</i>	55 750	52
<i>Medelhög</i>	73 527	50
<i>Medellåg</i>	104 678	49
<i>Låg</i>	102 409	45

*Stockholm, Malmö och Göteborgs storstadsregioner

Utbildningsnivå saknas för 8 056 (2,4 %) individer. Inkomst saknas för 439 (0,1 %) individer.

För att studera vilka faktorer som var av störst betydelse för att diabetiker skulle ha behandlats med statiner gjordes en multipel logistisk regressionsanalys (**Tabell 8**). Individer i åldersgruppen 55–74 hade hög sannolikhet att ha behandlats (OR 1,36 CI 95 % 1,30–1,43). Att utöver sin diabetes ha fler riskmarkörer var betydelsefullt och det var mer än 4 ggr vanligare att de diabetiker som hade tre eller fler övriga riskmarkörer behandlats jämfört med dem som enbart hade diabetes (OR 4,28 CI 95 % 4,14–4,43). Det fanns inga skillnader mellan män och kvinnor. En hög inkomst ökade sannolikheten för att ha behandlats med statiner.

Tabell 8 Diabetes. Faktorer av betydelse för att individer med diabetes ska ha behandlats med någon statin mellan 1 juli 2006–30 juni 2007. Oddskvoterna (OR) beräknade med multipel logistisk regressionsanalys, med 95 % konfidensintervall (CI).

	Oddskvot	95 % CI
Ålder, år		
20–39	0,19	0,18–0,20
40–54	1,00 (referens)	
55–64	1,62	1,59–1,66
65–74	1,62	1,58–1,66
75–84	0,90	0,88–0,92
85+	0,20	0,19–0,20
Kön		
Män	1,00 (referens)	
Kvinnor	1,00	0,99–1,02
Diagnos;		
Ingen övrig riskmarkör	1,00 (referens)	
Hjärtinfarkt	4,58	4,46–4,71
Kärlkramp	2,42	2,37–2,48
Stroke/TIA	1,27	1,24–1,30
PAD	1,53	1,48–1,58
PAC	1,17	1,15–1,19
Antal övriga riskmarkörer		
Ingen övrig riskmarkör	1,00 (referens)	
En övrig riskmarkör	1,68	1,65–1,71
Två övriga riskmarkörer	3,28	3,20–3,35
Tre övriga riskmarkörer	4,28	4,14–4,43
Inkomst		
Hög	1,20	1,17–1,23
Medel hög	1,17	1,15–1,20
Medel låg	1,09	1,07–1,11
Låg	1,00 (referens)	
Utbildningsnivå		
Högskola	0,99	0,97–1,02
Gymnasium	1,06	1,04–1,08
Grundskola	1,00 (referens)	
Storstad		
Ja	1,00 (referens)	
Nej	1,09	1,08–1,11

Utbildningsnivå saknas för 8 056 (2,4 %) individer. Inkomst saknas för 439 (0,1 %) individer.

Dessa exkluderades från analysen.

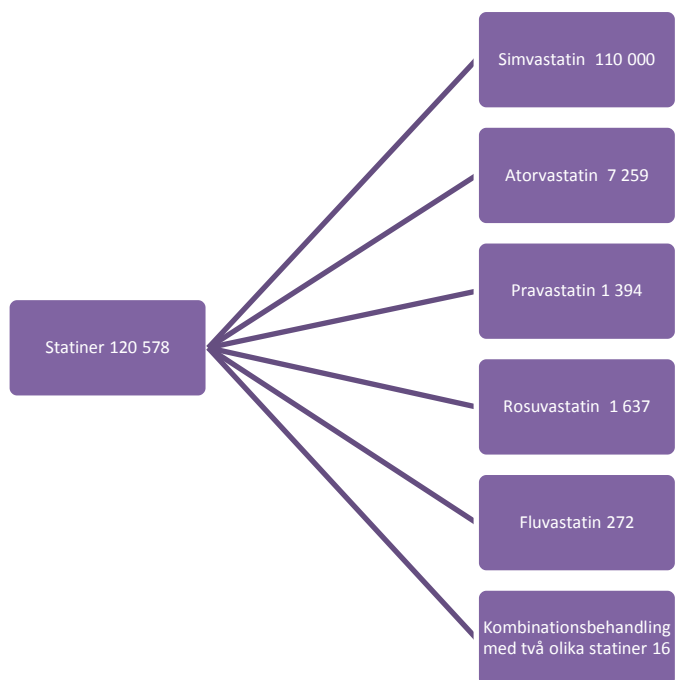
* analysen är gjord i 4 delar.

5.2 Nya användare av statiner

Totalt 120 578 nya statinanvändare inkluderades i studien (**Figur 15**). De hade hämtat ut en statin första gången under perioden 1 juli 2006–30 juni 2007, dvs. utan att ha hämtat ut någon statin året innan. Simvastatin var den absolut vanligast förskrivna statinen och 110 000 individer behandlades med detta preparat (91 %). 7 259 individer behandlades med atorvastatin (6 %). Pravastatin och rosuvastatin hämtades ut av ca 1 % av användarna och totalt behandlades 272 individer med fluvastatin.

Sveriges läkemedelskommittéer rekommenderar simvastatin som förstahandsbehandling, och andelen simvastatinbehandlade var högre bland nya användare jämfört med populationen som undersöktes i tvärsnittet (91 % jämfört med 80 %).

Figur 15 **Antal individer som hämtat ut statiner**, totalt och uppdelat på typ av statin (uthämtad statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007, utan uttag under 12 månader dessförinnan)



Beskrivande data om nya statinanvändare presenteras i

Tabell 9. Flertalet av statin användarna var 55–74 år gamla. Andelen män som behandlades var högre än andelen kvinnor, 53 % respektive 47 %. Det stora flertalet, drygt 97 000 individer, av dem som inledde behandling med statiner hade minst en riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom (81 %) och följaktligen saknade en femtedel av de statinbehandlade någon riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom. En fjärdedel av de nya användarna hade okomplicerad hypertoni och en femtedel diabetes. Hjärtinfarkt och kärlkramp var lika vanligt förekommande och sågs hos 13 % av de nya användarna. Stroke var något mindre vanligt (11 %) och 4 % hade PAD.

I första delen av denna studie, tvärsnittsstudien, var andelen individer utan riskmarkör/diagnos som statinbehandlades 13 %, jämfört med 19 % av de nya användarna. Resultatet visar att det var relativt fler utan riskmarkör/diagnos som behandlades med statiner bland nya användare.

Tabell 9 Beskrivande data rörande de nya statin användarna, som behandlats med någon statin för första gången mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007. Antal och andel (%) individer i relation till ålder, kön, diagnoser/riskmarkörer, utbildning, inkomst och boende i eller utanför storstadsregion.

Statin användare	
Antal och andel (%)	
Totalt antal patienter, n	120 578 (100)
Ålder (%)	
20–39	2 608 (2)
40–54	21 098 (18)
55–64	38 648 (32)
65–74	34 110 (28)
75–84	20 718 (17)
85+	3 396 (3)
Kön (%)	
Män	63 489 (53)
Kvinnor	57 089 (47)
Diagnos (%)	
Ingen diagnos	23 237 (19)
Hjärtinfarkt	15 150 (13)
Kärlkramp	15 387 (13)
Stroke/TIA	12 773 (11)
PAD	5 064 (4)
PAC	34 952 (29)
Diabetes	23 771 (20)
Hypertension	29 207 (24)
Utbildningsnivå (%)	
Högskola	22 101 (18)
Gymnasium	43 990 (36)
Grundskola	31 022 (26)
Inkomst (%)	
Hög	30 035 (25)
Medelhög	29 999 (25)
Medellåg	30 028 (25)
Låg	29 921 (25)
Storstad (%)	
Ja	38 586 (32)
Nej	81 992 (68)

Utbildningsnivå saknas för 23 465 (19 %) individer.

Inkomst saknas för 595 (0,5 %) individer.

5.2.1 Följsamhet till behandlingen – adherens

För att undersöka i vilken omfattning individen följde given ordination (dos och dagligt tablettintag) under första året studerades följsamheten i form av adherens. Andelen (%) dagar under det året, efter första uttaget, som täcktes av uttagen mängd statiner bestämdes. Hög följsamhet till behandlingen med statin definierades som att individen hade 80 % eller mer av första årets dagar täckta av behandling. Hög följsamhet sågs hos 59 % av de nya användarna (tabell 10). Nära en femtedel hade mindre än 40 % av årets dagar täckta av behandling.

Tabell 10 Följsamhet (adherens) till statinbehandling. Antal och andel med låg, medel och hög följsamhet uttryckt som PDC (Proportion of days covered – andel dagar täckta av statinbehandling under året). Indelat i låg < 40 %, medel 40–79 % och hög ≥ 80 % följsamhet.

PDC (%)	Antal patienter n	Andel individer %
Hög ≥ 80	70 853	59
Medelhög 40–79	28 618	24
Låg <40	21 107	18

Typ av statin och hur stor del av de nya användarna som behandlades med låg respektive hög dos (tablettstyrka) presenteras i tabell 11. Hur dos, hög och låg, påverkade följsamhet till behandlingen studerades också. Flertalet som behandlades hade låg dos av respektive statin. Tjugotre procent av dem med simvastatin och 44 % av dem med atorvastatin behandlades med hög dos. Individer med simvastatin och atorvastatin med låg dos var mindre följsamma än de med hög dos. Andelen med låg följsamhet var 42 % för dem med låg dos av simvastatin, jämfört med 35 % bland dem med hög dos. För atorvastatin var motsvarande siffror 49 % respektive 47 %.

Individer som behandlades med simvastatin var generellt mer följsamma till behandlingen än de som fick andra statiner. Det kan finnas flera orsaker till detta, som skillnader i biverkningar mellan statinerna. Det kan också finnas skillnader i sjuklighet, ekonomi och motivation mellan dem som behandlades med annan statin jämfört med dem som behandlas med simvastatin. Det är därför svårt att dra några slutsatser av skillnaderna i följsamhet mellan de olika statinerna.

Tabell 11 Typ och dos (tablettstyrka) av respektive statin i relation till låg följsamhet. Antal och andel individer som behandlades med respektive statin per dos (låg och hög). Andel med låg eller medelhög följsamhet uttryckt som PDC < 80 %, bland dem som behandlades med hög respektive låg dos.

	Antal	Andel med låg resp. hög dos (%)	Låg eller medelhög följsamhet (PDC <80%)
Simvastatin			
≤ 20mg	79 960	77	42
>20 mg	24 338	23	35
Atorvastatin			
≤ 10 mg	3 670	56	49
>10 mg	2 921	44	47
Pravastatin			
≤ 40mg	1 209	100	59
>40 mg	0	0	0
Rosuvastatin			
≤ 10 mg	1 347	90	53
≥ 10 mg	145	10	52
Fluvastatin			
≤ 40 mg	133	54	52
>40 mg	112	46	55
Totalt	120 562		

*Dos vid det första registrerade behandlingstillfället

För att undersöka olika faktorerers betydelse för att nya användare skulle vara följsamma till behandlingen studerades följsamheten under första året (tabell 12). De yngsta och de allra äldsta (över 85 år) var mindre följsamma, medan de i åldern 65–74 år var mest följsamma. Kvinnor och män var i stort sett lika följsamma (OR 0,96 CI 95 % 0,94–0,99). De med låg eller medellåg inkomst var mindre följsamma än

de med medelhög och hög inkomst. Inga tydliga skillnader kunde påvisas mellan dem med hög och låg utbildning. De med hjärtinfarkt, stroke/TIA, PAC och okomplicerad hypertoni följde behandlingen i högst utsträckning och de som haft hjärtinfarkt var allra mest benägna att följa behandlingen (OR 1,55 CI 95 % 1,48–1,61).

Att medicinera med någon annan statin än simvastatin var förknippat med lägre följsamhet, mest uttalat för pravastatin (OR 0,49 CI 95 % 0,43–0,55). Vilken läkarkategori som förskrivit medicinen var av betydelse och sannolikheten var 40 % högre att individen visade hög följsamhet om statinen förskrivits av en kardiolog, jämfört med om förskrivningen gjorts av en specialistläkare i allmänmedicin (1,42 CI 95 % 1,36–1,49).

Tabell 12 Faktorer av betydelse för individens följsamhet till statinbehandling. Följsamhet under första året (adherens) uttryckt som PDC mer än 80 %. Oddskvoterna (OR) beräknade med multipel logistisk regressionsanalys, och visas med 95 % konfidensintervall (CI)).

		Oddskvot (95% CI)
Ålder	20–39	0,67 (0,62–0,73)
	40–54	1,00 (referens)
	55–64	1,25 (1,21–1,30)
	65–74	1,31 (1,27–1,36)
	75–84	1,14 (1,09–1,19)
	85+	0,86 (0,79–0,93)
Kön	Män	1,00 (referens)
	Kvinnor	0,96 (0,94–0,99)
Inkomst	Hög	1,14 (1,10–1,18)
	Medelhög	1,14 (1,10–1,18)
	Medellåg	1,01 (0,98–1,04)
	Låg	1,00 (referens)
Utbildningsnivå	Högskola	0,97 (0,93–1,00)
	Gymnasium	0,97 (0,94–1,00)
	Grundskola	1,00 (referens)
Storstad	Ja	1,00 (referens)
	Nej	1,27 (1,24–1,30)
Diagnos	Ingen diagnos	1,00 (referens)
	Hjärtinfarkt	1,55 (1,48–1,61)
	Kärlkramp	1,05 (1,01–1,09)
	Stroke/TIA	1,32 (1,27–1,37)
	PAD	0,87 (0,82–0,93)
	PAC	1,35 (1,31–1,39)
	Diabetes	1,03 (1,00–1,07)
	Hypertoni	1,23 (1,19–1,27)
Statin	Simvastatin	1,00 (referens)
	Atorvastatin	0,73 (0,69–0,77)
	Pravastatin	0,49 (0,43–0,55)
	Rosuvastatin	0,67 (0,60–0,75)
	Fluvastatin	0,54 (0,41–0,72)
Förskrivarkategori	Kardiolog	1,42 (1,36–1,49)
	Specialist i allmänmedicin	1,00 (referens)
	Annan specialist	1,07 (1,04–1,10)

För 23 465 individer (19,5 %) saknades uppgift om utbildning. För 595 individer (0,5 %) saknades uppgift om inkomst. Dessa exkluderades från analysen avseende socioekonomi.

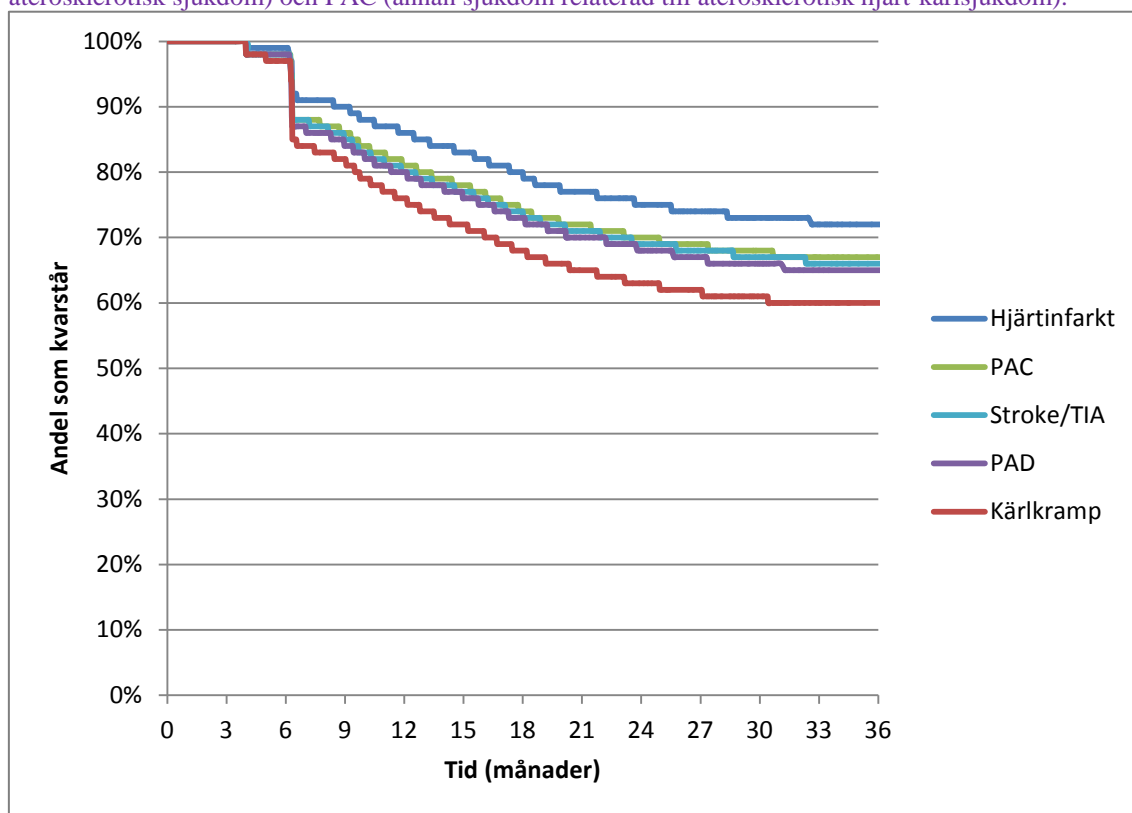
Analysen gjordes i tre delar; socioekonomi, diagnos resp. behandling.

5.2.2 Följsamhet till statinbehandling – persistens

För att undersöka hur många som avslutade, eller fortsatte sin statinbehandling över längre tid, undersöktes följsamheten i form av persistens bland de nya användarna under hela uppföljningstiden. Resultatet presenteras i figur 16, 17 och 18. När alla nya användare studerades framgick att andelen som fortsatte med statinbehandlingen successivt minskade över tid. Efter ett år kvarstod 73 % i behandling och efter tre år hade andelen minskat till 54 %. Nya användare med tidigare hjärt-kärlsjukdom fortsatte oftare behandlingen än de med diabetes, okomplicerad hypertoni eller utan någon diagnos/riskmarkör.

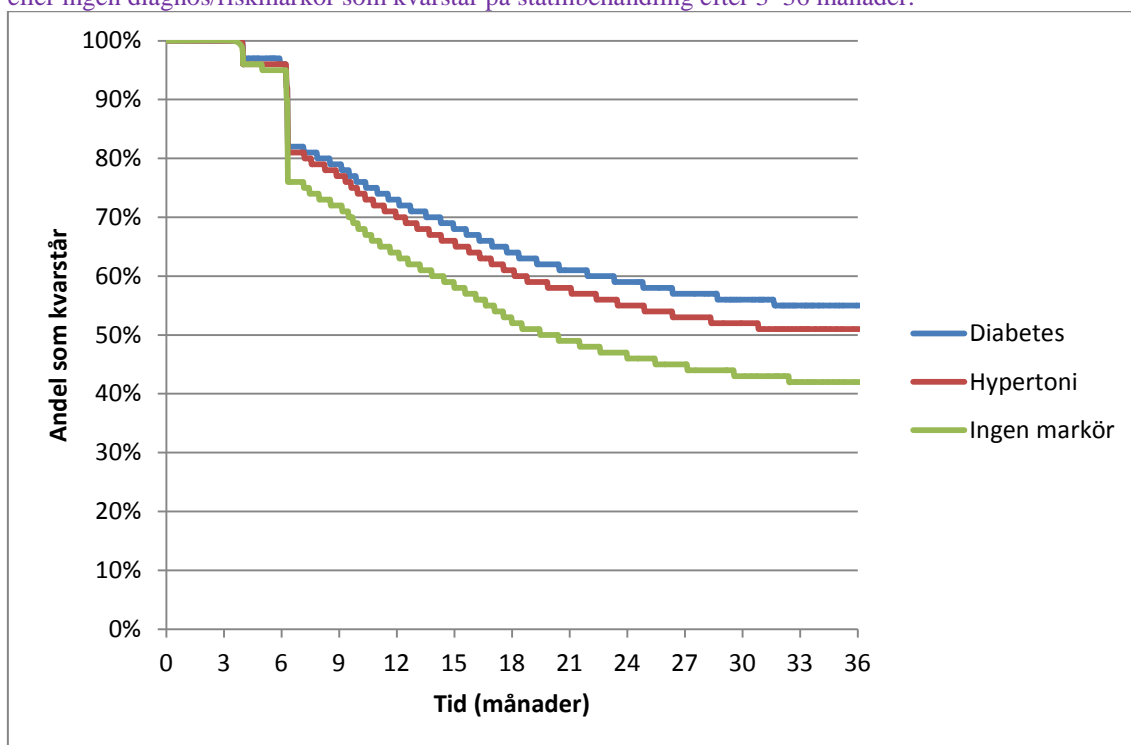
De som haft hjärtinfarkt var mest benägna att fortsätta behandlingen med statin: efter tre år kvarstod 72 % i behandling. De med kärlkramp var mindre benägna att fortsätta med statin: andelen av dem som hade fortsatt behandling efter 3 år var 60 %. För stroke/TIA, PAD och PAC var motsvarande siffror 66 %, 65 % och 67 %.

Figur 16 Följsamhet till statinbehandlingen över tid (persistens). Andel av statinanvändarna som kvarstod i behandling efter 3–36 månader, i relation till hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA, PAD (perifer aterosklerotisk sjukdom) och PAC (annan sjukdom relaterad till aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom).



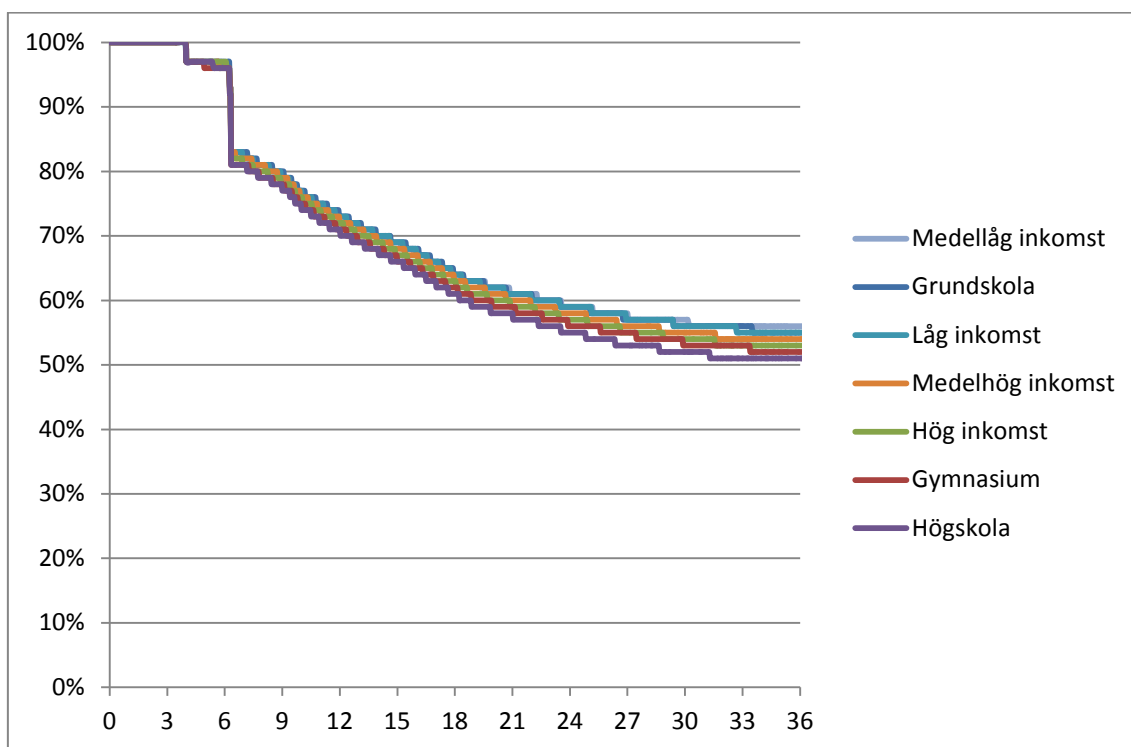
Diabetiker var mindre persistenta (visade lägre följsamhet över tid) än de med hjärt-kärlsjukdom och 55 % av diabetikerna stod fortfarande på behandling efter tre år. De med okomplicerad hypertoni var ännu mindre benägna att fortsätta behandlingen (50 % efter 3 år) och de som fortsatte i minst utsträckning var individer utan diagnos/riskmarkör (45 %).

Figur 17 Följsamhet till statinbehandlingen över tid (persistens). Andel individer med diabetes, hypertoni eller ingen diagnos/riskmarkör som kvarstår på statinbehandling efter 3–36 månader.



Det fanns små skillnader i persistens mellan dem med hög respektive låg inkomst. Färre bland dem med hög inkomst fortsatte behandlingen över tid och skillnaden mellan dem med högst respektive lägst inkomst var mindre än 5 % efter 3 år. Ett liknande mönster, men med än mindre skillnader sågs för dem med högre utbildning jämfört med dem med lägre utbildning.

Figur 18 Följsamhet till statinbehandlingen över tid (persistens). Andel nya statinanvändare som kvarstod på behandling efter 3–36 månader i relation till inkomst (hög, medelhög, medellåg och låg) och utbildningsnivå (högskola, gymnasium och grundskola).



Olika faktorerers betydelse för att avbryta behandlingen med statin då man tagit hänsyn till samverkande faktorer som ålder och samsjuklighet presenteras i tabell 13. Risken för att avbryta statinbehandlingen under uppföljningstiden var störst för de yngsta individerna. Kvinnorna avslutade behandlingen lika ofta som männen (HR 1,02 CI 95 % 1,00–1,03). De med hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA, PAD och PAC hade 30–40 % lägre risk att ha avslutat behandlingen jämfört med dem utan någon diagnos/riskmarkör. Motsvarande siffror för diabetiker och dem med okomplicerad hypertoni var 6 % respektive drygt 10 %. Risken för att ha avslutat behandlingen var mellan 24–40 % högre för dem som hade annan statin än simvastatin.

Tabell 13 Följsamhet under hela uppföljningstiden (persistens). Faktorerens betydelse för att individen skulle avbryta statinbehandlingen under uppföljningstiden. Hasardkvoter (HR) beräknade med multipel Cox regressionsanalys, med 95 % konfidensintervall (CI).

		HR (95% CI)
Ålder	20–39	1,20 (1,15–1,26)
	40–54	1,00 (<i>referens</i>)
	55–64	0,89 (0,87–0,91)
	65–74	0,84 (0,82–0,86)
	75–84	0,75 (0,73–0,77)
	85+	0,64 (0,60–0,69)
Kön	Män	1,00 (<i>referens</i>)
	Kvinnor	1,02 (1,00–1,03)
Inkomst	Hög	1,09 (1,07–1,12)
	Medelhög	1,04 (1,02–1,06)
	Medellåg	0,98 (0,96–1,00)
	Låg	1,00 (<i>referens</i>)
Utbildningsnivå	Högskola	1,11 (1,09–1,13)
	Gymnasium	1,05 (1,03–1,07)
	Grundskola	1,00 (<i>referens</i>)
Storstad	Ja	1,00 (<i>referens</i>)
	Nej	0,91 (0,89–0,92)
Diagnos	Ingen diagnos	1,00 (<i>referens</i>)
	Hjärtinfarkt	0,58 (0,57–0,60)
	Kärlkramp	0,66 (0,64–0,68)
	Stroke/TIA	0,67 (0,65–0,69)
	PAD	0,68 (0,65–0,71)
	PAC	0,69 (0,68–0,70)
	Diabetes	0,87 (0,85–0,89)
	Hypertoni	0,88 (0,87–0,90)
Statin	Simvastatin	1,00 (<i>referens</i>)
	Atorvastatin	1,24 (1,20–1,28)
	Pravastatin	1,35 (1,25–1,45)
	Rosuvastatin	1,40 (1,31–1,49)
	Fluvastatin	1,34 (1,13–1,60)
Förskrivarkategori	Kardiolog	0,67 (0,65–0,69)
	Specialist i allmänmedicin	1,00 (<i>referens</i>)
	Annan specialist	0,88 (0,87–0,90)

För 23 465 individer (19,5 %) saknades uppgift om utbildning. För 595 individer (0,5 %) saknades uppgift om inkomst. Dessa exkluderades från analysen avseende socioekonomi.

Analysen gjordes i tre delar; socioekonomi, diagnos resp. behandling

5.2.3 Konsekvenser av följsamhet (adherens) på hjärtinfarkt (dödlig och icke-dödlig) hos individer med statin som primärprevention

För att undersöka hur följsamhet i form av adherens till statinbehandling påverkade risken för att insjukna i hjärtinfarkt studerades individer utan tidigare hjärt-kärlsjukdom. Individerna i analyserna uppdelades i diabetiker utan hjärt-kärlsjukdom (med eller utan okomplicerad hypertoni), individer med okomplicerad hypertoni och individer utan någon diagnos/riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom. Flödesschema över inklusionskriterier presenteras i Appendix.

Beskrivande data om de individer i studien som behandlades med statin som primärprevention presenteras i [Tabell 14](#). Totalt hade drygt 60 000 individer, alltså hälften av alla nya statinanvändare, denna behandling som primärprevention. Individer med diabetes eller de utan någon riskmarkör/diagnos var i genomsnitt yngre än individer med okomplicerad hypertoni. Det var en större andel kvinnor än män bland dem med okomplicerad hypertoni och dem utan diagnos/riskmarkör. För dem med diabetes var förhållandet det motsatta och andelen män var betydligt högre än andelen kvinnor. Andelen med hög/medelhög inkomst bland statinbehandlade utan någon riskmarkör/diagnos var större jämfört med

individer med diabetes eller okomplicerad hypertoni (64 % jämfört med 52–55 %). För utbildningsnivå, boende i storstadsregion och typ av statin syntes inga tydliga skillnader mellan grupperna.

Tabell 14 Beskrivande data av 60 819 nya användare av statiner som primärprevention: diabetes utan hjärt-kärlsjukdom (med eller utan hypertoni), hypertoni och statin användare utan någon riskmarkör. Antal och andel (%) individer i relation till ålder, kön, inkomst, utbildningsnivå, boende i storstadsregion och typ av statin.

	Individer med diabetes (utan hjärt-kärlsjukdom)	Individer med hypertoni	Individer utan någon riskmarkör
Totalt antal, n	12 728	26 292	21 799
Ålder (%)			
20–39	6	1	5
40–54	27	19	29
55–64	34	39	37
65–74	23	29	22
75–84	9	11	7
85+	1	1	0
Kön (%)			
Män	58	45	47
Kvinnor	42	55	53
Inkomst (%)			
Hög	25	28	36
Medelhög	27	27	28
Medellåg	24	22	18
Låg	24	22	17
Utbildningsnivå (%)			
Högskola	18	22	27
Gymnasium	44	40	44
Grundskola	29	27	22
Storstad (%)			
Ja	30	33	37
Nej	70	67	63
Statin (%)			
Simvastatin	89	87	83
Atorvastatin	5	5	7
Rosuvastatin	1	1	3
Pravastatin	1	1	1
Fluvastatin	0	0	0
Byter statin	4	5	6

Utbildningsnivå saknas: Diabetes = 1 198 (9 %) Hypertoni = 2 971 (11 %) Ingen markör = 1 531 (7 %)

Inkomst saknas: Diabetes = 20 (0,2 %) Hypertoni = 72 (0,3 %) Ingen markör = 100 (0,5 %)

Faktorer av betydelse för låg följsamhet (adherens) till behandlingen, under första året, hos individer med statin som primärprevention presenteras i **Tabell 14**. För diabetiker, dem med okomplicerad hypertoni och dem utan diagnos/riskmarkör var ålder en viktig faktor. Risk för låg följsamhet var högre hos unga, jämfört med äldre. Kvinnor, med diabetes eller utan någon diagnos, var mer följsamma än män. För dem med okomplicerad hypertoni syntes inga tydliga skillnader mellan könen.

Olika utbildningsnivå påverkade inte följsamheten, medan boende i storstadsregion uppvisade en lägre följsamhet, jämfört med dem utanför storstäderna. De med hög eller medelhög inkomst, med diabetes eller utan någon diagnos, var mer följsamma än de med medellåg/låg inkomst. Inkomst påverkade inte följsamheten för dem med okomplicerad hypertoni. När typ av statin och följsamhet studerades sågs inget tydligt mönster mellan grupperna, men de som behandlades med pravastatin var mindre följsamma överlag.

Tabell 15 Faktorer av betydelse för låg följsamhet till statinbehandling vid primärprevention hos individer med diabetes utan hjärt-kärlsjukdom (med eller hypertoni), hypertoni och individer utan någon diagnos/riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom. Låg följsamhet uttryckt som PDC < 80 %. Oddskvoterna (OR) är beräknade med multipel logistisk regressionsanalys, och visas med 95 % konfidensintervall (CI).

Låg följsamhet (PDC mindre än 80 %)			
	Diabetes	Hypertoni	Ingen diagnos
	Oddskvot (95 % CI)	Oddskvot (95 % CI)	Oddskvot (95 % CI)
Ålder			
20–39	1,49 (1,27–1,75)	1,57 (1,24–1,99)	1,46 (1,28–1,67)
40–54	1,00 (referens)		
55–64	0,79 (0,72–0,86)	0,82 (0,77–0,88)	0,77 (0,72–0,82)
65–74	0,67 (0,60–0,74)	0,78 (0,72–0,84)	0,66 (0,61–0,71)
75–84	0,66 (0,57–0,76)	0,85 (0,77–0,94)	0,80 (0,71–0,90)
85+	0,86 (0,54–1,37)	1,11 (0,83–1,48)	1,01 (0,66–1,55)
Kön			
Män	1,00 (referens)		
Kvinnor	0,90 (0,83–0,97)	0,97 (0,92–1,02)	0,81 (0,77–0,86)
Inkomst			
Hög	0,79 (0,71–0,88)	0,93 (0,86–1,01)	0,82 (0,75–0,89)
Medel hög	0,85 (0,76–0,94)	0,96 (0,89–1,04)	0,85 (0,78–0,93)
Medel låg	1,05 (0,95–1,16)	1,03 (0,95–1,11)	0,94 (0,86–1,03)
Låg	1,00 (referens)		
Utbildningsnivå			
Högskola	0,97 (0,87–1,08)	1,06 (0,98–1,13)	0,96 (0,89–1,04)
Gymnasium	0,94 (0,87–1,03)	1,03 (0,97–1,10)	1,00 (0,93–1,07)
Grundskola	1,00 (referens)		
Storstad			
Ja	1,00 (referens)		
Nej	0,85 (0,79–0,92)	0,79 (0,75–0,84)	0,82 (0,77–0,86)
Statin (%)			
Simvastatin	1,00 (referens)		
Atorvastatin	1,24 (1,06–1,46)	1,27 (1,14–1,42)	1,25 (1,12–1,39)
Rosuvastatin	1,80 (1,24–2,60)	1,61 (1,29–2,00)	1,08 (0,91–1,28)
Pravastatin	2,03 (1,32–3,12)	2,94 (2,24–3,85)	1,58 (1,23–2,02)
Fluvastatin	4,28 (1,40–13,07)	1,39 (0,77–2,52)	1,40 (0,82–2,41)

Utbildningsnivå saknas: Diabetes = 1 198 (9 %) Hypertoni = 2 971 (11 %) Ingen markör = 1 531 (7 %)

Inkomst saknas: Diabetes = 20 (0,2 %) Hypertoni = 72 (0,3 %) Ingen markör = 100 (0,5 %)

Dessa exkluderades från analyserna avseende socioekonomi.

Analysen gjordes i två delar.

Följsamhetens betydelse för risken att insjukna i hjärtinfarkt (dödlig och icke-dödlig) för dem med statin som primärprevention presenteras i **Tabell 16**. För alla individer med primärprevention såg man att de med hög eller medelhög följsamhet mindre ofta insjuknade i hjärtinfarkt jämfört med dem med låg följsamhet. För dem med hög följsamhet minskade risken för att insjukna i hjärtinfarkt med 45 % jämfört med dem med låg följsamhet: (HR 0,55 95 % CI 0,42–0,72).

För individer med diabetes, okomplicerad hypertoni och utan diagnos/ riskmarkör separat fanns ett likartat mönster i alla tre grupperna. Det var mindre vanligt att insjukna i hjärtinfarkt för dem med hög- eller medelhög följsamhet till statinbehandlingen jämfört med dem som visade låg följsamhet. Risken att insjukna i hjärtinfarkt minskade med mellan 43–49 % för dem med hög följsamhet jämfört med de med låg följsamhet.

Man bör ha i åtanke att det finns fler faktorer som kan påverka sambandet mellan hög följsamhet till statinbehandling och en minskad risk för hjärtinfarkt i studien. De individer som väljer att följa

behandlingen kan också vara individer som i högre utsträckning motionerar eller äter en nyttigare kost, och därför behöver inte riskminskningen enbart bero på statinbehandlingen.

Uppföljningstiden i denna studie var begränsad, totalt mellan 2,5–3,5 år. Om man vill studera statiners effekter på total hjärt-kärlsjuklighet och total dödlighet (som oberoende orsak) bör uppföljningstiden vara längre.

Tabell 16 Konsekvenser av följsamhet till statinbehandling på icke-dödlig och dödlig hjärtinfarkt, för individer med diabetes utan hjärt-kärlsjukdom, hypertoni och individer utan någon diagnos/riskmarkör. Följsamhet (adherens) uttryckt som PDC uppdelad i; låg, medelhög och hög följsamhet. Hasardkvoter (HR) är beräknade med multipel Cox regressionsanalys, med 95 % konfidensintervall (CI).

Adherence PDC (%)		HR (95 % CI)
Diabetes	Hög (≥80)	0,51 (0,32–0,81)
	Medelhög (40–79)	0,53 (0,33–0,83)
	Låg (<40)	1.00 (referens)
Hypertoni	Hög (≥80)	0,53 (0,35–0,80)
	Medelhög (40–79)	0,78 (0,53–1,13)
	Låg (<40)	1.00 (referens)
Ingen diagnos/ riskmarkör	Hög (≥80)	0,57 (0,33–1,00)
	Medelhög (40–79)	0,90 (0,55–1,47)
	Låg (<40)	1.00 (referens)
Primärprevention (alla)	Hög (≥80)	0,55 (0,42–0,72)
	Medelhög (40–79)	0,73 (0,57–0,93)
	Låg (<40)	1.00 (referens)

Analysen är justerad för inkomst, och stratifierad på ålder, kön och tablettstatus (tabletter kvar från sista uttag vid uppföljningsårets slut).

6 Studiens styrkor och begränsningar

Denna registerstudie gör det möjligt att undersöka riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom och läkemedelsbehandling med statiner i hela Sveriges vuxna befolkning. I registerstudier där data insamlas från stora nationella register är underlaget för bedömningar av både negativa och positiva effekter mycket stort och resultaten kan bättre generaliseras till hela befolkningen. I kliniska studier påverkas följsamhet och resultat av behandling av till exempel mötet mellan patient och läkare/sjuksköterska. En tät uppföljning i en klinisk studie kan göra att följsamheten till behandlingen blir högre, men kan även påverka hur individen sköter sin totala hälsa i övrigt (kost och fysisk aktivitet). I kliniska studier ingår dessutom inte alla kategorier statinanvändare, som kvinnor, äldre och multisjuka individer, i lika hög omfattning. Det kan påverka bedömningen av risker och positiva effekter av statinanvändningen, och minskar möjligheten att generalisera resultatet till att gälla hela befolkningen. I registerstudier påverkas inte heller resultatet av hur vi ställer frågor om hälsa och sjukdom, som det riskerar att göra när vi samlar in data genom exempelvis frågeformulär.

Men registerstudier har samtidigt flera begränsningar. I de stora svenska registren som användes i denna studie finns inte uppgifter om övervikt, rökning, alkohol och fysisk aktivitet. Dessa indikatorer om levnadsvanor är alla viktiga riskfaktorer för hjärt-kärlsjuklighet.

För att studera statinanvändning i befolkningen användes uppgifter från läkemedelsregistret. Där registreras alla läkemedel som hämtats ut mot recept på apotek. Uthämtning ger ofta en mer rättvisande bild av den faktiska användningen än det som registrerats i journaler, men att hämta ut medicin innebär dock inte alltid att individerna tar tableterna. Dessutom kan det finnas personer som köper läkemedel utomlands eller vistas på sjukhem med läkemedelsförråd så att de läkemedel de behandlas med inte finns med i registren. Vi kan heller inte undersöka hur ofta läkare har förskrivit statin som individen sedan valt att inte hämta ut. Man kan inte heller se orsaker till varför man inte hämtar ut statin eller avslutar behandlingen.

Vidare är ett antal individer möjligen felklassificerade i registren. De kan ha fått fel diagnos när man fyller i uppgifter för registrering. När man använder läkemedel som markör för sjukdom i stället för en

viss diagnos kan orsaken till behandlingen klassas fel. Exempelvis kan några individer ha ett läkemedel som vanligtvis används vid högt blodtryck, men där behandlingen egentligen gäller hjärtsvikt; därför felklassificeras sådana individer i studien som att de har högt blodtryck i stället för hjärtsvikt. Effekten av felklassificering på grund av felaktig diagnos i denna studie bedöms vara av begränsad omfattning.

Vid primärprevention framgick att de som följde behandlingen hade mindre risk för att insjukna i hjärtinfarkt. Man bör dock vara medveten om att det finns fler faktorer som kan påverka sambandet mellan hög följsamhet och hälsa. De som är följsamma till statinbehandlingen kan till exempel också vara skötsamma på andra sätt, motionera mer eller äta bättre. En del av de individer som avslutar behandlingen kan göra det på grund av annan svår samtidig sjukdom, där denna sjukdom i sin tur kan vara förknippad med en viss ökad risk för hjärt-kärlsjukdom.

7 Sammanfattning och slutsats

Ett flertal studier har visat att behandling med statiner minskar risken att insjukna och dö i hjärt-kärlsjukdom, framförallt för individer som redan har kliniskt påvisbar hjärt-kärlsjukdom (sekundärprevention), orsakad av åderförkalkning. Under de senaste 10–15 åren har indikationerna för statinbehandling breddats till fler patientgrupper, och idag har ungefär 10 % av den vuxna befolkningen behandling med statiner.

Nyttan av förebyggande behandling med statiner för individer utan kliniskt påvisbar hjärt-kärlsjukdom (primärprevention), är inte lika väldokumenterad. Följsamhet till behandlingen med statiner, det vill säga i vilken omfattning man följer den ordinerade behandlingen, och huruvida man fortsätter sin behandling över längre tid, påverkar effekterna av behandlingen. Användningen av statiner och följsamhet till behandling för olika patientgrupper är inte tidigare undersökt i Sverige.

Hjärt- och kärlsjukdomar är vanliga i Sverige och omkring 40 % av svenska kvinnor och män dör av en hjärt-kärlsjukdom. Dödligheten i hjärt-kärlsjukdom har minskat till nästan hälften jämfört med under 80-talet, men fortfarande insjuknar mer än 30 000 individer i hjärtinfarkt och 40 000 individer i stroke/TIA varje år. Diabetes och okomplicerad hypertoni är vanliga sjukdomar i befolkningen, med hög risk att utveckla hjärt-kärlsjukdom.

Höga blodfetter bidrar till utvecklingen av åderförkalkning, som ofta leder till hjärtinfarkt, kärlkramp och stroke/TIA. Kvinnor har i yngre åldrar betydligt mindre risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom än män, men risken ökar med åldern och kvinnor dör i hjärt-kärlsjukdom i lika stor utsträckning som män. Hjärt-kärlsjukdomar ökar med åldern, men idag anses att åderförkalkning till stor del kan förebyggas genom förändrade levnadsvanor som rökstopp, minskad skadlig stress, förbättrad kost och ökad (regelbunden) fysisk aktivitet.

Syftet med rapporten är att undersöka användning av statiner i befolkningen, äldre än 20 år (6,97 milj.). Mer specifikt hur statiner används vid hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA, PAD (perifer aterosklerotisk kärlsjukdom), diabetes och okomplicerad hypertoni, samt att studera möjliga skillnader i behandling beroende på kön, ålder, behandlingsorsak och socioekonomiska faktorer.

Vidare var syftet att studera hur följsamhet till statinbehandling ser ut bland nya användare av statin och hur faktorer som behandlingsorsak, ålder, kön och socioekonomiska faktorer påverkar följsamheten. För individer som inte tidigare haft kliniskt påvisbar hjärt-kärlsjukdom, studerades konsekvenser av låg, medelhög och hög följsamhet avseende hjärtinfarkt (effekter av primärprevention).

Information om läkemedelsanvändning, diagnos och socioekonomi har inhämtats från nationella register.

Resultat

Tvårsnittsstudien – statinanvändning i befolkningen

En fjärdedel av den vuxna befolkningen hade en eller flera riskmarkörer (hjärt-kärlsjukdom, diabetes eller okomplicerad hypertoni). Hjärtinfarkt eller kärlkramp sågs i 2 % respektive 3 % av befolkningen och nästan 3 % hade haft stroke/TIA. PAD (perifer aterosklerotisk sjukdom) var mindre vanligt (1 %). Okomplicerad hypertoni och diabetes var vanligt förekommande och registrerades hos 10 % respektive 5 % av befolkningen.

Totalt behandlades 640 000 (10 %) med statin i befolkningen och simvastatin var det vanligaste preparatet (80 %). Andelen statinbehandlade i olika patientgrupper varierade och de som haft hjärtinfarkt behandlades i störst utsträckning (70 %). Motsvarande siffror för kärlkramp, stroke/TIA och PAD var 51 %, 43 % respektive 50 %. Knappt hälften av dem med diabetes statinbehandlades och för individer med okomplicerad hypertoni var andelen behandlade strax under 19 %. Av de statinbehandlade saknade 13 % någon diagnos/riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom.

Faktorer med störst betydelse för att en individ skulle behandlas med statin var (inom varje kategori); genomgången hjärtinfarkt, kärlkramp, diabetes, ålder mellan 55–74 år, liksom att ha flera samtidiga riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Kvinnor behandlades i mindre utsträckning än män även när faktorer som ålder togs i beaktande; kvinnor sågs ha en cirka 10 % mindre sannolikhet än män att behandlas (OR 0,88 CI 95 % 0,88–0,89). För individer med hjärtinfarkt och diabetes framgick att de med högre inkomst behandlades med statin i större utsträckning än de med låg inkomst.

Nya statinanvändare

120 000 nya användare av statiner följdes under 2,5–3,5 år. Följsamheten till statinbehandling undersöktes, varvid 59 % av de nya användarna visade hög följsamhet, det vill säga de hämtade ut statiner som täckte mer än 80 % av första årets dagar. Efter ett år kvarstod 73 % i behandling och efter 3 år var andelen som fortsatt statinbehandlingen 54 %. Faktorer av betydelse för hög följsamhet var framförallt genomgången hjärtinfarkt, hög ålder och flera samtidiga riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom. Individer med statin som primärprevention (utan diagnos/riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom, diabetes utan hjärt-kärlsjukdom eller okomplicerad hypertoni) visade lägre följsamhet till behandlingen än de med hjärt-kärlsjukdom.

Andelen behandlade med statin som primärprevention var 50 % bland nya användare. Individer med primärprevention *och med hög följsamhet till behandlingen* insjuknade mindre ofta i hjärtinfarkt, både dödlig och icke-dödlig.

Kommentarer

Sekundär prevention

För individer som har kliniskt påvisbar hjärt-kärlsjukdom finns starkt stöd i tidigare forskning för att behandling med statiner minskar sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom. I denna studie var det dock en stor andel av dem med hjärtinfarkt, stroke/TIA eller kärlkramp som inte behandlades med statin (30–50 %). Enligt Läkemedelsverkets riktlinjer bör alla individer med hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA eller PAD erbjudas behandling. Sannolikt kan man minska sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom om individer med hjärt-kärlsjukdom behandlas i större utsträckning.

Primärprevention

Andelen i befolkningen som behandlas med statiner som primärprevention ökar och hälften av alla nya användare fick en statin som primärprevention. Av nya användare var andelen utan någon diagnos eller riskmarkör alls för hjärt-kärlsjukdom 19 %. När vi jämförde individer med hög och låg följsamhet såg vi för dem med *hög följsamhet* en drygt 45 % lägre risk att insjukna i hjärtinfarkt (HR 0,55 95 % CI 0,42–0,72). När vi studerade individer med diabetes, okomplicerad hypertoni och dem utan någon riskmarkör separat, såg vi en motsvarande 43–49 % lägre risk att insjukna i hjärtinfarkt.

Det är tänkbart att individer som är följsamma till statinbehandling också samtidigt följer kostråd, slutar röka och motionerar i större omfattning än de med bristande följsamhet, varför de observerade positiva effekterna inte kan förklaras enbart av statinbehandlingen.

Det är värt att notera att individer med diabetes, höga blodfetter eller okomplicerad hypertoni enligt gällande riktlinjer i första hand ska motiveras till förändrade levnadsvanor, innan statinbehandling är aktuell. Samtidigt anges i riktlinjerna att individer med diabetes, framför allt typ 2-diabetes, har en hög risk att utveckla hjärt-kärlsjukdom, och därför i stor utsträckning bör erbjudas behandling med statiner. På grund av den höga risken hos individer med diabetes är det troligt att man kan minska sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom om dessa behandlas med statin i större utsträckning.

Kvinnor och hjärt-kärlsjukdom

Kvinnor med hjärt-kärlsjukdom behandlades med statiner i mindre omfattning än män; detta var speciellt tydligt i de yngre åldersgrupperna. Denna skillnad såg vi inte hos diabetiker, där kvinnor och män behandlades med statin i nästan lika stor utsträckning.

Hjärt-kärlsjuklighet hos kvinnor och män ser till viss del olika ut, t.ex. kan yngre kvinnor ha en annan symtombild vid hjärtsjukdom än män. Vidare insjuknar kvinnor i hjärt-kärlsjuklighet ca 10 år senare i livet än män och död i stroke är mera vanligt bland kvinnor. Dock skiljer sig inte dödligheten i hjärt-kärlsjukdom mellan kvinnor och män. I flertalet kliniska studier är andelen kvinnor mindre än män (ca 15–20 %), vilket kan påverka tolkningen av effekter av statinbehandling. Förändrade levnadsvanor hos kvinnor med bukfetma och höga triglyceridnivåer, kan ha större betydelse vid förebyggande av hjärt-kärlsjukdom än hos män.

Orsakerna till att kvinnor med hjärt-kärlsjukdom behandlades i mindre omfattning än män kunde inte undersökas vidare i denna registerstudie. Det är möjligt att kvinnor får ett recept i handen lika ofta som män, men väljer att inte hämta ut statinet. Det är också möjligt att kvinnor är mer benägna att förändra levnadsvanor än att påbörja statinbehandling.

Läkemedelsverkets riktlinjer för statinbehandling är lika för män och kvinnor med hjärt-kärlsjukdom. Det finns i flera stora studier stöd för att kvinnor med hjärt-kärlsjukdom som behandlas med statiner har en mindre risk för att återinsjukna i hjärt-kärlsjukdom. Utifrån detta perspektiv gör vi bedömningen att om kvinnor behandlades i större utsträckning än de faktiskt gör, borde hjärt-kärlsjukligheten bland kvinnor kunna minska.

Följsamhet till behandling med statin

Fyrtio procent av de nya användarna följde inte ordinerad behandling under första året, och efter 3 år hade drygt 45 % avslutat statinbehandlingen. Den låga följsamheten kan ha flera orsaker som exempelvis bristande motivation, biverkningar och annan svår sjukdom. Debatten om nyttan med statiner i media kan också ha haft betydelse. För individer med statiner som primärprevention kan låg motivation för livslång behandling vara en rimlig förklaring till den bristande följsamheten. Biverkningar vid statinbehandling är ofta dos-beroende, men vi fann att de med låga doser var mindre följsamma än de med normala eller höga doser, vilket kan tala mot att biverkningar skulle vara den dominerande orsaken till låg följsamhet.

I denna studie undersöktes följsamheten för de individer som hämtat ut statin vid minst ett tillfälle. Det finns individer som inte hämtar ut någon statin alls trots att de fått recept och det kan i sin tur, till viss del, påverka tolkningen av resultaten i studien.

Socioekonomiska faktorer

Bland individer med hjärtinfarkt och diabetes statinbehandlades de med hög inkomst oftare. Inkomst- och utbildningsnivå hade begränsad inverkan på följsamhet till statinbehandlingen.

Värdet av statiner

Tidigare studier har visat att sekundärprevention med statiner (för individer med tidigare hjärt-kärlsjukdom) är kostnadseffektivt. Det finns idag inte underlag för att bedöma om det är kostnadseffektivt att använda ett specifikt målvärde för LDL-kolesterol som styrmedel för behandling. De beräkningar som hittills gjorts av kostnadseffektivitet har byggt på antagandet att risken minskar vid behandling i samma omfattning som man sett i resultat från kliniska prövningar.

Denna studie visar att en stor andel individer med hjärt-kärlsjukdom inte har behandling med statiner och att en stor andel av dem som hämtat ut statiner inte behandlar sig regelbundet eller avslutar behandlingen. Sannolikt kan man minska sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdom om individer med hjärt-kärlsjukdom och behandlas i större utsträckning.

Det realiserade värdet av statinbehandlingen bedöms därför vara mindre än det potentiella värdet, eftersom individer som bedöms ha nytta av behandling med statiner inte behandlas. Skillnader i förskrivning av statiner på grund av socioekonomiska faktorer i studien var begränsade, men låg inkomst kan vara ett skäl till att man inte hämtar ut statiner, även om man fått ett recept.

När man skattar värdet av statinbehandlingen bör man ta hänsyn till att totalkostnaderna för behandling med statiner förväntas minska, då patentet för atorvastatin gick ut i maj 2012. Atorvastatin stod för ca 60 % av den totala kostnaden för statinerna 2011. Kostnaden för ett års behandling med atorvastatin är

idag en tiondel jämfört med innan patenten gick ut (ca 600 kr i augusti 2012 jämfört med 6 000 kr i januari 2009).

När fler individer med låg risk för hjärt-kärlsjukdom behandlas med statin förväntas marginalnyttan minska. Fler individer med låg grundrisk måste behandlas för att förhindra ett fall av hjärtinfarkt eller stroke, jämfört med hur många individer med hög grundrisk som måste behandlas för att förhindra ett sådant fall. Individer med typ-2 diabetes har i allmänhet en hög risk för att insjukna i hjärt-kärlsjukdom, och vi gör bedömningen att en större användning av statiner hos typ-2 diabetiker kan vara till avsevärd nytta.

I denna studie såg vi en lägre risk, 43–49 %, för att insjukna i hjärtinfarkt vid primärprevention hos individer med hög följsamhet jämfört med låg. Detta är en större effekt än vad som visats i tidigare kliniska prövningar där man har jämfört patienter behandlade med statiner med patienter behandlade med placebo. Sannolikt har fler faktorer än statinbehandlingen betydelse för vårt resultat. Exempelvis kan individer som är följsamma till behandlingen i högre utsträckning leva mer hälsosamt än de som inte är följsamma.

Rapportförfattarnas slutsatser är

- En stor andel av befolkningen som redan har hjärt-kärlsjukdom och som enligt riktlinjerna bör behandlas med statiner, använder inte statiner (30–60 %)
- Följsamheten till behandling med statiner är låg – 40 % tog inte läkemedlet regelbundet under första året och drygt 45 % hade avslutat behandlingen efter 3 år.
- Kvinnor använde statin i mindre omfattning än män.
- Individer med hög följsamhet till statinbehandling vid primärprevention har en lägre risk för att insjukna i hjärtinfarkt.
- Det potentiella värdet av statinbehandling utnyttjas inte fullt ut. En större användning av statiner hos individer med hög risk för hjärt-kärlsjukdom bedöms kunna vara till avsevärd nytta för både individ och samhälle.
- Registerstudier är ett viktigt verktyg för att undersöka användning och behandlingseffekter av läkemedel i befolkningen.

Rapportens begränsningar

- Rapporten kan inte studera bakomliggande orsaker till att individer inte har hämtat ut förskrivna statiner, eller orsaker till låg följsamhet till behandlingen.
- I de stora registren som används finns inte information om övervikt, fysisk aktivitet, alkohol och rökning, som alla är viktiga riskfaktorer för hjärt-kärlsjuklighet.

Framtida studier och uppföljning

- Fortsatta studier för att skatta värdet av statiner vid primärprevention är angelägna, framförallt för att undersöka effekter på övrig hjärt-kärlsjuklighet (utom hjärtinfarkt).
- Att studera blodfettsnivåer i relation till statinbehandling och hjärt-kärlsjuklighet är av vikt då värden på blodfetter används som mål för behandling.
- Orsaker till låg följsamhet bör kartläggas så att strategier för att förbättra följsamheten ska kunna utvecklas.

8 Appendix

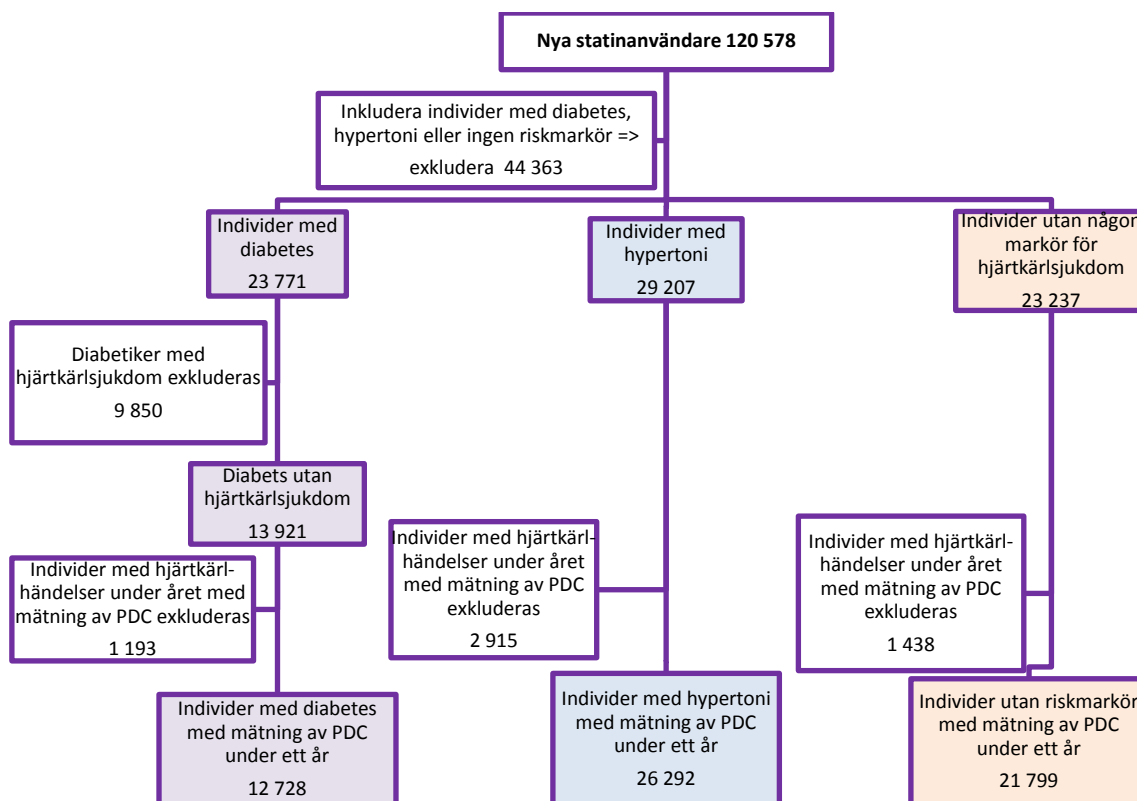
Tabell 17 Diagnos- (ICD 10), Åtgärds- (KVÅ97) och Läkemedelskoder (ATC) som använts för identifiering av sjukdomar och riskmarkörer.

Riskmarkör	ICD10	KVÅ97	ATC (1/7–2006 till 30/6–2007)
Hjärtinfarkt (MI)	Akut hjärtinfarkt (I21) Reinfarkt (återinsjuknande i akut hjärtinfarkt) (I22) Postinfarktsyndrom (I241) Gammal hjärtinfarkt (I252)	N/A	N/A
Ischemisk kranskärlsjukdom utan hjärtinfarkt (IHS – MI)	Anginösa bröstsmärtor (kärklkramp i bröstet) (I20) Andra akuta ischemiska hjärtsjukdomar (I24) Kronisk ischemisk hjärtsjukdom (I25) Exkluderat på individnivå: Personer med riskmarkör MI enligt ovan	Anastomos mellan arteria thoracica interna och koronarartärer (FNA) Anastomos mellan arteria gastroepiploica och koronarartärer (FNB) Aortokoronar venbypass (FNC) Aortokoronar bypass med kärlprotes (FND) Koronar bypass med fria artärtransplantat (FNE) Koronar trombendartärektomi (FNF) Dilatation och rekanalisering av koronarartärer (FNG)	Kärlvidgande medel vid hjärtsjukdomar (C01D)
Stroke/TIA (STR)	Cerebral infarkt (I63) Akut cerebrovaskulär sjukdom ej specificerad som blödning eller infarkt (I64) Ocklusion och stenosis av precerebrala artärer som ej lett till cerebral infarkt (I65) Ocklusion och stenosis av cerebrala artärer som ej lett till cerebral infarkt (I66) Sena effekter av cerebral infarkt (I693) Sena effekter av cerebrovaskulär sjukdom, ej specificerad som blödning eller infarkt (I694) Övergående cerebral ischemi (otillräcklig blodtillförsel till hjärnan) och besläktade syndrom (G45) Vaskulära syndrom i hjärnan vid cerebrovaskulära sjukdomar (G46)	N/A	N/A

Riskmarkör	ICD10	KVÅ97	ATC (1/7–2006 till 30/6–2007)
Perifer aterosklerotisk sjukdom PAD	Ateroskleros (åderförkalkning) (I70) Aortaaneurysm (aortabråck) (I71) Perifer vaskulär sjukdom, ospecificerad (I739) Emboli och trombos i artär (I74) Kärlsjukdomar i tarmen (K55)	Trombektomi/embolektomi (T/E) i artärer avgående från aortabågen och dess grenar (PAE) T/E i artärer avgående från aortabågen och dess grenar (PAF) Bypass-operationer från artärer avgående från aortabågen och dess grenar (PAH) Perkutan plastik på artärer avgående från aortabågen och dess grenar (PAP) Inläggande av stent i artärer avgående från aortabågen och dess grenar (PAQ) T/E i visceralartärer (PCE) T/E i visceralartärer (PCF) Bypass-operationer från suprarenala bukaortan och visceralartärer (PCH) Perkutan plastik på visceralartärer (PCP) Inläggande av stent i suprarenala bukaortan och visceralartärer (PCQ) T/E i infrarenala bukaortan och arteria iliaca (PDE) T/E i infrarenala bukaortan och arteria iliaca (PDF) Bypass-operationer från infrarenala bukaortan och arteria iliaca (PDH) Perkutan plastik på infrarenala bukaortan och arteria iliaca (PDP) Inläggande av stent i infrarenala bukaortan och arteria iliaca (PDQ) T/E i arteria femoralis och dess grenar (PEE) T/E i arteria femoralis och dess grenar (PEF) Bypass-operationer från arteria femoralis och dess grenar (PEH) Perkutan plastik på arteria femoralis och dess grenar (PEP) Inläggande av stent i arteria femoralis och dess grenar (PEQ) T/E i artärer i övre extremiteter (PBE) Trombendartäktomi i artärer i övre extremiteter (PBF) Bypass-operationer från artärer i övre extremiteter (PBH) Perkutan plastik på artärer i övre extremiteter (PBP) Inläggande av stent i artärer i övre extremiteter (PBQ) Trombektomi och embolektomi i arteria poplitea, underbens- och	N/A

Riskmarkör	ICD10	KVÅ97	ATC (1/7–2006 till 30/6–2007)
		fotartärer (PFE) Bypass-operationer från arteria femoralis och arteria poplitea (PFH)	
Andra arterioskleros relaterade diagnoser (PAC)	Hypertoni med hjärtsjukdom (I11) Hypertoni med njursjukdom (I12) Hypertoni med hjärt- och njursjukdom (I13) Sekundär hypertoni (högt blodtryck som följd av annan sjukdom) (I15) Icke reumatiska mitralisklaffsjukdomar (I34) Icke reumatiska aortaklaffsjukdomar (I35) Atrioventrikulärt block och vänstersidigt grenblock (retledningsrubbning mellan förmak och kammare respektive i den vänstra skänkeln) (I44) Andra retledningsrubbningar (I45) Hjärtstillestånd (I46) Paroxysmal takykardi (I47) Förmaksflimmer och förmaksfladder (I48) Andra hjärtarytmier (I49) Hjärtinsufficiens (I50)	N/A	Hjärtglykosider (C01A) Antiarytmika, klass I och III (C01B) Loop-diuretika (C03C) Klopidogrel (B01AC04) Tiklopidin (B01AC05) Dipyridamol (B01AC07) Trombocyttaggregationshämmande medel, kombinationer (B01AC30)
Diabetes	Diabetes mellitus typ 1 (E10) Diabetes mellitus typ 2 (E11)	N/A	Insuliner och analoger (A10A) Blodglukossänkande medel, exkl. insuliner (A10B)
Hypertoni utan annan riskmarkör (HYP)	Essentiell hypertoni (högt blodtryck utan känd orsak) (I10) Exkluderat på individnivå: Personer med annan riskmarkör enligt ovan	N/A	Antihypertensiva medel (C02) Beta-receptorblockerande medel (C07) Kalciumantagonister (C08) Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet (C09) Tiazider (C03A) Tiazidbesläktade diuretika (C03B)

Figur 19:



9 Lista över figurer

- Figur 1 Studiepopulationen uppdelad på individer med och utan riskmarkörer samt med och utan statinbehandling. Befolkningens storlek är ett medelvärde mellan 31 december 2006 och 31 december 2007 för att motsvara befolkningen 1 juli 2007.* _____ 21
- Figur 2 Riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom i befolkningen. Antal individer i totalbefolkningen med riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom. Riskmarkörerna omfattar hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA, perifer aterosklerotisk kärlsjukdom (PAD), potentiellt aterosklerotiska tillstånd (PAC), diabetes och okomplicerad hypertoni. En individ kan ha en eller flera riskmarkörer.* _____ 22
- Figur 3 Hjärtinfarkt i befolkningen. Antal individer som haft hjärtinfarkt, per 1 000 invånare i Sveriges län (1 juli 2007). Standardiserat för ålder och kön.* _____ 23
- Figur 4 Samsjuklighet hos individer med hjärt-kärlsjukdom. Figuren illustrerar totalt antal individer som har registrerats med kranskärlssjukdom (hjärtinfarkt och kärlkramp) stroke/TIA och PAD (perifer aterosklerotisk kärlsjukdom). Antal individer med kranskärlssjukdom, stroke/TIA och PAD med annan samtidig hjärt-kärlsjukdom anges i skärningarna (mörkare partier)* _____ 24
- Figur 5 Statinbehandlade. Antal individer per 1 000 invånare i olika åldersklasser som behandlades med statin (1 juli 2006–30 juni 2007). Under x-axeln totalt antal individer med statin i varje åldersgrupp.* _ 25
- Figur 6. Antal statinbehandlade individer per 1 000 invånare i Sveriges län 1 juli 2006–30 juni 2007. Standardiserat för ålder och kön.* _____ 26
- Figur 7. Antal individer som behandlats med statin 1 juli 2006–30 juni 2007, totalt och uppdelat på typ av statin. (preparat som uthämtats vid första uthämtningstillfället)* _____ 28
- Figur 8 Statinbehandling vid riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom. Andel individer (%) med hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA, PAD, PAC, diabetes eller hypertoni som behandlats med statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007 i befolkningen (åldersjusterad till män).* _____ 31
- Figur 9 Hjärtinfarkt; Andel (%) män och kvinnor med hjärtinfarkt som behandlats med statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007, i olika åldersklasser (under x-axeln antal män och kvinnor med hjärtinfarkt i respektive åldersgrupp)* _____ 32
- Figur 10 Stroke/TIA; Andel (%) män och kvinnor med som behandlats med statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007, i olika åldersklasser (under x-axeln antal män och kvinnor med stroke i respektive åldersklass)* _____ 33
- Figur 11 Diabetes. Andel (%) män och kvinnor med diabetes, som behandlats med statiner mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007, i olika åldersklasser (under x-axeln totalt antal män och kvinnor med diabetes i respektive åldersklass)* _____ 34
- Figur 12 Diabetes; Andel individer med diabetes som behandlats med statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007 i relation till diabetesbehandling. Diabetes uppdelat enligt; enbart diagnos utan någon läkemedelsbehandling, insulinbehandlade, tablettbehandlade (perorala anti-diabetika) och kombinationsbehandling med insulin och tablettbehandling. Under x-axeln totalt antal individer med diabetes i varje ålder- och behandlingsgrupp* _____ 33
- Figur 13 Diabetes. Andel (%) individer med diabetes, med eller utan kranskärlssjukdom (hjärtinfarkt och/eller kärlkramp) i olika åldersklasser som behandlats med statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007. (Under x-axeln: totalt antal diabetiker i olika åldrar uppdelat i dem med respektive utan kranskärlssjukdom.)* _____ 34

<i>Figur 14 Okomplicerad hypertoni. Andel (%) män och kvinnor med okomplicerad hypertoni som behandlats med statiner mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007, i olika åldersklasser (under x-axeln totalt antal män och kvinnor med hypertoni i respektive åldersklass)</i>	37
<i>Figur 15 Antal individer som hämtat ut statiner, totalt och uppdelat på typ av statin (uthämtad statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007, utan uttag under 12 månader dessförinnan)</i>	45
<i>Figur 16 Följsamhet till statinbehandlingen över tid (persistens). Andel av statinanvändarna som kvarstod i behandling efter 3–36 månader, i relation till hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke/TIA, PAD (perifer aterosklerotisk sjukdom) och PAC (annan sjukdom relaterad till aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom).</i>	44
<i>Figur 17 Följsamhet till statinbehandlingen över tid (persistens). Andel individer med diabetes, hypertoni eller ingen diagnos/riskmarkör som kvarstår på statinbehandling efter 3–36 månader.</i>	51
<i>Figur 18 Följsamhet till statinbehandlingen över tid (persistens). Andel nya statinanvändare som kvarstod på behandling efter 3 -36 månader i relation till inkomst (hög, medelhög, medellåg och låg), och utbildningsnivå (högskola, gymnasium och grundskola).</i>	46
<i>Figur 19 Flödesschema för inklusion i studiepopulationen; nya användare med statinbehandling som primärprevention</i>	60

10 Lista över tabeller

<i>Tabell 1 Beskrivande data för individer med och utan statinbehandling samt totalt i befolkningen (20 år och äldre). Antal och andel individer i befolkningen, i relation till ålder, kön, diagnos och antal riskmarkörer.</i>	27
<i>Tabell 2 Kostnader (total och egenavgift) för respektive statin. Antal och andel (%) som hämtat ut respektive statin år 2008 jämfört med år 2011. (data hämtat från Concise, Apotekens Service AB:s försäljningsdatabas)</i>	28
<i>Tabell 3. Faktorer av betydelse för att individen ska ha behandlats med statiner mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007. Oddskvoterna (OR) beräknade med multivariat logistisk regressionsanalys, med 95 % konfidensintervall (CI).</i>	35
<i>Tabell 4 Hjärtinfarkt i relation till utbildningsnivå, boende i storstadsregion och inkomst. Antal individer med hjärtinfarkt och andel (%) som behandlats med statiner mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007.</i>	36
<i>Tabell 5 Hjärtinfarkt. Faktorer av betydelse för att individer med hjärtinfarkt ska ha behandlats med statiner mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007. Oddskvoter (OR) beräknade med multivariat logistisk regressionsanalys, med 95 % konfidensintervall (CI).</i>	37
<i>Tabell 6 Diabetes; Övriga diagnoser och antal övriga riskmarkörer för hjärt-kärlsjukdom hos individer med diabetes. Antal individer och andel med statinbehandling.</i>	38
<i>Tabell 7 Diabetes; Antal och andel individer som behandlats med någon statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007 i relation till utbildningsnivå, boende i storstad och inkomst.</i>	38
<i>Tabell 8 Faktorer av betydelse för att individer med diabetes ska ha som behandlats med någon statin mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007. Oddskvoterna (OR) beräknade med multivariat logistisk regressionsanalys, med 95 % konfidensintervall (CI).</i>	39
<i>Tabell 9 Beskrivande data rörande de nya statinanvändarna, som behandlats med någon statin för första gången mellan 1 juli 2006 och 30 juni 2007. Antal och andel (%) individer i relation till ålder, kön, diagnoser/riskmarkörer, utbildning, inkomst och boende i eller utanför storstadsregion.</i>	40
<i>Tabell 10 Följsamhet (adherens) till statinbehandling. Antal och andel med låg, medel och hög följsamhet uttryckt som PDC (Proportion of days covered - andel dagar täckta med statinbehandling under året). Indelat i, låg < 40 %, medel 40–79% och hög ≥ 80 % följsamhet</i>	41
<i>Tabell 11 Typ och dos (tablettstyrka) av respektive statin i relation till låg följsamhet. Antal och andel individer som behandlades med respektive statin per dos (låg och hög). Andel med låg följsamhet uttryckt som PDC < 80 %, bland dem som behandlades med hög respektive låg dos.</i>	42
<i>Tabell 12 Faktorer av betydelse för individens följsamhet till statinbehandling. Följsamhet under första året (adherens) uttryckt som PDC mer än 80 % Oddskvoterna (OR) beräknade med multivariat logistisk regressionsanalys, och visas med 95 % konfidensintervall (CI)</i>	43
<i>Tabell 13 Följsamhet under hela uppföljningstiden (persistens). Faktorer av betydelse för att individen skulle avbryta statinbehandlingen under uppföljningstiden. Hasardkvoter (HR) beräknade med multivariat Cox regressionsanalys, med 95 % konfidensintervall (CI).</i>	46
<i>Tabell 14 Beskrivande data av 61 409 nya användare av statiner som primärprevention: diabetes utan hjärt-kärlsjukdom (med eller utan hypertoni), hypertoni och statinanvändare utan någon riskmarkör. Antal och andel (%) individer i relation till ålder, kön, inkomst, utbildningsnivå, boende i storstadsregion och typ av statin.</i>	47

Tabell 15 Faktorer av betydelse för låg följsamhet till statinbehandling vid primärprevention hos individer med diabetes utan hjärt-kärlsjukdom (med eller utan okomplicerad hypertoni), okomplicerad hypertoni och individer utan någon diagnos/riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom. Låg följsamhet uttryckt som PDC <80 %. Oddskvoternarna är (OR) beräknade med multivariat logistisk regressionsanalys, och visas med 95 % konfidensintervall (CI). _____ 49

Tabell 16 Konsekvenser av följsamhet till statinbehandling på icke-dödlig hjärtinfarkt, dödlig+icke dödlig hjärt-kärlsjukdom och total dödlighet för individer med diabetes utan hjärt-kärlsjukdom, hypertoni och individer utan någon diagnos/riskmarkör. Följsamhet (adherens) uttryckt som PDC uppdelad i; låg, medelhög och hög följsamhet. Hasardkvoter (HR) beräknade med multivariat Cox regressionsanalys, med 95 % konfidensintervall (CI). _____ 50

Tabell 17 Diagnos- (ICD 10), Åtgärds- (KVÅ97) och Läkemedelskoder (ATC) som använts för identifiering av sjukdomar och riskmarkörer. _____ 55

11 Referenser

- ¹ World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. World Health Organization, Geneva, Switzerland (2008)
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
- ² Socialstyrelsen, Dödsorsaker 2010.
- ³ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–52.
- ⁴ Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2006;27:994–1005.
- ⁵ Socialstyrelsen. Hjärtinfarkter 1987–2010. Socialstyrelsen, Stockholm (2011). ISBN: 978-91-86885-71-7.
- ⁶ American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1989; 12: 573–79.
- ⁷ Lindholm, LH, Agenäs I, Carlberg B, Dahlgren H, de Faire U, Hedblad B, Hjemdahl P, Kahan T, Lindholm L, Manhem K, Persson M, Ribacke M, Ränzlöv E, Samuelsson O, Svärdsudd K. Måttligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturöversikt. Volym 1 & 2. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering 2004. SBU-rapport 170/1 pp 1–514 & 170/2, 1–248.
- ⁸ Wilson PW, D’Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
- ⁹ Socialstyrelsen. Läkemedelsstatistik 2011.
- ¹⁰ Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. 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.
- ¹¹ Taylor F, Ward K, Moore THM et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD004816.
- ¹² Wahlberg G. Det totala serumkolesterolvärdet mellan 5 och 8 mmol/l. *Läkartidningen* 2008;105:2788-9.
- ¹³ Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid lowering therapy – a review of the evidence. *Journal of Internal medicine*. 2006;259:493–519.
- ¹⁴ Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81:18–25.
- ¹⁵ Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998;97:1453–60.
- ¹⁶ MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.

-
- ¹⁷ Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–7.
- ¹⁸ VLDL, Apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial. Sacks FM et al. *Circulation* 2000;102(16):1886–92.
- ¹⁹ Prospective, Studies, Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55.000 vascular deaths. *The Lancet*. 2007 2007/12/7/;370(9602):1829–39.
- ²⁰ Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222, primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention. *Trial (MRFIT)*. *JAMA* 1986;256:2823–8.
- ²¹ Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–45.
- ²² Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, et al. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis*.
- ²³ Assmann G, Schulte H, Funke H, et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl M):8–14.
- ²⁴ Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Information från Läkemedelsverket. 2006;17(3):16–97(kost för att förebygga hjärt-kärlsjukdom).
- ²⁵ Origin Trial Investigators Gerstein H, Yusuf S, Rydén L, Bosch J, Richardson L, Dagenais G, Diaz R, Johnston P, Maggioni A, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle M, Vige R. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. Doi: 10.1056/NEJMoa1203859. (published online June 11, 2012).
- ²⁶ van der Ploeg HP, Chey T, Korda RJ, Banks E, Bauman A. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Arch Intern Med*. 2012; 172(6):494–500.
- ²⁷ Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation 2005. Prevention av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med lipidreglerande medel.
- ²⁸ Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008. Beslutsstöd för prioriteringar. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008.
- ²⁹ European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal* 2012; 33,1635–1701.
- ³⁰ Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227–239.
- ³¹ Wilhelmsen L, Wedel H, Conroy R, et al. Det svenska SCORE-diagrammet för kardiovaskulär risk. *Läkartidningen* 2004; 101(20):1798–801.
- ³² Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–5.
- ³³ Riskscore.org.uk

-
- ³⁴ Stevens R, Kothari V, Adler AI, et al. UKPDS 56: The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes. *Clinical Science* 2001; 101:671–9.
- ³⁵ Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart diseases: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344:1383–89.
- ³⁶ The long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349–57.
- ³⁷ Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405–10.
- ³⁸ LaRosa JC Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425–35.
- ³⁹ High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med* 2006; 355:549–559.
- ⁴⁰ Chopra V, Wesorick DH, Sussman JB, Greene T, Rogers M, Froehlich JB, Eagle KA. Effect of perioperative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis. *Saint S. Arch Surg*. 2012; 147(2):181–9.
- ⁴¹ Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Wassmer G, Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 18;4:CD008493.
- ⁴² Downs JR, Clearfield M, Weis S, 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.
- ⁴³ WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 1984, 2:600–4.
- ⁴⁴ Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685–96.
- ⁴⁵ Gæde P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353:617–622.
- ⁴⁶ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371(9607):117–25.
- ⁴⁷ Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–16.
- ⁴⁸ Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Drugs* 2004; 64(Suppl 2):43–60.

-
- ⁴⁹ Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2998–3007.
- ⁵⁰ Clinical guidelines and evidence of review for familial hypercholesterolemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolemia. 2008. National Institutes of Health and Clinical Excellence (NICE).
- ⁵¹ Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. NIH publication 02-5215; 2002. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP).
- ⁵² Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227–239. NCEP report.
- ⁵³ Endo A, Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K. Inhibition of cholesterol synthesis in vitro and in vivo by ML-236A and ML-236B, competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Eur J Biochem.* 1977; 77:31–36.
- ⁵⁴ Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2010;10 Suppl 1:10-7. doi:
- ⁵⁵ Genomgång av läkemedel vid blodfetsrubbingar. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. 2009
- ⁵⁶ Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–45.
- ⁵⁷ Law M, Rudnicka AR. Statin safety:a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(8A):52C.
- ⁵⁸ Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf,* 22 (2000); pp. 441–457.
- ⁵⁹ Pedersen TR; Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996, 156:2085–92.
- ⁶⁰ Landsberg PJ, Mitchel YB, Shapiro D et al. Long-term efficacy and tolerability of simvastatin in a large cohort of elderly hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 1995;116:153–62.
- ⁶¹ Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, et al. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med.* 2005; 165:2671–6.
- ⁶² (FDA) J.A. Staffa, J. Chang, L. Green Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med,* 346 (2002), pp. 539–540.
- ⁶³ Paul M Ridker, M.D., Eleanor Danielson, M.I.A., Francisco A.H. *et al.* for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein *N Engl J Med* 2008; 359:2195–2207.
- ⁶⁴ Statin Use and Risk of Diabetes Mellitus in Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Culver A, Ockene I S, Balasubramanian R et al. *Arch Intern Med.* 2012;172(2):144–152.
- ⁶⁵ Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value in Health* 2008;11:44–7.

-
- ⁶⁶ Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Khan ZM. The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidaemia: a review. *Int J Clin Pract.* 2008;62:76–87.
- ⁶⁷ Caetano PA, Lain JMC, Morgan SG. Toward a Standard Definition and Measurement of Persistence with Drug Therapy: Examples from Research on Statin and Antihypertensive Utilization. *Clinical Therapeutics* 2006;28:1411–24.
- ⁶⁸ Simons LA, Ortiz M, Calcino G Long term persistence with statin therapy -- experience in Australia 2006-2010. *Aust Fam Physician.* 2011;40(5):319–22.
- ⁶⁹ Lesén E, Sandström TZ, Carlsten A, Jönsson AK, Mårdby AC, Sundell KA. A comparison of two methods for estimating refill adherence to statins in sweden: The RARE project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;(10):1073–9.
- ⁷⁰ Hjemdahl P, Allhammar A, Heaton C, Hulting J, Kahan T, Malmström R, Martinsson A, Rücker F, Schenck-Gustafsson K, Schwieler J, Törnerud M, Wettermark B. SBU bör utreda vad som är en evidensbaserad o kostnadseffektiv statinanvändning. 2009;(32-33):1992–4.
- ⁷¹ Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–45.
- ⁷² Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess.* 2007; (14):1-160, iii–iv.
- ⁷³ Aaron P Mitchell, Ross J Simpson. Statin cost effectiveness in primary prevention: A systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States *BMC Research Notes* 2012, 5:373
- ⁷⁴ Gerdtham UG, Persson U, Carlsson KS. Värdet av nya läkemedel. En förstudie. SNS Förlag, Stockholm, Sweden; 2011.
- ⁷⁵ Lindgren P, Jönsson B. Cost–effectiveness of statins revisited: lessons learned about the value of innovation. *Eur J Health Econ* 2011; DOI 10.1007/s10198–011–0315–1.
- ⁷⁶ Melander A. Statiner - effekter, patientnytta, användning, vinster, kostnader: en rapport från NEPI. Apotekarsocietetens förlag, Stockholm 2002.
- ⁷⁷ Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P, Van Ganse E on behalf of the EuroMedStat group. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997–2003. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:543–551.
- ⁷⁸ Wettermark B, Hjemdahl P. Har vi råd med en bra kolesterolsänkande behandling? Budgetunderlag för behovsbaserade statinkostnader i Stockholms län. *Läkartidningen.* 2001;98:5472–83.
- ⁷⁹ Godman B, Shrank W, Andersen M, Berg C, Bishop I, Burkhardt T, Garuolienè K, Herholz H, Joppi R, Kalaba M, Laius O, McGinn D, Samaluk V, Sermet C, Schwabe U, Teixeira I, Tilson L, Tulunay FC, Vlahović-Palčevski V, Wendykowska K, Wettermark B, Zara C, Gustafsson LL. Comparing policies to enhance prescribing efficiency in Europe through increasing generic utilisation: changes seen and global implications. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2010;10:707–722
- ⁸⁰ Godman B, Shrank W, Andersen M, Berg C, Bishop I, Burkhardt T, Garuoliene K, Herholz H, Joppi R, Kalaba M, Laius O, Lonsdale J, Malmström RE, Martikainen JE, Samaluk V, Sermet C, Schwabe U, Teixeira I, Tilson L, Tulunay FC, Vlahovic´-Palcevski V, Wendykowska K, Wettermark B, Zara C, Gustafsson LL. Policies to enhance prescribing efficiency in Europe: findings and future implications. *Frontiers in Pharmacology* 2011;1:1–16.

⁸¹ 4-länsgruppen. Läkemedel 2007 - en jämförelse baserad på Socialstyrelsens läkemedelsregister. En samverkan mellan Region Skåne, Stockholms läns landsting, Västra Götalandsregionen samt Landstinget i Östergötland. Linköping 2008. <http://www.nepi.net/res/dokument/lakemedel2007benchmarking4lan.pdf>

⁸² Ohlsson H, Chaix B, Merlo J. Therapeutic traditions, patient socio-economic characteristics and physicians' early new drug prescribing – a multilevel analysis of rosuvastatin prescription in South Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:141–150.

⁸³ Hjerpe P, Ohlsson H, Lindblad U, Boström KB, Merlo J. Understanding adherence to therapeutic guidelines: a multilevel analysis of statin prescription in the Skaraborg Primary Care Database. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:415–423.

⁸⁴ Norman C, Zarrinkoub R, Hasselström J, Godman B, Granath F, Wettermark B. Potential savings without compromising the quality of care. *Int J Clin Pract* 2009;63:1320–6.

⁸⁵ NEPI – nätverk för läkemedelsepidemiologi. NEPI-rapport: Blodfettsänkande läkemedel - effekter av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets genomgång februari 2009. Linköping 2010.

⁸⁶ Billie Pettersson, Mikael Hoffmann, Per Wändell, Lars-Åke Levin: Utilization and Costs of Lipid-Modifying Therapies following Health Technology Assessment for the new reimbursement scheme in Sweden. *Health Policy* 2011;104:84–91.

⁸⁷ Silwer L, Lundborg CS, Petzold M. Prevalence of purchase of antihypertensive and serum lipid-reducing drugs in Sweden--individual data from national registers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:37–42.

⁸⁸ Öppna jämförelser av hälso- och sjukvårdens kvalitet och effektivitet. Jämförelser mellan landsting 2011. Socialstyrelsen. Stockholm 2011. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-11-1/Sidor/default.aspx>

⁸⁹ Ringbäck Weitoft G, Ericsson Ö, Löfroth E, Rosén M. Equal access to treatment? Population-based follow-up of drugs dispensed to patients after acute myocardial infarction in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:417–24.

⁹⁰ Wettermark B, Persson A, von Euler M. Secondary prevention in a large stroke population: a study of patients' purchase of recommended drugs. *Stroke* 2008;39:2880–5.

⁹¹ Sjölander M, Eriksson M, Glader E-L. Few sex differences in the use of drugs for secondary prevention after stroke: a nationwide observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 911–919.

⁹² Fhärm E, Cederholm J, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Rolandsson O. Time trends in absolute and modifiable coronary heart disease risk in patients with Type 2 diabetes in the Swedish National Diabetes Register (NDR) 2003–2008. *Diabet Med* 2012;29:198–206.