

Statiner och dödlighet i covid-19

Behandling med blodfettssänkande läkemedel, så kallade statiner, är inte kopplad till högre risk att dö i covid-19. Det visar resultaten från Centrum för epidemiologi och samhällsmedicins (CES) registerstudie. I vissa grupper, särskilt hos personer med kranskärslsjukdom, syns ett samband mellan statinanvändning och lägre dödlighet i covid-19. Resultaten understryker vikten av att behandlingsrekommendationer för statiner följs under pandemin.

Bakgrund

Statiner vanligaste läkemedlet mot höga blodfetter

Coronapandemin fortsätter att utvecklas snabbt. Just nu är antalet bekräftade fall av covid-19 globalt omkring 85 miljoner och cirka 1,8 miljoner människor beräknas ha avlidit hittills (1). Det pågår intensivt arbete för att identifiera möjliga förebyggande insatser, och en rad befintliga läkemedel testas i pågående studier. Dessutom fortgår kartläggningen av riskfaktorer för svåra symtom och död i covid-19. Rekommendationer för behandling och prevention uppdateras löpande utifrån det aktuella kunskapsläget.

Särskilt intresse har riktats mot läkemedel som är lätta att administrera, kostnadseffektiva och har gynnsam säkerhetsprofil. En av de läkemedelsgrupper som har diskuterats är statiner (blodfettssänkande HMG-CoA-reduktashämmare). Statiner är i dag det vanligast förskrivna läkemedlet mot höga blodfetter och används i stora patientgrupper för behandling och prevention vid diabetes och hjärt-kärlsjukdom. Personer med dessa sjukdomar är överrepresenterade bland individer som drabbas av svår covid-19-sjukdom (2).

Ett led i kartläggningen av pandemin

Statiner minskar nivåerna av det skadliga kolesterolet (LDL-kolesterol). Det har dessutom inflammations- och blodproppshämmande effekter (3). Hyperinflammation och blodproppsbildning har visat sig vara delar av den kliniska bilden vid svår covid-19-sjukdom. Det har lett till att statiner föreslagits som en möjlig förebyggande behandling (4). Samtidigt gav tidiga rapporter om låga LDL-nivåer hos covid-19-patienter (3) upphov till diskussioner om möjliga risker med statinbehandling.

I denna rapport jämförs risken att dö i covid-19 för individer med och utan statinbehandling. Jämförelsen är gjord i befolkningen i stort såväl som i grupper med högre risk att utveckla svår covid-19-sjukdom. Grupper är kategoriserade efter ålder, kön och tidigare sjuklighet i tillstånd som är viktiga indikationer för statinförskrivning.

Rapporten är ett led i Region Stockholms kartläggning av pandemin på uppdrag av Hälso- och sjukvårdsförvaltningen. Rapporten är framtagen vid Centrum för

epidemiologi och samhällsmedicin (CES) vid Region Stockholm, och arbetet har skett med stöd av forskare vid Karolinska Institutet.

Metod

Studiepopulation och val av analys

Vi undersökte anonymiserade registerdata för alla personer över 45 år som var folkbokförda i Stockholms län under 2019 och fortsatt bosatta där 1 mars 2020. Statinanvändning mättes som uthämtning av statinpreparat (ATC-kod C10AA) på recept eller via Apodos under perioden 1 mars 2019 till 28 februari 2020. Avlidna i covid-19 identifierades via Socialstyrelsens dödsorsaksregister till och med 1 oktober 2020, och därefter som dödsfall inom 30 dagar efter en laboratoriebekräftade covid-19-diagnos i SmiNet till och med 11 november 2020.

Statiner ska inte användas vid graviditet eller aktiv leversjukdom. För att utesluta individer med dessa kontraindikationer mot statiner, exkluderades alla individer yngre än 45 år samt de som diagnostiserats med aktiv leversjukdom under de senaste fem åren.

I vår huvudanalys jämförde vi alla individer som hämtat ut statiner med de som inte gjort det i hela populationen. Det innebär att långtidsanvändare såväl som nya användare inkluderades. I ett nästa steg undersökte vi om en eventuell koppling mellan statiner och död i covid-19 varierade med ålder, kön eller diabetes och kranskärlssjukdom. I en sensitivitetsanalys, utformad för att efterlikna en randomiserad läkemedelsprövning, jämfördes sedan nya användare med icke-användare. Nya användare definierades då som personer som inte hämtat ut recept på statiner under perioden 28 februari 2018 till 1 mars 2019.

Analysstrategin speglar aktuell farmakoepidemiologisk metodkunskap.

Så studerades samband mellan användning och död

Vi använde så kallad Cox-regression för att studera sambandet mellan statinanvändning och död i covid-19 och justerade för möjliga störfaktorer (eller confounders). Störfaktorer är i det här sammanhanget faktorer som kan påverka både statinanvändning och risken att dö i covid-19, och därmed leda till snedvridna resultat. Vi justerade för sociodemografiska faktorer inklusive ålder, kön, bostadsområde, särskilt boende, födelseland, trångboddhet, yrke, utbildning och inkomst. Uppgifterna hämtades från Statistiska centralbyråns LISA (Longitudinell integrationsdatabas för sjukförsäkrings- och arbetsmarknadsstudier).

Vi justerade även för registerbaserade uppgifter om tidigare sjuklighet och läkemedelsuttag från Region Stockholms VAL-databaser. Då inkluderades diagnoser under den senaste femårsperioden av cancer, diabetes typ 1 och typ 2, fetma, lipidrubbnings, demens, andra neurologiska sjukdomar, hypertoni, hjärtsvikt, kranskärlssjukdom, förmaksflimmer, stroke och annan cerebrovaskulär sjukdom, kronisk lungsjukdom och njursvikt. Även uttag av recept på ACE-hämmare, angiotensin II receptorblockerare och antikoagulantia, det senaste året innan pandemin inkluderades.

Resultaten redovisas i form av hazard ratios (HR). Måttet anger den relativa risken för att en viss händelse ska inträffa i en grupp jämfört med en annan grupp. Ett HR-värde av 2 betyder till exempel en fördubblad risk jämfört med

referensgruppen. Konfidensintervall (KI), med 95-procentig konfidensgrad, redovisas också som ett mått på hur statistiskt säkra resultaten är: Vida konfidensintervaller tyder på större osäkerhet, och om värdet 1 ingår i intervallet kan resultatet bero på slumpen.

Resultat

Vid pandemins början var totalt 965 979 personer i åldern 45 år och äldre bosatta i Stockholms län. Efter att personer med kontraindikation mot statiner exkluderats återstod 963 876 individer med medianåldern 60 år. Av dessa hade 171 745 individer gjort uttag av recept på statiner under året innan pandemin, varav 22 943 var nya användare.

Under uppföljningstiden avled 2 554 individer av hela studiepopulationen i covid-19. Av dessa hade 774 stycken hämtat ut recept på statiner under året innan pandemin.

Kopplingen mellan receptuttag för alla statinanvändare och risken att dö i covid-19 presenteras i tabell 1 på nästa sida. Efter justering för olika störfaktorer hade individer som behandlats med statiner en något lägre risk jämfört med de individer som inte behandlats med statiner (HR 0,87; 95 procent KI 0,78–0,96). Den negativa kopplingen var mer uttalad bland personer som tidigare diagnostiserats med kranskärlssjukdom (HR 0,70; 95 procent KI 0,58–0,84), men varierade i övrigt inte anmärkningsvärt mellan de olika redovisningsgrupperna.

Sensitivitetsanalysen där långtidsanvändare exkluderades, och gruppen som behandlades med statiner därför endast utgjordes av nya användare, gav liknande resultat som huvudanalysen för hela studiepopulationen (HR 0,89; 95 procent KI 0,67–1,18) såväl som för personer med diagnos av kranskärlssjukdom (HR 0,57; 95 procent KI 0,32–1,00).

Tabell 1. Relativ risk (hazard ratio, HR, och konfidensintervall, KI) för död i covid-19 i relation till receptuttag av statiner under året innan pandemin, i a) hela befolkningen och enligt indelning efter b) ålder, c) kön och tidigare diagnos av d) kranskärlssjukdom eller e) diabetes typ 2. Inkluderar personer 45 år och äldre utan kontraindikation mot statiner med uppföljning av dödsfall till och med 11 november 2020 i Stockholms län.

| | Antal döda i covid-19 | Antal individer | HR (95% KI) | P-värde |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|---------|
| a) Totalt | | | | |
| Ej statin användare | 1 780 | 794 234 | 1,00 (referens) | |
| Statin användare | 765 | 169 642 | 0,87 (0,78–0,96) | <0,01 |
| b) Ålder | | | | |
| <i>45–69 år</i> | | | | |
| Ej statin användare | 215 | 609 427 | 1,00 (referens) | |
| Statin användare | 85 | 75 801 | 0,91 (0,65–1,29) | 0,60 |
| <i>70–79 år</i> | | | | |
| Ej statin användare | 340 | 122 806 | 1,00 (referens) | |
| Statin användare | 230 | 61 829 | 0,90 (0,73–1,10) | 0,29 |
| <i>80+ år</i> | | | | |
| Ej statin användare | 1 225 | 62 001 | 1,00 (referens) | |
| Statin användare | 450 | 32 012 | 0,84 (0,74–0,95) | <0,01 |
| c) Kön | | | | |
| <i>Män</i> | | | | |
| Ej statin användare | 861 | 371 052 | 1,00 (referens) | |
| Statin användare | 502 | 95 959 | 0,89 (0,78–1,02) | 0,10 |
| <i>Kvinnor</i> | | | | |
| Ej statin användare | 919 | 423 182 | 1,00 (referens) | |
| Statin användare | 263 | 73 683 | 0,83 (0,71–0,98) | <0,05 |
| d) Kranskärlssjukdom | | | | |
| <i>Har diagnos</i> | | | | |
| Ej statin användare | 261 | 12 599 | 1,00 (referens) | |
| Statin användare | 307 | 39 518 | 0,70 (0,58–0,84) | <0,001 |
| <i>Har ej diagnos</i> | | | | |
| Ej statin användare | 1 519 | 781 635 | 1,00 (referens) | |
| Statin användare | 458 | 130 124 | 0,88 (0,78–1,00) | <0,05 |
| e) Diabetes typ 2 | | | | |
| <i>Har diagnos</i> | | | | |
| Ej statin användare | 336 | 37 721 | 1,00 (referens) | |
| Statin användare | 369 | 55 260 | 0,85 (0,72–1,01) | 0,06 |
| <i>Har ej diagnos</i> | | | | |
| Ej statin användare | 1 444 | 756 513 | 1,00 (referens) | |
| Statin användare | 396 | 114 382 | 0,84 (0,74–0,96) | <0,01 |

Diskussion

Inget stöd för ökad dödlighet vid användning av statiner

Sammanfattningsvis ger denna registerstudie från Stockholms län inte stöd för någon ökad dödlighet hos individer som tagit ut recept på statiner under året före pandemin. Den ger i stället stöd för en svagt minskad dödlighet kopplad till statiner, särskilt hos personer som tidigare diagnostiserats med kranskärlssjukdom.

Resultatet ligger i linje med flera observationsstudier av statiner hos sjukhusvårdade patienter med covid-19 (3). En färsk dansk registerstudie visade dock inte något samband mellan receptuttag av statiner och risk för inläggning

på sjukhus för covid-19 (5). Tolkningen av tidigare resultat försvåras dock av metodologiska problem.

Statiners eventuellt förebyggande effekter

Vår studie har styrkor eftersom den är avgränsad till att belysa eventuella förebyggande effekter och baseras på hela befolkningen. Den rör dessutom förskrivning av statiner under året innan pandemin, så att sjuklighet i covid-19 inte kunnat påverka receptuttagen (resultaten speglar därför inte s.k. omvänd kausalitet). Ytterligare en styrka är att utfallet död i covid-19 enligt Dödsorsaksregistret, är relativt specifikt i jämförelse med till exempel sjukhusinläggning eller totaldödlighet.

Experimentella kliniska och prekliniska studier visar att det finns möjliga biologiska mekanismer som kan förklara hur statiner skulle kunna förebygga ett allvarligt sjukdomsförlopp eller dödsfall i covid-19 (3). De innefattar en dämpning av det inflammatoriska svaret (s.k. immunmodulering, specifikt minskning av proinflammatoriska cytokiner och hyperinflammation) och minskad benägenhet för blodproppsbildning i samband med infektionen (3).

Stärker nuvarande rekommendation

Sammanfattningsvis stärker resultaten från den här studien nuvarande rekommendation om att fortsätta behandling med statiner hos de individer som har indikation enligt gällande riktlinjer. Med tanke på att hjärt-kärlsjukdom tycks vara en riskfaktor för död i covid-19 kan farmakologisk behandling för att förebygga nya hjärt-kärlhändelser vara särskilt viktig under pandemin. Statiner anses också generellt vara en säker läkemedelsgrupp med få allvarliga biverkningar (6). Samtidigt är den kliniska bedömningen, inklusive risken för skadliga läkemedelsinteraktioner, i det enskilda fallet allttjämt avgörande för behandlingsbeslut.

Behovet av effektiv förebyggande behandling för covid-19 kommer att kvarstå även när vaccin finns tillgängliga. I väntan på resultaten av pågående randomiserade kontrollerade läkemedelsprövningar kan observationsdata bidra med underlag. De kunskapsvinster som görs nu kan dessutom förbättra utgångsläget vid framtida epidemier. Vi hoppas att denna rapport kan bidra till kunskapsutvecklingen och en så evidensbaserad användning av statiner som möjligt.

Referenser



1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*; published online Feb 19. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).
2. Socialstyrelsen. Uppdatering av tidigare rapport gällande identifiering av riskgrupper som löper störst risk att drabbas av ett särskilt allvarligt sjukdomsförlopp vid insjuknande i covid-19. Socialstyrelsen, publicerad 2 juni, 2020. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/riskgrupper-uppdatering-1juni-covid19.pdf>.
3. Minz MM, Bansal M, Kasliwal RR. Statins and SARS-CoV-2 disease: Current concepts and possible benefits. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Oct 23;14(6):2063-2067. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.021.
4. Gupta, A., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>




5. Butt JH, Gerds TA, Schou M, Kragholm K, Phelps M, Havers-Borgersen E, Yafasova A, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Køber L, Fosbøl EL. Association between statin use and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2020 Dec 4;10(12):e044421. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044421. PMID: 33277291.
6. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, Rajkumar CA, Connolly S, Cegla J, Stride C, Sever P, Norton C, Thom SAM, Shun-Shin MJ, Francis DP. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med*. 2020 Nov 26;383(22):2182-2184. doi: 10.1056/NEJMc2031173. Epub 2020 Nov 15. PMID: 33196154.

Läs mer

CES har gett ut fler rapporter om coronapandemin och dess potentiella effekter på folkhälsan och om utvecklingen i Stockholms län.

Läs rapporterna på www.folkhalsoguiden.se/covid19

 Rapport 2021:1
 ISBN: 978-91-87691-72-0

 Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin
 Box 45436, 104 31 Stockholm
 ces.sls@sl.se

Författare: Rita Bergqvist, Michael Lundberg,
Viktor Ahlqvist, Maria-Pia Hergens, Cecilia Magnusson.

Kontaktperson: Cecilia Magnusson
E-post: cecilia.magnusson@sl.se
Telefon: 08-123 371 77