

Lipidsänkande behandling vid kardiovaskulär prevention

Fastställd maj 2019 av Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen. Giltig till maj 2021.

Huvudbudskap

- Statiner är de bäst dokumenterade lipid-sänkande läkemedlen för prevention av hjärt-kärlsjukdomar. Atorvastatin rekommenderas som förstahandsval.
- Sträva mot att nå målvärden. Målvärde LDL <1,8 mmol/L vid mycket hög risk och <2,6 mmol/L vid hög risk.
- Livsstilsråd rörande rökstopp, kostval och ökad fysisk aktivitet är angeläget vid all form av prevention av hjärt-kärlsjukdom.

Riskgrupper

Läkemedelsbehandling är oftast indicerad hos individer med mycket hög och hög risk. Hos dem med måttlig och låg risk räcker det vanligen med enbart icke-farmakologisk behandling.

Mycket hög risk

– målvärde LDL <1,8 mmol/L

- Sekundärprevention vid arteriosklerotisk sjukdom såsom ischemisk hjärtsjukdom, t.ex. efter hjärtinfarkt, PCI, CABG. Även efter ischemisk stroke, uttalad ateroskleros eller perifer arteriell insufficiens.
- Diabetes mellitus (typ 1 och 2) med kardiovaskulära riskfaktorer som t.ex. rökning, hypertoni, hypertriglyceridemi, lågt HDL eller organskada som proteinuri.
- Svår kronisk njursjukdom (eGFR <30 mL/min)
- Score >10%, se nästa sida

Hög risk – målvärde LDL <2,6 mmol/L

- Uttalad stegring av enskild riskfaktor såsom familjär hyperkolesterolemi eller svår blodtryckssjukdom
- Diabetes mellitus (typ 1 och 2)
- Moderat kronisk njursjukdom (eGFR 30-59 mL/min)
- Score 5-10%

Måttlig risk – målvärde LDL <3,0 mmol/L

- Score 1-5%

Låg risk – målvärde LDL <3,0 mmol/L

- Score <1%

Riskvärderingen ska även ta hänsyn till psykosociala faktorer, livsstil, etnicitet, obesitas, hereditet för hjärtkärlsjukdom, hypertriglyceridemi, lågt HDL samt prediabetes.

Vad ska mätas?

- Totalkolesterol
- Triglycerider (TG)
- HDL-kolesterol (HDL)
- LDL-kolesterol (LDL)

Fasteprov är inte nödvändigt vid provtagning för riskbedömning, däremot önskvärt för uppföljning och värdering av mer uttalade hyper-lipidemier, särskilt vid höga triglycerider.

- LDL** kan beräknas med Friedewalds formel ($LDL = \text{totalkolesterol} - (TG \times 0,45) - HDL$), men bestäms nu oftast direkt. LDL kan ej beräknas om S-TG är >4,5 mmol/L.
- Non-HDL** = totalkolesterol - HDL. För att styra behandling kan non-HDL-kolesterol (non-HDL) vara ett alternativ till LDL och är framför allt av värde vid kombinerad hyperlipidemi eller hypertriglyceridemi.
- Höga triglycerider**, >1,7 mmol/L, och lågt HDL, <1,0 mmol/L för män samt <1,2 mmol/L för kvinnor, är indikatorer för ökad risk och kan stärka indikationen för behandling.

Utredning

Befolkningsinriktad screening av hyperkolesterolemi saknar idag vetenskapligt underlag vad beträffar klinisk nytta och kostnadseffektivitet. Hyperlipidemi är inget isolerat fenomen utan skall ses och behandlas som en del av den totala riskprofilen. Annan sjukdom som orsak ska övervägas, t.ex. diabetes, hypothyreos, leversjukdom, njursjukdom och vissa läkemedel (t.ex. progesteron, anabola steroider och kortikosteroider). Patienter med uttalad hypertriglyceridemi, S-TG >10 mmol/L, löper risk att utveckla akut pankreatit. Ofta finns en bakomliggande metabol rubbning. Dessa patienter bör remitteras till läkare med speciellt intresse för lipidrubbningar.

Behandling

Basen för all behandling är icke-farmakologiska åtgärder som bättre kost, ökad motion och viktreduktion. Dessa åtgärder har oftast måttlig effekt på LDL men däremot mer uttalad effekt på triglycerider och HDL. Med en kombination av åtgärder kan en bättre effekt erhållas. Dietistråd kan vara värdefullt.

Läkemedelsbehandling är oftast indicerad för patienter med hög eller mycket hög risk. Målsättningen med intervention är att i första hand nå önskvärda nivåer av totalkolesterol och LDL. Läkemedelsbehandling vid hypertriglyceridemi är aktuell när den är uttalad och

vid hög risk för kardiovaskulär sjukdom när icke-farmakologisk behandling prövats.

Behandlingsintensiteten måste vägas mot bl.a. biverkningar och läkemedelsinteraktioner.

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 åtminstone 80 års ålder.

För patienter med akut koronart syndrom finns vetenskapligt stöd för att tidigt påbörja statinbehandling oberoende av kolesterolnivåer.

Statiner

Statiner är förstahandsmedel vid hyperkolesterolemi, kombinerad hyperlipidemi samt vid måttlig hypertriglyceridemi. Statiner sänker effektivt LDL och har även en måttlig effekt på triglycerider.

Både atorvastatin och rosuvastatin är effektiva för att sänka LDL och har idag lågt pris. Rosuvastatin har generellt något större LDL-sänkande effekt än atorvastatin medan atorvastatin å andra sidan är mer välstuderat, framför allt vad gäller sekundärprevention. Startdos relateras till lipidnivå, se tabell nedan. Patienter som står på simvastatin och når sina målvärden behöver inte byta regim. Full effekt av statinbehandling nås inom 3 veckor. Vid akut koronart syndrom ges högre doser (atorvastatin 80 mg, rosuvastatin 40 mg).

Förväntad LDL-sänkning	
atorvastatin 20 mg	~40%
atorvastatin 40 mg	~45%
atorvastatin 80 mg	~50%
simvastatin 20-40 mg	30-40%
rosuvastatin 5-40 mg	40-55%

Biverkningar

En lätt transaminasstegring är vanligt. Denna är ej associerad med nedsatt leverfunktion eller progredierande leverskada. S-ALAT bör kontrolleras före statin sätts in samt därefter vid behov. S-ALAT behöver därefter ej kontrolleras rutinmässigt. En lätt ALAT-stegring utgör inget hinder för statinbehandling, men överstiger den 3 gånger övre normalvärdet (ÖNV), sätt ut eller reducera dosen och fortsätt kontrollera.

Muskelsmärta förekommer i samband med statinbehandling men frekvensen är osäker. Besvären är ofta ospecifika och sambandet med

Åtgärdsrekommendationer vid olika risknivåer

Kardiovaskulär risk SCORE %	LDL-kolesterol mmol/L			
	<1,8	1,8 till <2,6	2,6 till <4,9	≥4,9
Mycket hög ≥10%	Livsstilsåtgärder – överväg läkemedelsbehandling	Livsstilsåtgärder samt läkemedelsbehandling	Livsstilsåtgärder samt läkemedelsbehandling	Livsstilsåtgärder samt läkemedelsbehandling
Hög 5–10%	Ingen lipidsänkande åtgärd	Livsstilsåtgärder – överväg läkemedelsbehandling	Livsstilsåtgärder samt läkemedelsbehandling	Livsstilsåtgärder samt läkemedelsbehandling
Måttlig 1–5%	Ingen lipidsänkande åtgärd	Ingen lipidsänkande åtgärd	Livsstilsåtgärder – överväg läkemedelsbehandling	Livsstilsåtgärder – överväg läkemedelsbehandling
Låg <1%	Ingen lipidsänkande åtgärd	Ingen lipidsänkande åtgärd	Ingen lipidsänkande åtgärd	Livsstilsåtgärder – överväg läkemedelsbehandling

statin kan vara svårt att fastställa. Vid uttalade besvär kan man reducera eller sätta ut statinen samt kontrollera CK. Om indikationen är stark kan man pröva en annan statin. CK-stegring pga. statin är sällsynt och den beror ofta på annat som t.ex. muskelansträngning.

Riktlinjer för värdering av CK och muskelsymtom: CK 4 x ÖNV (övre normalvärdet) – sätt ut statin och återintroducera i lägre dos när CK normaliserats. Om CK >10 x ÖNV – kontrollera även njurfunktionen.

Mycket ovanliga men allvarliga biverkningar är myosit och rhabdomyolys. Dessa är förenade med svår muskelsmärta och kraftig CK-stegring, eventuellt myoglobinuri och njurskada.

Interaktioner

Ett flertal läkemedel kan interagera med statiner och öka risken för bl.a. rhabdomyolys. Detta gäller främst läkemedel som påverkar cytokrom P450 som t.ex. amiodaron, fibrater, ciklosporin, erytromycin och ticagrelor. Risken för interaktion är störst hos äldre patienter eller patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Kolesterolsorptionshämmare

Hos patienter som inte når målvärden med hög dos statin bör kombination med ezetimib övervägas. Om inte biverkningar föreligger bör statindosen bibehållas vid tillägg av ezetimib.

Ezetimib i kombination med simvastatin har visat minskad risk för kardiovaskulära händelser.

Fibrater

Fibrater sänker framför allt triglycerider. Fenofibrat är förstahandsmedel vid uttalad hypertriglyceridemi TG >10 mmol/L. Fibraternas roll i kardiovaskulär prevention är fortfarande oklar. Baserat på subgruppsanalyser i studier kan fibrat (främst fenofibrat) i kombination med statin övervägas till patienter med mycket hög risk och bestående kraftigt förhöjda triglycerider trots icke-farmakologisk behandling och statin. För biverkningar och interaktioner, se FASS.

Gallsyrabindande resiner

Gallsyrabindande medel (Lestid och Cholestagel) används i mycket begränsad omfattning som tillägg till statin vid mycket svår hyperkolesterolemi eller som alternativ vid statinintolerans. För biverkningar dosering och interaktioner, se FASS.

PCSK9-hämmare

Detta är en ny grupp av läkemedel som sänker LDL kraftigt, upp till 60%. Två preparat finns registrerade; alirokumab (Praluent) och evolocumab (Repatha). Läkemedlen är monoklonala antikroppar mot enzymet PCSK9 och ges som subkutan injektion. Både alirokumab och evolocumab har visat på sänkt risk för hjärt-kärlhändelser i sekundärprevention.

Läkemedlen kan användas i enlighet med regionalt ordnat införande och TLVs förmånsbegränsningar för [evolocumab](#) respektive [alirokumab](#). Behandling ska initieras av specialist i kardiologi, endokrinologi eller internmedicin.

Familjär hyperkolesterolemi (FH)

Patienter med familjär hyperkolesterolemi har upp till tiofaldigt ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom, särskilt i unga år. Frekvensen i befolkningen av FH är ca 0,5%. Tidig statinbehandling kan reducera och eventuellt helt eliminera den ökade risken. FH ska misstänkas vid koronarsjukdom hos män <55 år och kvinnor <60 år, eller vid förekomst av prematur kardiovaskulär sjukdom i släkten. Dessutom bör man misstänka FH när totalkolesterol är >8 mmol/L eller LDL >6 mmol/L hos vuxna eller LDL >4 mmol/L hos barn. Patienter med FH kan dock ha betydligt lägre LDL-nivåer.

Diagnosen baseras på klinisk bild eller på genetisk diagnostik. Patienter där det finns misstanke om FH bör remitteras till lipidmottagningen, Hjärtmottagningen, SU/Sahlgrenska för ställningstagande till genetisk utredning. I de fall genetisk orsak påvisas görs också vidare släktutredning via lipidmottagningen. Patienter med FH bör behandlas så tidigt som möjligt, med högdos statin ofta i kombination med ezetimib. I genomsnitt 50% av förstagsradsläktingarna har FH. För att initiera behandling och följa upp släkten bör patienten remitteras till enhet med särskilt intresse för denna patientgrupp.

Äldre patienter

För äldre patienter (>70 år) kan SCORE inte appliceras. I sekundärprevention bör äldre patienter behandlas på samma sätt som yngre. I primärprevention kan lipidsänkande behandling (statin) övervägas om det samtidigt föreligger betydande belastning med andra riskfaktorer. På grund av samsjuklighet och ändrad farmakokinetik bör initiala doser reduceras och eventuellt vid behov titreras uppåt vid otillräcklig effekt.

FÖR TERAPIGRUPP HJÄRTA-KÄRL

Karin Manhem – ordförande, överläkare, SU

Per Ola Enander – huvudansvarig, överläkare, Skaraborgs sjukhus

