

VESTA 2017

**Patienter som slutat med Simvastatin på grund av biverkningar.
En journalstudie på Hässelby vårdcentral.**

Linda Kadem, ST-läkare i Allmänmedicin, Hässelby Vårdcentral
2017

Klinisk handledare: Ronny Jayasuriya, specialist i Allmänmedicin, Hässelby
Vårdcentral

Vetenskaplig handledare: Holger Theobald, docent och specialist i
allmänmedicin på Sektionen för allmänmedicin KI och Akademiskt
primärvårdscentrum

Sammanfattning

Bakgrund

Hjärt- och kärlsjukdomar bland de vanligaste dödsorsakerna i Sverige. För patienter som har en ökad risk för hjärt-och kärlsjukdomar rekommenderas behandling av förhöjda nivåer av blodfetter med statiner. Ca 750 000 svenskar står på läkemedlet Simvastatin.

De senaste åren har Kloka listan rekommenderat statinet Simvastatin som lipidsänkande behandling vid hyperkolesterolemi. Vid behandling med Simvastatin kan man utveckla biverkningar.

Syfte

Syftet med denna studie var att studera patienterna på Hässelby vårdcentral som slutat med Simvastatin behandling på grund av biverkningar.

Metod

Studien är en journalbaserad retrospektiv tvärsnittsstudie på Hässelby vårdcentral. För att få fram studiedeltagarna användes Medrave och journaldata ur Take care där man hittade studiedeltagarna via läkemedelslistan. Där extraherades samtliga patienter som under tidsperioden 1 jan 2014–31 dec 2014 blivit insatta på Simvastatin via Hässelby vårdcentral och följdes upp fram till 31 dec 2016. Via Excel valdes 100 stycken patienter slumpmässigt fram för att delta i studien. Manuell läsning av journalerna skedde för att identifiera de patienter som inkluderades eller exkluderades i studien.

Resultat

I denna studie inkluderades totalt 100 patienter som fått utskrivet Simvastatin under perioden 1 jan 2014–31 dec 2016. 48 kvinnor och 52 män inkluderades i studien och inga patienter exkluderades. Utav dessa 100 patienter hade 8% slutat med Simvastatin pga biverkningar.

Slutsats

Resultaten av studien visade att 8% av patienterna på Hässelby vårdcentral som sattes in på Simvastatin utvecklade biverkningar som fick dem att sluta med Simvastatin inom loppet av 2 år. Fyndet talar för att det är av stor vikt att man som läkare frågar gällande eventuella biverkningar av detta läkemedel.

MESH-termer: Hyperlipidemi, Simvastatin, Biverkningar, Patientjournale

Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	2
Bakgrund.....	3
Syfte.....	5
Frågeställningar.....	5
Material och metod.....	6
Statistik.....	7
Etiska övervägande.....	8
Resultat.....	9
Diskussion.....	11
Slutsats.....	12
Referenser.....	13
Bilagor.....	14

Bakgrund

Hjärt- och kärlsjukomar är en av de vanligaste dödsorsakerna i Sverige. För patienter som har en ökad risk för hjärt-och kärlsjukdomar rekommenderas behandling av förhöjda nivåer av blodfetter med statiner. Följande statiner som finns ute på marknaden är:

- Simvastatin
- Atorvastatin
- Pravastatin
- Lovastatin
- Fluvastatin

Statiner kom till marknaden 1987 som ett läkemedel för att behandla de höga blodfetts nivåerna och simvastatin rekommenderas som förstahandsval. Simvastatin finns i doserna 10,20,40 och 80 milligram. Detta läkemedlet är receptbelagd. (1, 2)

Den rekommenderade startdosen av Simvastatin är 20 mg. Blodprover tas efter 4 veckor för att kontrollera effekten statinet har haft på blodfetterna. Blodprover som kontrolleras är följande:

- Totalkolesterol: normalt värde 5,0 millimol per liter,
- LDL: högst 3,0 millimol per liter,
- HDL: inte lägre än 1,0 millimol per liter,
- Triglycerider: högst 2,0 millimol per liter. (3,4,8)

Vid återbesök till läkaren framkommer det vanligtvis om patienten har känt av några biverkningar eller inte. De vanligaste biverkningarna är muskelsmärter.

I vissa sällsynta fall kan myopati utvecklas till rabdomyolys, vilket är muskelsönderfall med utsöndring av myoglobulin i urinen och akut njursvikt. (1, 9, 10)

Enzymet HMG-CoA reuktas är den essentiella delen i den kemiska processer som påverkas av statiner som Simvastatin. Detta enzym hämmas av statiner som därmed reglerar kolesterolsyntesen. (2, 6, 7)

Ju högre nivå av HMG-CoA reuktashämmande aktivitet det finns i plasman desto högre risk för är det för biverkningar som myopati.

Andra biverkningar av Simvastatin som betecknas som sällsynta (>1/10 000, <1/1 000) är neurologiska besvär så som yrsel, huvudvärk, stickningar och myrkrypningar, gastrointestinala som kräkningar, illamående, diarré, förstoppning och buksmärter.

Dermatologiska som hudutslag, håravfall och klåda. Anemi. (2, 3, 5)

I en av de största studierna som gjorts avseende Simvastatin 40mg som refereras till i FASS.se avseende "Heart Protection Study" där man studerade under fem år 20 536 patienter. 10 269 patienter behandlades med Simvastatin 40mg/dag, placebo 10 267 patienter. I denna studie fick 4,8% av de som behandlats med Simvastatin biverkningar jämfört med 6,1% av patienterna i placebogruppen Dock studerades endast allvarliga biverkningar som CPK, myalgi och transaminasstegring i denna studien. I samma studie påvisades att patienter som behandlades med Simvastatin dosen 80 mg/dag oftare fick myopati än de patienter som behandlades med 20mg/dag. (2)

Ca 750 000 svenskar står på läkemedlet Simvastatin. (11)

De senaste åren har Kloka listan rekommenderat statinet Simvastatin som lipidsänkande behandling vid hyperkolesterolemi.(12)

Därför är det av intresse att kartlägga hur stor andel av patienterna som utvecklar biverkningar till följd av Simvastatin behandlingen i Hässelby vårdcentral då detta är oklart.

Syfte

Syftet med denna studie var att studera patienterna på Hässelby vårdcentral som slutat med Simvastatin på grund av biverkningar.

Frågeställning

Avseende patientgruppen med Simvastatinmedicinering under perioden 1 jan 2014–31 dec 2016 på Hässelby vårdcentral.

1. Hur stor andel av patienter som behandlats slutade på grund av biverkningar?
2. Fanns det någon signifikant skillnad i andelen kvinnor och män som slutat på grund av biverkningar?
3. Hur stor andel av patienterna som slutat på grund av biverkningar stod på Simvastatin 10–20 mg/dag respektive högre doser?

Material

Studien är en journalbaserad retrospektiv tvärsnittsstudie på Hässelby vårdcentral. Hässelby vårdcentral är landstingsdriven och belägen i en förort i Stockholm med drygt 21 000 listade patienter. På Hässelby vårdcentral jobbar 10 allmänspecialister, 11 ST-läkare och 5 vikarierande läkare. De flesta av vårdcentralens patienter har utländsk bakgrund.

Inklusionskriterier: Samtliga patienter som studerades i denna studie är över 18 år och har blivit insatta på Simvastatin under perioden 1 jan 2014–31 dec 2016 oavsett diagnos.

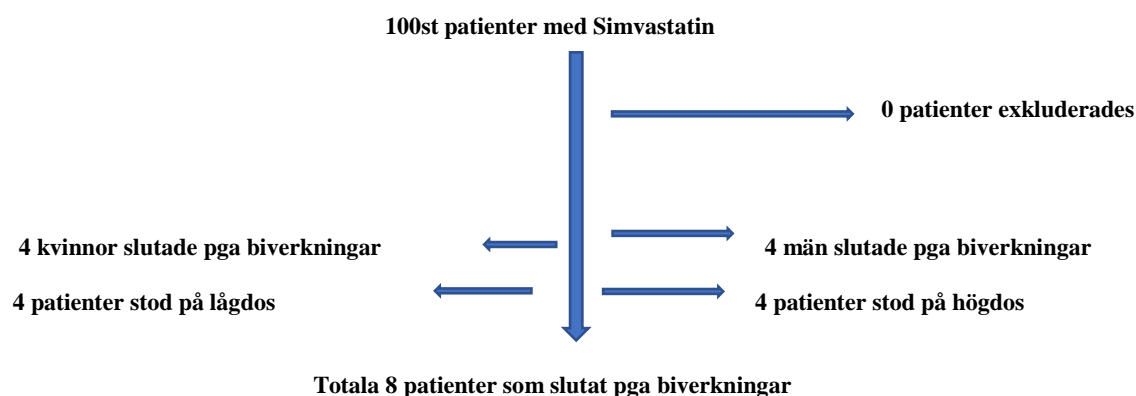
Exklusionskriterier: De patienter som har skyddad ID exkluderades från denna studie. Även patienter där tydlig information saknas i journalen om orsak till utsatt behandling exkluderades från studien.

Metod

För att få fram studiedeltagarna användes rapportgeneratoren Medrave och journalsystemet Take Care där man hittade studiedeltagarna via läkemedelslistan. Från journalsystemet extraherades samtliga patienter som under tidsperioden 1 jan 2014- 31 dec 2014 blivit insatta på Simvastatin via Hässelby vårdcentral och data från journalerna till dessa patienter registrerades fram till 31 dec 2016. Totalt hittades 836 patienter. Via Excel valdes slumpmässigt fram 100 stycken patienter för att delta i studien, detta med hjälp av Therapeutic Classification kod (ATC kod) Simvastatin (10AA01). Därefter genomlästes journalerna manuellt för att identifiera patienter som skulle inkluderas eller exkluderas i studien. Via en kodnyckel kodades och avidentifierades studiedeltagarnas personnummer. På studiematerialet gjordes en manuell genomläsning av journalerna, var god se Tabell 1.

Uppgifter som extraherades ur journalen.

- Patienter som slutat med Simvastatin pga biverkningar =0 och patienter som fortsätter eller slutat av andra skäl med Simvastatin= 1.
- Andel av patienter som slutat pga Simvastatin biverkningar då de stod på olika doser, lågdos 10–20 mg/dag=0 respektive högre dos=1.
- Kön; kvinna=0 och man=1



Figur 1. Flödesschema över urvalsprocessen av studiepopulationen.

För de statistiska beräkningarna överfördes rådata till Excel för statistisk bearbetning och därefter användes Past som är ett statistikprogram.

Tabell 1. Variabler extraherades ur journalen.

	Patient ID Kod	Kön	Andel patienter som slutat pga biverkning av Simvastatin och stod på lågdos 10-20mg respektive högre dos.	Patienter som slutat med Simvastatin respektive patienter som fortsätter eller slutat av andra skäl med Simvastatin
Kodning		Kvinna=0 Man=1	Lågdos=0 Högdos=1	Slutat pga biverkning=0 Slutat pga andra skäl eller fortsätter=1

Statistik

Dos av Simvastatin är data på intervallnivå. Patienterna indelades i en grupp med lågdos (10-20mg) och en grupp med högdos (>20mg) vilket gör om data till nominaltyp, liksom data om man slutat med Simvastatin eller inte. Skillnaden mellan de två grupperna i andel som slutat värderas med Fishers test. Variabeltypen för kön är nominal liksom för uppgift om man slutat eller ej. Skillnaden mellan andel av könen som slutar med Simvastatin har beräknats med Fishers test. Skillnaden räknades som signifikant om p är mindre än 0,05.

Etiska överväganden

I denna studie granskades journaler som inte alltid var skrivna av studieledaren. De patienter som är med i studien kan utsättas för integritetsintrång. Likaså kan integritetsintrång upplevas av läkarkollegorna som skrivit studiedeltagarnas journaler. På grund av sekretess gentemot studiedeltagarna samt deras läkare avkodades och avidentifierades studiedeltagarnas identitetsnummer. Denna kodnyckel förvarades i ett låst skåp och förstördes efter avslutad studie. Kollegorna på Hässelby vårdcentral informerades muntligt avseende denna studie vid ett läkarmöte och patienterna via en anslagstavla som kunde hittas i väntrummen; var god se bilaga 1.

Studien skedde på uppdrag av verksamhetschefen. Var god se bilaga 2. Studieledaren fick då logga in i journalsystemet som behörig och läsa journalerna som har analyserats och redovisats enbart på gruppnivå.

Förhoppningsvis kommer studieresultaten att bidra till förbättringar för framtida behandlade patienter.

Resultat

I denna studie inkluderades totalt 100 patienter som fått Simvastatin utskrivet under perioden 1 jan 2014–31 dec 2016. Inga patienter exkluderades. 48 kvinnor och 52 män inkluderades i studien. Utav dessa 100 patienter hade 8% slutat med Simvastatin pga biverkningar.

Studiedeltagare som slutat pga biverkningar bestod utav 50 % kvinnor och 50 % män.
(Tabell 2)

Tabell 2. Skillnaden mellan kvinnor och män som slutat med Simvastatin (n=100)

Kön	Antal som slutat pga biverkningar	Antal som ej slutat pga biverkningar	Signifikans
Kvinna	4	44	P=0,9 (ns)
Man	4	48	
Totalt antal studiedeltagare	8	92	

Ingen statistisk skillnad påvisades mellan könen.

Utav de 8% patienter som slutat pga biverkningar behandlades 50% av patienter på lågdos (10-20mg) och 50% av patienter på högdos (>20mg) med Simvastatin.

Skillnaden mellan de två grupperna i andel som slutat värderades med Fishers test. (Tabell 3)

För de som avslutat behandlingen fanns det ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de som behandlats med hög dos och låg dos Simvastatin.

Tabell 3. Antal patienter med lågdos respektive högdos Simvastatin som slutat pga biverkningar.

Dos	Antal som slutat pga biverkningar	Antal som ej slutat pga biverkningar	Signifikans
Lågdos (10-20mg)	4	61	p = 0,4(ns)
Högdos (>20mg)	4	31	
Totalt antal studiedeltagare	8	92	

Diskussion

I denna rapport studerades 100 patienter. Studiedeltagarna bestod utav 48 kvinnor och 52 män. I studien fann man att 8% slutade med Simvastatin pga biverkningar. 50% var kvinnor och 50% män. Av de patienter som slutat stod hälften på lågdos och hälften på högdos utav Simvastatin

8% av denna studiens deltagare slutade medan jämfört med "Heart protection Study" där man såg att 4,8% utvecklade biverkningar. (2) Varför just denna studien visade en högre andel som utvecklade biverkningar kan bero på vilken läkare våra studiedeltagare haft och hur djupt läkaren penetrerade patientens anamnes innan Simvastatinet sattes ut. Kanske berodde patientens dåvarande besvär på en annan orsak än just den nyinsatta Simvastatin behandlingen.

En annan anledning till resultatet i den här studie kan vara att den inkluderade avsevärt färre patienter i denna studien jämfört med "Heart protection Study" där man under fem år studerade 20 536 patienter.

I studien såg man inte någon signifikant skillnad i andelen kvinnor och män som slutat med Simvastatin pga biverkningar. Dock hade vi 4% fler män än kvinnor i denna studie vilket kan ha lett till ett annat resultat om könsfördelningen hade varit jämlik. Dock förfaller detta som osannolikt, då inga studier hittats som stödjer en skillnad mellan könen och utvecklingen av Simvastatin biverkningar.

Enligt kloka listan brukar patienterna börja med startdosen 20mg/dag som anses som lågdos i vår studie och över 40mg/dag som högdos. Hos våra studiedeltagare som slutade pga biverkningar låg 50% på lågdos och 50% på högdos av Simvastatin. Av de resterande 92% som ej utvecklade biverkningar stod 61% av patienterna på lågdos och 31% på högdos Simvastatin.

Styrkor och svagheter

Styrkor:

1. I denna studien undersöktes just ett specifikt läkemedel vilket medförde att studiedeltagarna enkelt kunde identifieras med Medrave och via journalerna.
2. Alla studiedeltagare kunde inkluderas med Medrave som är ett journalbaserat program. Efter noggrann genomläsning av journalerna samlades uppgifterna som söktes för denna studien, vilket kan ha minskat risken att missa data, jämfört med

studier där man endast förlitar sig på dataprogram och kan missa relevanta uppgifter för studien.

Svagheter:

Få patienter ingick i studien.

1. Fler män än kvinnor var med i studien. Hade man kanske fått annat resultat vid jämnare könsfördelning?
2. Studietiden var möjligtvis för kort, 2år, kanske hade man fått annorlunda resultat om man kunnat följa upp patienterna i flera år, då vissa patienter kan utveckla efter flera års medicinering biverkningar flera år senare.

Implikationer

Våra resultat visar att det finns ett antal patienter som slutat med Simvastatin på grund av misstänkte biverkningar, därför anses det av stor vikt att man följer upp patienterna efter insatt behandling, och fortsätta att fråga om eventuella biverkningar vid årskontroller.

Framtida studier

Det hade varit väldigt intressant att göra denna studien på flera vårdcentraler samt på fler studiedeltagare och därefter jämföra resultaten. Kanske kan man se att vissa vårdcentraler är flitigare på att fånga upp patienter med biverkningar av Simvastatin än andra? På så sätt kan eventuellt onödigt lidande av Simvastatin minska.

Slutsats

Resultaten av studien visade att 8% av patienterna på Hässelby vårdcentral som sattes in på Simvastatin utvecklade biverkningar som fick dem att sluta med Simvastatin inom loppet av 2 år. Fyndet talar för att det är av stor vikt att man som läkare frågar gällande eventuella biverkningar av detta läkemedel.

Referenser

1. Wilt TJ, Bloomfield HE, Macdonald R et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2004; 164:1427-36.
2. FASS. 2017. Simvastatin. Vårdpersonal. Biverkningar.
<http://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20080219000026#side-effects>
3. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Health S, Matsuda F, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy- a genomewide study. *N Engl J Med.* 2008;359:789-99.
4. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1998;81:582-7.
5. Owczarek J et al. Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanism. *Pharmacological Reports.* 2005;57:23–34.
6. Maritz FJ. Efficacy and dangers of statin therapy. *Cardiovasc J S Afr.* 2002;13:200–3.
7. Scott RS, Lintott CJ, Wilson MJ. Simvastatin and side effects. *New Zealand Medical Journal.* 1991;104:493–5.
8. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: A systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation.* 2006;114:2788–97.
9. Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A. Adverse effects of statins- mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf.* 2009;4:209–28.
10. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ.* 2008;337:1159-62
11. Simvastatin (2017). www.simvastatin.se
Hämtad 2017-09-15
12. Kloka listan 2017. Stockholms läns läkemedelskommitté. Stockholms läns landsting. 2017.

Bilaga 1. Informationsbild i väntrum Hässelby Vårdcentral

KVALITETSARBETE PÅGÅR

**På Hässelby Vårdcentral gör vi granskningar av vår datajournal i kvalitetssyfte av olika slag för att ständigt förbättra och utveckla vården. Sådan görs för närvarande av vår ST-läkare. Om du har frågor eller synpunkter eller önskar att din journal inte skall granskas är du välkommen att kontakta verksamhetschefen via följande email:
asa.petersson@sll.se**

Bilaga 2.

**Denna studien sker på uppdrag av verksamhetschefen Åsa Petersson på Hässelby
Vårdcentral under perioden 2017. Vid frågor kontakta verksamhetschefen via följande
email: asa.petersson@sll.se**