

Riktlinjer för behandling med lipidsänkande läkemedel vid prevention av hjärt-kärlsjukdom

Bland lipidsänkande läkemedel är statiner bäst dokumenterade vid prevention av hjärt-kärlsjukdomar. Den aktuella prisbilden har tillsammans med dokumentation betydelse för kostnadseffektiv terapi och val av preparat. Simvastatin rekommenderas som förstahandsval av terapigruppen för hjärta-kärl i Västra Götaland.

När skall man mäta blodlipider?

Befolkningsinriktad screening av hyperkolesterolemi saknar idag ett vetenskapligt underlag vad beträffar klinisk nytta och kostnadseffektivitet. Blodlipider skall endast mätas om indikation för lipidsänkande behandling kan finnas. I synnerhet bör de riskgrupper som definieras i faktabrutan nedan fokuseras.

Riskvärdering

Riskgrupp 1

- Etablerad kranskärlssjukdom
- Annan aterosklerotisk sjukdom
- Diabetes mellitus
- S-kolesterol >8,0 mmol/L eller LDL-kolesterol >6,0 mmol/L
- Familjär hyperkolesterolemi

Riskgrupp 2

Personer med hög risk för att utveckla kranskärlssjukdom på grund av andra riskfaktorer:

- Hypertoni
- Rökning
- Övervikt, särskilt bukfetma
bukomfång män >102 cm;
kvinnor >88 cm
- Kronisk njursjukdom
- Uttalad ärftlighet för kranskärlssjukdom (män yngre än 55 år, kvinnor yngre än 65 år)

Hög risk enligt Score-diagrammet
(se nästa sida)

Vad skall mätas? Fastprov är önskvärt

- Kolesterol
- Triglycerider
- HDL-kolesterol
- LDL-kolesterol
- (apoB, apoAI, apoB/apoAI)

Önskvärd nivå

- Kolesterol <5,0 mmol/L
(Riskgrupp 1 <4,5 mmol/L)
- LDL-kolesterol <3,0 mmol/L
(Riskgrupp 1 <2,5 mmol/L)
- apoB <0,9 mg/mL
apoB/apoAI <0,8 för män,
<0,7 för kvinnor

Indikatorer för ökad risk

- Triglycerider >1,7 mmol/L
- HDL-kolesterol <1,0 mmol/L för män,
samt <1,3 mmol/L för kvinnor

Målsättning med intervention är i första hand att nå önskvärda nivåer av kolesterol och LDL-kolesterol. För patienter i riskgrupp 1 är målvärdet för LDL-kolesterol 2,5 mmol/L och totalkolesterol 4,5 mmol/L. För unga patienter med etablerad kärlsjukdom bör en målnivå för LDL-kolesterol på <2,0 mmol/L övervägas. För patienter med akut koronart syndrom finns visst vetenskapligt stöd för statinbehandling oberoende av kolesterol-nivåer. Höga triglycerider och lågt HDL-kolesterol är indikatorer för ökad risk och kan stärka indikationen för behandling.

Kvoten apoB/apoAI är generell en stark riskindikator och har vissa fördelar framför LDL/HDL. I synnerhet vid kombinerad hyperlipidemi, eller om det är svårt att få fastprov, kan apoB/ApoAI vara av värde. LDL kan ej beräknas om S-triglycerider är >4,0 mmol/L. För att styra behandling kan apoB vara ett alternativ till LDL (målvärde apoB <0,9 mg/mL). Det vetenskapliga underlaget för att styra behandlingen med kvoten är fortfarande otillräckligt.

Utredning/behandling

Annan orsak ska övervägas t ex diabetes, hypothyreos, leversjukdom, njursjukdom och vissa läkemedel (t ex progesteron, anabola steroider och kortikosteroider).

Hyperlipidemi är inget isolerat fenomen utan skall ses och behandlas som en del av den totala riskprofilen.

Basen för all behandling är icke farmakologiska åtgärder med aktiv intervention mot tobaksrökning, för bättre kost, ökad motion och viktreduktion. Dessa åtgärder har oftast moderat effekt på kolesterol och LDL-kolesterol

Tre viktiga observanda:

- Blodlipider skall endast mätas om indikation för lipidsänkande behandling kan finnas.
- Livsstilsråd rörande rökstopp, kostval och ökad fysisk aktivitet är angeläget vid all form av prevention av hjärt-kärlsjukdom.
- Preventiv behandling med statiner skall endast ges till riskgrupperna som definieras i faktabrutan Riskvärdering.

och mera uttalad effekt på triglycerider och HDL-kolesterol. Med en kombination av åtgärder kan en bättre effekt erhållas.

Läkemedelsbehandling är oftast indicerad vid etablerad kärlsjukdom, vid familjär hyperkolesterolemi och vid diabetes (riskgrupp 1). För individer i riskgrupp 2 bör i första hand livsstilsmodifierande åtgärder initieras. För denna riskgrupp bör dock farmakologisk behandling övervägas om den totala risken för kardiovaskulär död är >5% på tio år. Riskvärdering kan göras med hjälp av de riskdiagram som utvecklats (se nästa sida).

Män och kvinnor med samma risk ska behandlas lika.

Patienter med uttalad hypertriglyceridemi (S-TG >8 mmol/L) löper risk för att utveckla akut pankreatit. Bakomliggande metabol rubbning bör utredas. Ofta bör också dessa patienter remitteras till läkare med speciellt intresse för lipidrubbningar.

Hos äldre är behovet av individualiserad behandling ofta större med hänsyn till samsjuklighet, polyfarmaci och livskvalitet. Dokumentation av effekt av lipidsänkande terapi i sekundärprevention finns upp till 80 års ålder.

Statiner

Statiner är förstahandsmedel vid hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi. Statiner sänker effektivt LDL-kolesterol medan effekten på triglycerider oftast är liten. Statiner har också en viss HDL-höjande effekt.

Simvastatin är väl dokumenterat och har lågt pris och skall därför användas i första hand. Startdos 20 mg med dositering till 40 mg, beroende på terapivar. Ibland kan 10 mg vara tillräckligt. Maxdos 80 mg är godkänt men ökad risk för biverkningar föreligger. För primärprevention till patienter i riskgrupp 2 bör dosen i allmänhet ej överskrida 40 mg. Nås inte målvärdena bör insatserna riktas mot andra riskfaktorer snarare än att öka till maximal dos av statin.

Hos patienter med etablerad ateroskleros och höga utgångsvärden eller vid familjär hyperkolesterolemi nås ibland inte målvärden ens med maxdos simvastatin. Mer potenta och dyrare statiner är då indicerade. Atorvastatin ges i dosintervallet 20-80 mg, och rosuvastatin 10-40 mg. I högsta dos kan LDL-kolesterol sänkas med 50-60%. Atorvastatin har mera dokumentation avseende effekt på morbiditet och mortalitet. I maxdos har rosuvastatin en något större effekt på LDL och apoB.

Full effekt av statinbehandling nås inom 3 veckor. Att starta behandling med statin vid etablerad hjärtsvikt är i allmänhet inte indicerat.

Biverkningar

Vanligaste biverkan är transaminasstegegring, varför transaminaser bör kontrolleras före behandling, samt inom 6 månader och vid dosjustering. Muskelsmärter förekommer och i mycket sällsynta fall rhabdomyolys. Interaktion med bl a fibrater, cyklosporin och erytromycin ökar risken för muskelsmärter.

Kolesterolabsorptionshämmare

Hos patienter i riskgrupp 1 som inte når målvärden med hög dos statin kan kombinationsbehandling med statin och ezetimib övervägas. Morbiditets- och mortalitetsstudier saknas för ezetimib både i mono- och kombinationsterapi.

Fibrater

Behandling med fibrater är aktuellt vid uttalad kombinerad hyperlipidemi eller vid uttalad hypertriglyceridemi, särskilt i kombination med lågt HDL-kolesterol. I denna patientgrupp finns kliniska studier som visat minskad kardiovaskulär morbiditet.

Kombinationsbehandling med fibrat och statin kan bli aktuellt vid kombinerad hyper-

lipidemi. Om kombinationen bedöms indicerad bör ökad observans avseende statinrelaterade muskelsmärter iakttagas.

Bland fibrater är gemfibrozil bäst dokumenterat i kliniska studier. Övriga fibrater är fenofibrat och bezafibrat.

Biverkningar

Gastrointestinala besvär är vanligt. Ökad risk för gallsten. Kontroll av transaminaser rekommenderas vid insättning och i samband med ordinarie lipidkontroller.

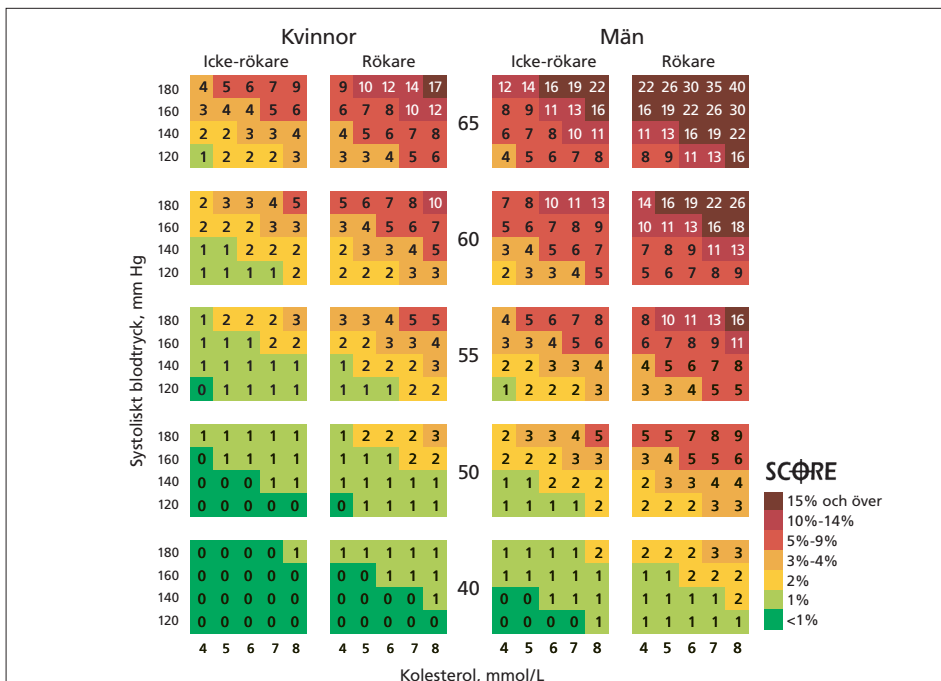
Gallsyrabindare (resiner)

På grund av obehaglig smak och konsistens samt gastrointestinala biverkningar används gallsyrabindande resiner sällan i monoterapi. I kombination med statin vid hyperkolesterolemi utgör de ett alternativ till kolesterolabsorptionshämmare.

Nikotinsyra preparat

Nikotinsyra preparat används sällan vid behandling av hyperkolesterolemi på grund av biverkningar. Nikotinsyra kan reducera LDL-kolesterol med upp till 30%, triglycerider med 20-80% och höja HDL-kolesterol med 15-25%.

Indikationen är framför allt uttalad kombinerad hyperlipidemi, då eventuellt i kombination med statin, samt vid uttalad hypertriglyceridemi. Användningen begränsas av framför allt besvärande flush samt risk för försämrad glukosolerans. En minskad morbiditet i hjärtsjukdom vid behandling med nikotinsyra är dock väl dokumenterat i flera studier. Nyare beredningar kan i viss utsträckning minska biverkningarna.



Anvisningar för SCORE-diagrammet

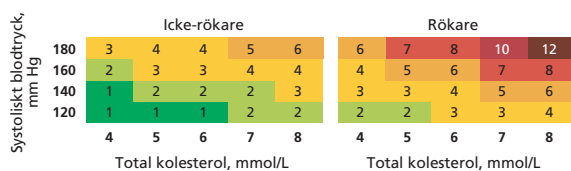
Risken att dö till följd av kranskärslsjukdom eller stroke under en 10-årsperiod kan uppskattas med SCORE diagrammet. Risken är beroende på ålder, kön, rökning, totalkolesterolnivå och systoliskt blodtryck. Om den totala 10-års risken är >5% (högrisk men utan manifest kärlsjukdom, riskgrupp 2) bör man förutom att ge livsstilsråd även överväga farmakologisk behandling.

Adapted from the Full Text of the European Guidelines on CVD Prevention. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on CVD prevention in clinical practice. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14 Suppl 2:51-113. Reproduced with permission of the European Society of Cardiology. © 2007 ESC

Det svenska SCORE-diagrammet inkluderar inte HDL-kolesterol. I den europeiska versionen finns även riskdiagram baserat på kvoten totalkolesterol/HDL-kolesterol (Conroy et al, 2003) I de europeiska riktlinjerna finns också ett diagram för att beräkna relativ risk (Graham et al, 2007).

Tabell för beräkning av den relativa risken för kardiovaskulär mortalitet.

Kan användas oberoende av ålder och kön.



I åldergruppen 60-65 år rekommenderas 10% som gränsen för hög risk. För yngre individer kan man med fördel använda den relativa risken. För patienter med diabetes bör den från diagrammet skattade risken multipliceras med 5 för kvinnor, med 3 för män. Efter genomgången hjärtinfarkt multipliceras värdet i tabellen med faktor 5 för bägge könen.

FÖR ARBETSGRUPPEN JUNI 2009

Olov Wiklund – professor, Verksamhetsområde Kardiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Lennart Andrén – överläkare, Klinisk farmakologi, Verksamhetsområde Medicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Lena Gustafsson - apotekare, Läkemedelsenheten, Västra Götalandsregionen

Referenser

Behandling med lipidsänkande läkemedel vid prevention av hjärt-kärlsjukdom. Information från Läkemedelsverket 2003:(14)4.

Prevention av aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom med lipidreglerande läkemedel – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2005:(16)1.

Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Information från Läkemedelsverket 2006:(17)3.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007 (28):2375-2414.

R.M Conroy et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003 (24):987-1003.

Wilhelmsen L, Wedel H, Conroy R & Fitzgerald T. Det svenska SCORE-diagrammet för kardiovaskulär risk. Öppnar för bättre möjligheter att förebygga hjärt-kärlsjukdom. Läkartidningen 2004;101:1798-1801.