

---

# Prevention av aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom med lipidreglerande läkemedel

## - *Behandlingsrekommendation*

### **Ny information om riskbedömning, kliniska effekter och säkerhetsaspekter**

Läkemedelsverket presenterade i juni 2003 rekommendationer om behandling av hyperlipidemi. Sedan dess har nya viktiga studier publicerats. För att datera upp de tidigare rekommendationerna anordnade Läkemedelsverket den sjätte oktober 2004 ett expertmöte (deltagare, se deltagarförteckning) för att diskutera de nya studierna och dra de kliniska konsekvenserna av dem.

Detta är troligen den sista rekommendationen, som Läkemedelsverket publicerar om användningen av en enskild läkemedelsgrupp för att förebygga aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom. Läkemedelsverket kommer däremot att genomföra en workshop hösten 2005 för att producera övergripande rekommendationer om förebyggande av aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom inkluderande bl.a. livsstilsåtgärder och behandling av hypertoni och lipidrubbingar.

### **Riskbedömning**

Inför ställningstagande till eventuell kardiovaskulär preventiv behandling av en person kan dennes framtida absoluta kardiovaskulära risk värderas med hjälp av ett antal olika riskvärderingsinstrument som tagits fram från olika epidemiologiska kohortmaterial.

Under senare år har riskskattningar baserade på Framingham's riskfunktion alltmer kommit att ifrågasättas då jämförande studier visat dålig precision för riskskattningar hos såväl populationer med låg risk som hos äldre, i vilka fall risken överskattas. Under senare år har det därför utvecklats flera nya instrument för riskbedömning, vilka är baserade på andra populationer, framför allt europeiska.

#### *Risikfunktionerna är*

- SCORE [www.escardio.org/initiatives/prevention/SCORE%20Risk%20Charts.htm](http://www.escardio.org/initiatives/prevention/SCORE%20Risk%20Charts.htm)
- PROCAM [www.chd-taskforce.com](http://www.chd-taskforce.com)
- Riskscore [www.riskscore.org.uk](http://www.riskscore.org.uk)
- The UKPDS Risk Engine [www.dtu.ox.ac.uk/index.html?maindoc=/riskengine/](http://www.dtu.ox.ac.uk/index.html?maindoc=/riskengine/)

Risikfaktorer som beaktas är i huvudsak kön, ålder, blodtryck, total kolesterol eller HDL/LDL-kolesterol samt rökning. Alla instrument utom SCORE inkluderar diabetes som risikfaktor. SCORE skattar risken för kardiovaskulär död som är väl korrelerad till risker för andra kardiovaskulära händelser. Alla fyra instrumenten fungerar väl på svenska populationer.

### **Kliniska effekter vid behandling med statiner**

Dokumentationen för behandling med statiner, såväl primär- som sekundärpreventivt mot aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom, har ökat. Statiner har numera en väldokumenterad god primär- och sekundärpreventiv effekt för män med olika risikfaktorprofiler (bl.a. diabetes, rökning, hypertoni). Värden av primärprevention av kvinnor är mindre väl visat medan sekundärpreventiv behandling har god dokumenterad effekt.

#### **Patienter med diabetes**

Behandling med 10 mg atorvastatin/dag i CARDS, och med 40 mg simvastatin/dag i en subgrupp patienter med diabetes i HPS, minskade risken för hjärtkärlhändelser såväl primärpreventivt vid samtidig förekomst av ytterligare risikfaktorer (HPS, CARDS) som sekundärpreventivt (HPS).

#### **Patienter med akuta koronara syndrom**

I två undersökningar (MIRACL, PROVE-IT) studerades effekten av atorvastatinbehandling insatt i akuteskedet, med uppföljning i fyra månader (MIRACL) respektive två år (PROVE-IT). Studierna visade att högdosbehandling med atorvastatin (80 mg dagligen) minskade risken för koronara händelser jämfört både med placebo (MIRACL) och med pravastatin (40 mg dagligen, PROVE-IT). De talade också för att riskminskningen kan komma tidigt. I studien "A to Z" kunde man däremot inte se någon tidig skyddseffekt av simvastatin (tidigt insatt behandling, 40 mg dagligen den första månaden, därefter 80 mg dagligen jämfört med placebo under fyra månader) inom fyra månader efter den akuta händelsen.

#### **Primärprevention av stroke samt sekundärprevention efter genomgången ischemisk stroke**

Den primärpreventiva effekten av statiner mot ischemisk stroke har visats i två omfattande meta-analyser som nyligen genomförts. Statinbehandling minskar även risken för transitoriska ischemiska attacker. I HPS-studien visades att sekundärprevention efter ischemisk stroke skyddade mot kardiovaskulära händelser, men inte mot det enskilda effektmåttet recidiverande ischemisk stroke.

#### Säkerhetsaspekter

Statinbehandling är långtidssäker utan någon säkert påvisbar ökad cancerrisk, vilket är baserat på exposition av stora patientgrupper och kliniska långtidsstudier. Detta stärks nu av nya långtidsresultat från studien 4S baserade på tioårsuppföljning av behandling med simvastatin.

Myopati och leverpåverkan vid statinbehandling är tydligt dosberoende, vilket har bekräftats av fynd i nya studier (A till Z).

#### Nya förutsättningar för behandling med läkemedel mot lipidrubbingar

De avsevärt sänkta kostnaderna för behandling med simvastatin efter dess patentutgång och därmed introduktionen av utbytbara simvastatingenerika har haft stor samhällsekonomisk betydelse.

En depotberedning av nikotinsyra (Niaspan) har godkänts och kommer att ersätta tidigare preparat (Nicangin) som försvinner från marknaden 2005. Tillgången till ezetimib samt rosuvastatin har möjliggjort en förbättrad behandling vid familjär hyperkolesterolemi. Ezetimib kan även användas för att möjliggöra dossänkning av statiner hos patienter med dosberoende biverkningar. Morbiditetsstudier och därmed långtidssäkerhetsdata saknas dock för dessa tre preparat. Ezetimib och rosuvastatin subventioneras för närvarande endast för vissa patientgrupper.

Europeiska riktlinjer (2003) föreslår behandlingsindikation för individer med mycket hög risk vid ett totalkolesterol > 4,5 mmol/L samt ett LDL-kolesterol > 2,5 mmol/L.

#### Behandling av lipidrubbingar, rekommendationer

Behandling av lipidrubbingar kan idag baseras på mer omfattande klinisk evidens. De goda effekterna är inte knutna till de initiala kolesterolvärdena men hos högriskindivider kan kolesterolsänkande behandling mot de önskvärda nivåerna övervägas även om studier som visar inkrementell vinst av ytterligare kolesterolsänkning ännu saknas. Önskvärda nivåer av blodlipider framgår av Faktaruta 1.

#### Riskbedömning

Behandling av asymtomatiska personer med statiner skall inte påbörjas enbart pga. förhöjda lipidvärden utan först efter det att en objektiv total riskvärdering har visat rimlig möjlighet till patientnytta med betydelsefull absolut riskminskning. Deras kardiovaskulära risk bör bedömas med riskvärderingsinstrument, som SCORE och vid typ 2-diabetes UKPDS Risk Engine, PROCAM eller Riskscore.

Personer med manifest aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom inklusive genomgången TIA eller ischemisk stroke behöver inte ytterligare riskbedömas eftersom de har mycket hög risk.

Betydelsen av att värdera risken hos en person utan känd aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom framgår av följande exempel utgående från en 50-årig kvinna/man utan känd hjärtkärlsjukdom eller diabetes, icke-rökare/rökare, systoliskt blodtryck 160 mm Hg och totalkolesterol 8,0 mmol/L.

Tio års absolut risk (%) för död i kardiovaskulär sjukdom enligt SCORE

Kön	Icke-rökare	Rökare
Kvinna	1	3
Man	5	10

Oberoende av vilka riskfunktioner som används bör det emellertid påpekas att dessa riskfunktioner framför allt får ses som viktiga screeninginstrument i det preventiva arbetet avseende grad och typ av preventiv aktivitet, men att de aldrig kan ersätta det kliniska omdömet inför ställningstagande till behandling i det enskilda fallet.

#### Prevention av individer utan känd hjärtkärlsjukdom

##### Individer utan diabetes

Vid en uppskattad tio års absolut risk att avlida i kardiovaskulär sjukdom > 5 % (SCORE), eller motsvarande, finns det skäl att påbörja en bred intervention mot riskfaktorer (rökning, blodtrycksstegring, höga kolesterolvärden), i första hand med livsstilsåtgärder. Om önskvärda effekter på olika riskfaktorer inte uppnås med livsstilsåtgärder och patientens risknivå är fortsatt hög kan statinbehandling övervägas.

##### Individer med diabetes

Stödet för behandling med statiner förutom med livsstilsåtgärder, har påtagligt stärkts för personer med typ 2-diabetes utan känd hjärtkärlsjukdom och med ytterligare minst en riskfaktor i form av rökning, hypertoni, mikroalbuminuri eller retinopati. Alla personer med typ 2-diabetes uppfyller dock inte dessa kriterier för behandling. Vid typ 1-diabetes påverkas risken framför allt av förekomst av tecken på nefropati (inklusive mikroalbuminuri) samt sjukdomsdurationen.

#### Prevention av individer med känd hjärtkärlsjukdom

Individer med en mycket hög risk pga. känd kranskärlsjukdom inklusive akuta koronara syndrom eller annan aterosklerotisk sjukdom såsom ischemisk stroke eller transitoriska ischemiska attacker (TIA) bör erbjudas preventiv behandling med statiner. Evidensen för nyttan av statinbehandling av dessa grupper har ytterligare stärkts.

#### Preparatval

Vid ställningstagandet till läkemedelsval för lipidreglerande behandling gäller att det idag finns en betydande klinisk dokumentation avseende riskminskning för kardiovaskulära komplikationer framför allt för statinerna simvastatin, pravastatin och atorvastatin samt för patienter som genomgått njurtransplantation, för fluvastatin. Faktorer som dokumenterad dos

och dokumenterad effekt vid olika tillstånd, tolerans samt pris bör styra läkemedelsvalet hos den enskilde patienten. Noggrann uppföljning och god patientinformation är mycket viktig, speciellt vid användandet

av höga statindoser eftersom risken för vissa biverkningar (t.ex. myopati, leverpåverkan) är dosberoende.

#### Faktaruta 1

##### Önskvärd nivå

Kolesterol <5,0 mmol/L (vid mycket hög risk <4,5 mmol/L)

LDL-kolesterol <3,0 mmol/L (vid mycket hög risk <2,5 mmol/L)

##### Indikatorer för ökad risk

Triglycerider >1,7 mmol/L

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

#### Referenser till studier omnämnda i rekommendationerna

##### *A to Z.*

de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–16.

##### *CARDS.*

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al; CARDS investigators. 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.

##### *HPS diabetes.*

Heart Protection Study Collaborative Group 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.

##### *HPS.*

Collins R, Armitage J, Parish S, et al; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757–67.

##### *MIRACL.*

Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–8.

##### *PROVE-IT.*

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.

##### *Tioårsuppföljning av 4S-studien.*

Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ, et al, 4S Group. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004;364:771–7.

##### *Metaanalyser avseende profylax mot stroke.*

Amarencu P, Labreuche J, Lavalley P, et al. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis: Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. *Stroke*. 2004;35(12):2902–9.

Briel M, Studer M, Glass TR, et al. Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;117:596–606.

### Deltagarförteckning

Professor Bo Angelin  
CME M63  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm

Professor Björn Beermann  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Professor Christian Berne  
Medicincentrum  
Akademiska Sjukhuset  
751 85 Uppsala

Projektsamordnare Christina Brandt  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Docent Mats Eriksson  
CME, M63  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
141 86 Stockholm

Professor Ulf de Faire  
Hjärt-kärllab, Kardiologkliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
171 76 Stockholm

Med dr Lennart Forslund  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Professor Paul Hjemdahl  
Klin farm avd  
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna  
171 76 Stockholm

Distriktsläkare Jan Håkansson  
Krokoms Hc  
Genv 5  
835 31 Krokoms

Docent Peter Nilsson  
Avd för medicin  
Inst för medicin, kir och ortopedi  
Universitetssjukhuset MAS  
205 02 Malmö

Professor Anders G Olsson  
Universitetssjukhuset Linköping  
Endokrinheten, EM-kliniken  
581 85 Linköping

Professor Olov Wiklund  
Wallenberglaboratoriet  
SU/Sahlgrenska  
413 45 Göteborg