

Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Omvärldsanalys för kardiovaskulär prevention – nya riktlinjer och metaanalyser

Peter M Nilsson, Joep Perk

Bedömning av kardiovaskulär risk

Annika Rosengren, Anders Hernborg

Skattning av risk för hjärt-kärlsjukdom vid diabetes

Mats Eliasson

Lipidsänkande läkemedel i kardiovaskulär prevention

Olov Wiklund, Carl Johan Östgren

Läkemedel för att befrämja viktnedgång

Fredrik Nyström

Hypertoni

Thomas Kahan, Kristina Bengtsson Boström

Primärpreventiv trombocythämmande behandling

Anders Gottsäter, Mika Skeppholm

Tobaksavvänjning

Hans Gilljam



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Omvärldsanalys för kardiovaskulär prevention – nya riktlinjer och metaanalyser

Peter M Nilsson, Joep Perk

Sammanfattning

Under de senaste decennierna har dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar i Sverige före 75 års ålder mer än halverats. Vårt land räknas numera till lågriskzonen. Förklaringen ligger främst i en förbättrad folkhälsa men även landvinningar i terapin har spelat en viktig roll. Trots detta utgör dessa sjukdomar de vanligaste dödsorsakerna och därför spelar den preventiva farmakoterapien en fortsatt viktig roll i samspel med åtgärder för att främja hälsosamma levnadsvanor. Läkemedelsbehandling är vanligtvis indicerad vid förhöjt blodtryck, förhöjda blodfetter, diabetes mellitus och svårt tobaksberoende.

Det finns många internationella riktlinjedokument men de europeiska, amerikanska och även de nyligen publicerade engelska riktlinjerna är mest relevanta för svenska förhållanden. Dessa dokument har stora likheter. Man begränsar sig främst till att tidigt identifiera personer med förhöjd risk att drabbas av aterosklerotisk sjukdom och man föreslår riktvärden för behandlingen. Folkhälsoåtgärder berörs endast i ringa utsträckning.

Som metod för tidig och allmän riskbedömning inom Europa kvarstår SCORE-algoritmen som mest lämplig. I USA och England har egna modeller föredragits, vilket har medfört att en större del av deras befolkning än den i Sverige (där SCORE används) anses ha en förhöjd kardiovaskulär risk. Det finns få skillnader vad beträffar behandlingen av hypertoni, diabetes mellitus och tobaksberoende; valet av läkemedel och målvärden skiljer sig endast marginellt. En större skillnad är dock att man i de amerikanska riktlinjerna har tagit bort riktvärden för behandlingen av förhöjda blodfetter. Detta står i motsats till det europeiska dokumentet.

Flera studier har visat att avståndet mellan riktlinjernas målsättningar och utfallet i den kliniska vardagen förblir alltför stort. Därför efterlyses i denna omvärldsanalys en större följsamhet till de evidensbaserade rekommendationerna.

Inledning

Det pågår ett omfattande internationellt arbete med att ta fram riktlinjer för kardiovaskulär prevention, som det kan vara av värde att närmare känna till inför utarbetande av svenska riktlinjer.

Uppdaterade europeiska riktlinjer för kardiovaskulär prevention 2012

Detta dokument baseras på en systematisk litteratursökning av *5th Joint European Societies' Taskforce on Cardiovascular Disease (CVD) Prevention in Clinical Practice* där olika företrädare från nio europeiska organisationer samver-

kar (1). Vid värdering av den vetenskapliga evidensen använder man även metoden GRADE (2), vilket ger en större vikt åt populationsstudier. Nedanstående fem frågor ställs.

I. Vad är prevention?

Prevention definieras som ”aktiviteter riktade såväl mot samhället som mot den enskilda individen för att utrota eller förminska förekomsten av kardiovaskulära sjukdomar och dess påverkan på hälsan”.

II. Varför behövs prevention?

- Aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom förblir den främsta orsaken till förtida dödlighet i världen.
- Hjärt-kärlsjukdom drabbar både kvinnor och män: 42 % av kvinnorna och 38 % av männen i Europa, som avlider före 75 års ålder, dör i sådana sjukdomar.
- Prevention är effektiv: mer än 50 % av minskningen i koronarsjukdom som har skett sedan 1980-talet förklaras av förändringar av riskfaktorerna, främst nedgång i rökning, blodtryck och kolesterol, medan en mindre andel är relaterad till medicinska vårdförbättringar.

III. För vem behövs prevention?

Fyra nivåer av risk har definierats där man i gruppen med mycket hög risk återfinner de individer som tidigare beskrevs med begreppet ”sekundär prevention”:

- **Mycket hög risk:** vid redan känd kardiovaskulär sjukdom, diabetes mellitus med organskador och/eller minst en annan riskfaktor, svår kronisk njursjukdom och vid en förväntad kardiovaskulär dödlighet inom tio år enligt SCORE uppgående till 10 % eller högre.
- **Hög risk:** vid kraftigt förhöjda enskilda riskfaktorer (hyperlipidemi, hypertoni), diabetes utan organskador eller andra riskfaktorer, måttlig kronisk njursjukdom och vid en beräknad SCORE-risknivå från 5 % till 10 %.
- **Måttlig risk:** vid en risknivå enligt SCORE från 1 % till 5 %.
- **Låg risk:** vid en risknivå för 10-års kardiovaskulär dödlighet enligt SCORE mindre än 1 %.

För skattning av den sammanvägda kardiovaskulära risken rekommenderas SCORE-algoritmen som finns både som diagram och digitalt (www.heartscore.org). I denna europeiska databas finns uppgifter samlade från över 200 000 friska personer med minst tio års uppföljning. I algoritmen skattas 10-årsrisken för kardiovaskulär mortalitet på bas av ålder, kön, systoliskt blodtryck, totalkolesterol och rökning. SCORE-metoden utgör endast ett beräkningsstöd för den behandlande läkaren.

De flesta biomarkörerna har tyvärr visat sig endast marginellt kunna förbättra riskvärderingen. Vid måttlig risk kan hänsyn tagen till riskmarkörer som CRP, fibrinogen eller

homocystein ge en fördjupad kunskap. Samma gäller screening av plack eller mätning av intima-mediastjocklek i *arteria carotis*, beräkning av ankel/armindex och screening för förekomst av kalk i kranskärlen med CT-metodik. Vid obstruktiv sömnapné eller erektil dysfunktion bör en riskvärdering erbjudas. Slutligen bör man överväga att erbjuda en riktad riskscreening till män över 40 års ålder och kvinnor över 50 år eller post-menopausalt. En positiv familjehistoria för tidig kardiovaskulär sjukdom ökar riskskattningen.

”SCORE-metoden utgör endast ett beräkningsstöd för den behandlande läkaren”

IV. Hur bör prevention tillämpas i klinisk verksamhet?

Rökning är den enskilt viktigaste riskfaktorn; även passiv rökning ska undvikas. Patienter som röker bör alltid få råd om och stöd för att sluta röka. Hälsosamma kostvanor är en viktig del av preventionen (1).

Hypertoni

Tre nivåer (grad 1–3) anges i Tabell I, där råd om levnadsvanor för individer med grad 1- och 2-hypertoni först bör prövas innan man beslutar om att erbjuda behandling med läkemedel. Vid behandlingen anges som målvärde ett blodtryck under 140/90 mm Hg. Man finner att det inte finns kliniskt relevanta skillnader i blodtryckssänkande effekt mellan de vanligast förekommande antihypertensiva läkemedlen att uppnå målvärdet förblir viktigast. Allt fler patienter mäter sitt blodtryck själva vilket kan utgöra ett stöd i följsamheten till terapin.

Diabetes mellitus

Här rekommenderas som målblodtryck ett värde under 140/80 mm Hg. Metformin bör utgöra förstahandsval för patienter med typ 2-diabetes och statiner bör användas för att minska den kardiovaskulära risken. Vid hypertoni väljs i första hand en ACE-hämmare eller en angiotensin II-recep-

torblockerare (ARB). Profylaktisk behandling med acetylsalicylsyra bör endast ges till patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Hyperlipidemi

LDL-kolesterol utgör det viktigaste målet för behandling, med ett målvärde för patienter med mycket hög risk < 1,8 mmol/L (eller en minskning med minst 50 % från utgångsvärdet om målvärdet inte kan uppnås). För patienter med hög risk rekommenderas ett värde < 2,5 mmol/L och vid måttlig risk ett värde < 3 mmol/L. HDL-kolesterol bör inte vara mål för terapin men kan bidra till riskvärderingen. SCORE-tabellen har därför fått ett tillägg med en korrigering för HDL-kolesterol. Allmänt anses att kvinnor med ett värde < 1,2 mmol/L och män med ett värde < 1,0 mmol/L löper en ökad risk.

V. Var och av vem bör prevention erbjudas?

Här understryks allmänläkarens nyckelroll men man framhåller även engagerade sjuksköterskor i preventiva program. Man efterlyser ett större engagemang hos den medicinska professionen i kampen för en god kardiovaskulär folkhälsa, i enlighet med EU-deklarationen *Heart Health Charter* (3).

Uppdaterade amerikanska riktlinjer för kardiovaskulär prevention 2013

Nyligen har även de amerikanska riktlinjerna för prevention uppdaterats (4,5). Dessa stämmer i stora delar överens med ovanstående europeiska riktlinjer, men med ett fåtal undantag. Man har valt en egen *risk calculator* baserad på tidigare studier från Framingham där både mortalitet och morbiditet ingår. Insättande av statiner rekommenderas vid en risknivå över 7,5 % vilket motsvarar 2,5 % enligt SCORE. Detta skulle medföra en substantiell ökning av andelen i den friska befolkningen som bör erbjudas lipidsänkande behandling med statiner. LDL-kolesterol förblir även i dessa riktlinjer mål för lipidsänkande behandling, men man har tagit bort det tidigare målvärdet 1,8 mmol/L och ersatt det med begreppen ”hög-intensiv” och ”moderat-intensiv” behandling där befintlig kardiovaskulär sjukdom, graden av riskfaktorer och ålder styr valet av behandling. Behandling med de övriga lipidsänkande läkemedlen får en låg rekommendationsgrad.

Tabell I. Definitionen av klasser för blodtrycket (mm Hg) (1,6).

Klass	Systoliskt blodtryck		Diastoliskt blodtryck
Optimalt	< 120	och	< 80
Normalt	120–129	och/eller	80–84
Högt normalt	130–139	och/eller	85–89
Grad 1-hypertoni	140–159	och/eller	90–99
Grad 2-hypertoni	160–179	och/eller	100–109
Grad 3-hypertoni	≥ 180	och/eller	≥ 110
Isolerad systolisk hypertoni	≥ 140	och	< 90

Tabell II. Indikation på läkemedelsbehandling vid hypertoni (6).

Other risk factors, asymptomatic organ damage or disease	Blood Pressure (mmHg)			
	High normal SBP 130–139 or DBP 85–89	Grade 1 HT SBP 140–159 or DBP 90–99	Grade 2 HT SBP 160–179 or DBP 100–109	Grade 3 HT SBP ≥ 180 or DBP ≥ 110
No other RF	• No BP intervention	• Lifestyle changes for several months • Then add BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting < 140/90
1–2 RF	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting < 140/90
≥ 3 RF	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes for several weeks • Then add BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting < 140/90
OD, CKD stage 3 or diabetes	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting < 140/90
Symptomatic CVD, CKD stage ≥ 4 or diabetes with OD/RFs	• Lifestyle changes • No BP intervention	• Lifestyle changes • BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • BP drugs targeting < 140/90	• Lifestyle changes • Immediate BP drugs targeting < 140/90

BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DBP = diastolic blood pressure; HT = hypertension; OD = organ damage; RF = risk factor; SBP = systolic blood pressure.

Uppdaterade europeiska riktlinjer för hypertoni-behandling 2013

Nya riktlinjer för behandling av hypertoni har utgivits av *European Society of Hypertension* (ESH) samt av *European Society of Cardiology* (ESC) (6). Man har inkluderat evidensgradering för olika rekommendationer.

Epidemiologi och riskbedömning

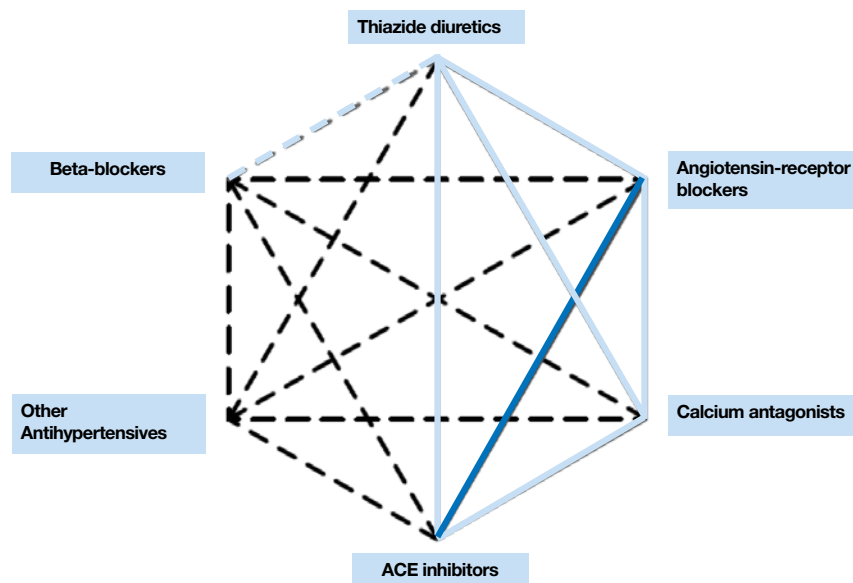
Här framhålls att mottagningsblodtryck är en viktig prediktor för kardiovaskulär sjukdom samt för njursjukdom. Man lyfter tydligt fram att pulstrycket också ger extra information hos personer över 50 års ålder. Ambulatoriskt blodtryck över 24 timmar och hembloodtryck nämns avseende koppling mellan blodtrycket utanför mottagningen och risk. Metabola syndromet har utgått som begrepp på grund av svårigheter att definiera och avgränsa detta i epidemiologiska sammanhang. Klassifikation av olika hypertoinivåer är oförändrad jämfört med tidigare. En riskskattningstabell (Tabell II) har sammanställts, inkluderande olika faktorer som bidrar till risk.

Man framhåller flera begränsningar i diagrammet, där risken kan underskattas. Detta gäller bland annat vid fetma och vid olika metabola riskmarkörer som förhöjt plasmaglukos, men också hos personer med sociala belastningsfaktorer eller som tillhör etniska minoriteter, vilket är nyheter.

Allmänna behandlingsaspekter

Det anges att initiering av blodtryckssänkande behandling bör ske i relation till graden av total kardiovaskulär risk. Detta åskådliggörs i Tabell II där man kan se att med stigande blodtryckskategori och ökande nivå av riskfaktorbörda så ökar behandlingsindikationen med läkemedel. Man förespråkar även en tidig introduktion av kombinationsläkemedel mot hypertoni, med stöd av tre väsentliga argument: (a) dessa ger en ökad följsamhet genom att en mindre mängd tabletter dagligen underlättar att dessa verkligen tas, (b) kombinationsbehandling främjar synergistiska läkemedelseffekter samt (c) risken för biverkningar minskar om mer måttliga doser av respektive läkemedel kan användas istället för hög dos i monoterapi. Vid ökad kardiovaskulär risk kan således fasta kombinationer av blodtryckssänkande läkemedel användas med stor fördel.

Det är inte lämpligt att rangordna läkemedel som förstahandsval eller inte. Tvärtom behövs många olika läkemedel för att klinikern ska kunna välja och till exempel kunna kombinera dessa, just för att antalet hypertoni-patienter är stort och varierande. Alla stora klasser av blodtryckssänkande läkemedel innefattar numera generikaalternativ varför behandlingen kan bli billig och ges till fler om indikation finns. Man har modifierat den kända behandlingsfiguren ”diamanten” något, som visar möjligheter för val av läkemedel samt kombinationer. Vissa kombinationer framhålls som särskilt rekommenderade, medan man varnar för kombination av läkemedel som interfererar med renin-angiotensin-systemet (RAS) (Figur 1).

Figur 1. Rekommenderad kombinationsbehandling vid hypertoni enligt ESH-ESC (6).


ACE = angiotensin-converting enzyme.

Possible combinations of classes of antihypertensive drugs. Light blue continuous lines: preferred combinations; light blue dashed line: useful combination (with some limitations); black dashed lines: possible but less well-tested combinations; dark blue continuous line: not recommended combination. Although verapamil and diltiazem are sometimes used with a beta-blocker to improve ventricular rate control in permanent atrial fibrillation, only dihydropyridine calcium antagonists should normally be combined with beta-blockers.

Behandlingsmål vid blodtrycksbehandling

Det yttersta behandlingsmålet är att minska den kardiovaskulära risken och om möjligt även reducera total mortalitet. Ett delmål på vägen är att kunna sänka blodtrycket till vissa uppställda mål gällande mottagningsblodtryck, eftersom det ännu inte finns studier som kan ange evidensbaserade mål för hembloodtryck eller ambulatoriska medelblodtrycksnivåer. Här har en förändring skett så att dokumentet nu anger en målnivå lägre än 140/90 mm Hg som eftersträvansvärd för de allra flesta patienterna, även för dem med förhöjd risk, medan målet vid diabetes sätts till under 140/85 mm Hg. Detta är en påtaglig skillnad jämfört med det tidigare målet under 130/80 mm Hg för riskpatienter och diabetiker. Orsaken är att evidensgrunden för den tidigare rekommendationen varit svag men också att det finns misstankar, baserat på observationsstudier, om att en del patienter skulle kunna utsättas för en ökad kardiovaskulär risk vid mer intensifierad behandling, till exempel en diabetiker med lång diabetesduration eller påtaglig samsjuklighet.

”Livsstilsåtgärder rekommenderas som första steg”

Samtidigt bör man ha i åtanke att en individualiserad hänsyn gällande riskfaktorkontroll rekommenderas vid diabetes, där mer kan göras behandlingsmässigt hos yngre patienter med nyupptäckt diabetes medan större försiktighet bör iaktas hos äldre och skörare patienter.

Enligt de gemensamma europeiska riktlinjerna från 2012 (1) så finns stark evidens för klinisk nytta av sänkning av blodtryck hos äldre patienter med hypertoni, men i första

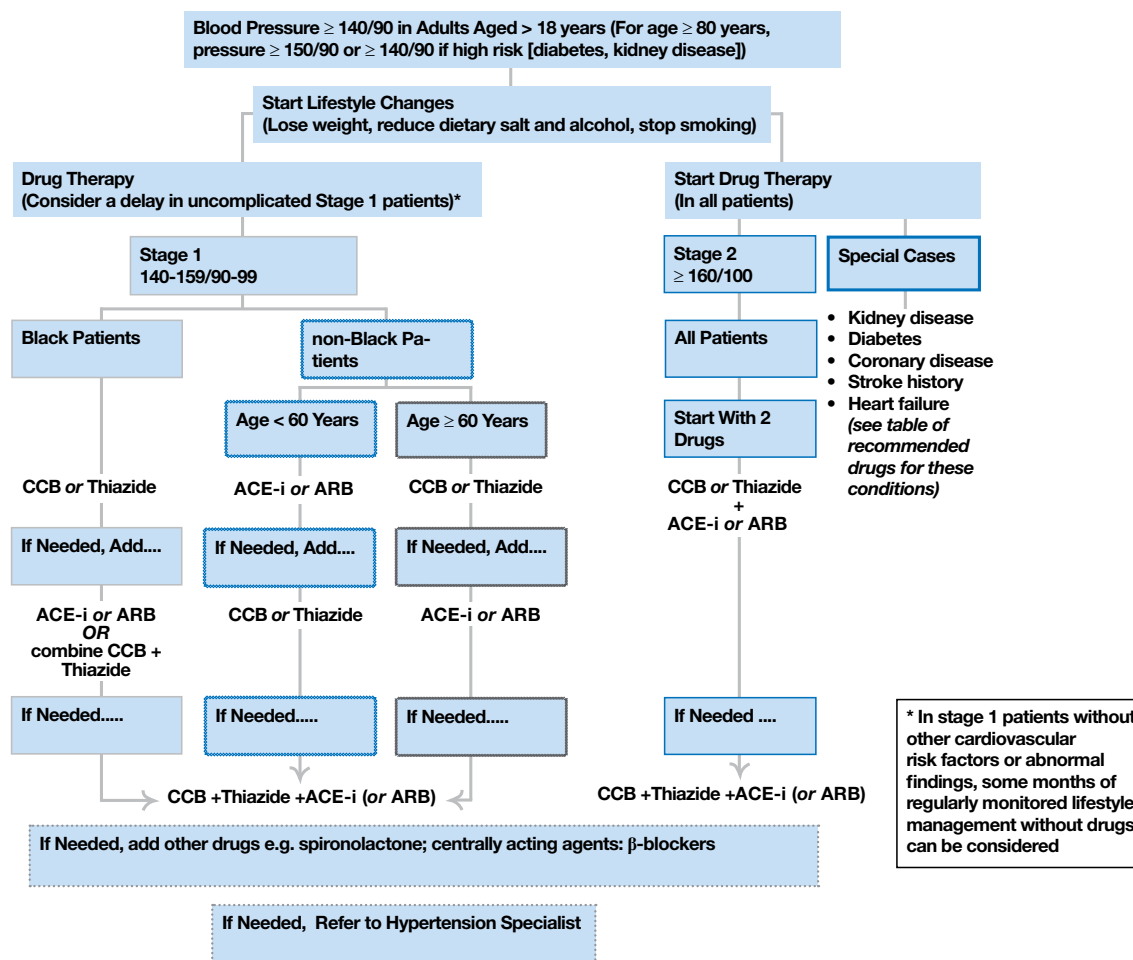
hand hos individer med systoliskt blodtryck ≥ 160 mm Hg, vars blodtryck reducerats till under 150 mm Hg men inte till 140 mm Hg. Av detta skäl ges en rekommendation om att sänka blodtrycket till omkring 150 mm Hg hos äldre individer med ett förhöjt blodtryck som tål denna behandling utan att få besvärande biverkningar.

Behandling med läkemedel

Livsstilsåtgärder rekommenderas som första steg. Bland läkemedel ser man att vissa av dessa kan ha speciella indikationer beroende på att olika former av samsjuklighet kan påverka valet, till exempel för användning av läkemedel som blockerar RAS för patienter med diabetes eller njursjukdom. Det finns i allmänhet ingen anledning att välja läkemedel enbart baserat på patientens kön eller ålder. Undantag finns: RAS-blockerare ska inte ges till gravida kvinnor på grund av risk för fosterskador.

Sammanfattningsvis utgör de nya europeiska riktlinjerna för hypertoni (6) ett viktigt steg framåt för att sammanfatta evidensläget samt revidera blodtrycksmål för vissa kategorier av riskpatienter, till exempel med diabetes. Detta avspeglar en försiktighetsattityd då man från observationsstudier vet att ett riktigt lågt systoliskt blodtryck under pågående behandling kan vara till nackdel för vissa bräckliga patienter. En mer individualiserad blodtrycksbehandling är därför något som kommit för att stanna, och detta liknar vad man talat om även inom diabetesområdet för behandling av hyperglykemi (7). Man bör notera att behandlingsvalet för läkemedel ser något annorlunda ut i nyligen utgivna riktlinjer från de internationella (ISH) och amerikanska hypertoni-sällskapet (AHS) (Figur 2) (8).

Figur 2. Rekommenderade behandlingsmöjligheter vid hypertoni enligt ISH och ASH (8), med tillstånd från ISH.



ACE-I: ACE-hämmare; ARB: angiotensin II-receptorblockerare; CCB: kalciumantagonister.

Risikfaktorkontroll vid nedsatt glukosmetabolism och typ 2-diabetes 2013

ESC och *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) har gett ut riktlinjer för att behandla risikfaktorer för kardiovaskulär sjukdom hos patienter med störd glukosmetabolism eller typ 2-diabetes (7).

Behandling av hyperglykemi för kardiovaskulär prevention

Man förespråkar en individualiserad och flexibel strategi avseende mål för behandling av hyperglykemi, med målvärde för $HbA_{1c} < 6,0\%$ för de flesta, men lägre än 7–8% för äldre och sköra patienter med lång diabetesduration och hög grad av samsjuklighet.

Blodtrycksmålet vid typ 2-diabetes

Det tidigare rekommenderade blodtrycksmålet under 130/80 mm Hg i äldre riktlinjer har kritiserats för bristande evidensstöd, och istället har nya blodtrycksmål lanserats, till exempel $< 140/80$ mm Hg av ESC och andra organisationer 2012 (1), $< 140/80$ mm Hg för äldre och $< 130/80$ mm Hg för yngre diabetespatienter av *American Diabetes Association*

(ADA) 2013 (9), samt $< 140/85$ mm Hg av såväl ESH-ESC 2013 (6) samt ESC-EASD 2013 (7). Nyligen har man från USA rekommenderat målet $< 140/90$ mm Hg (8,10). Man kan använda de flesta antihypertensiva läkemedel för att nå detta blodtrycksmål samt förebygga kardiovaskulära komplikationer, ofta inom ramen för kombinationsbehandling, även om individuella patientfaktorer och tolerabilitet kan få styra terapivalet. Något man dock varnar för är att kombinera två läkemedelsklasser som båda blockerar RAS, på grund av negativa kliniska effekter (11,12). För ett fåtal patienter med resistent hypertoni kan även teknisk intervention övervägas, till exempel renal nervablation (13).

Målet för blodfetsreglerande behandling väsentligen oförändrat

Målet för kontroll av blodfetter, framför allt med fokus på reduktion av LDL-kolesterol, är ett värde $< 1,8$ mmol/L för högriskpatienter, och $< 2,5$ mmol/L för övriga. Statiner rekommenderas som förstahandsläkemedel medan övriga lipidsänkande läkemedel spelar en underordnad roll. Försöken att åstadkomma kardiovaskulär prevention via höjning av HDL-kolesterol har hittills väsentligen misslyckats.

Nytt stöd för statinbehandling vid hög kardiovaskulär risk

Under 2013 publicerade Cochrane-institutet en uppdatering av sin analys avseende primärpreventiv effekt av behandling med statiner (14). Baserat på en analys av 18 randomiserade studier och 56 934 patienter (varav 9 500 från rena diabetesstudier) kom man fram till att statinbehandling reducerade total mortalitet, kombinerade fatala och icke-fatala kardiovaskulära och koronara händelser samt stroke. Man angav att behandlingen var säker utan tecken till allvarliga biverkningar och dessutom sannolikt kostnadseffektiv samt med en möjlig positiv effekt på livskvalitet. Detta ligger väl i linje med en motsvarande analys från *Cholesterol Treatment Trialists (CTT)*-nätverket, där man fann liknande primärpreventiva effekter, synliga över en bred skala från lägre till högre kardiovaskulär risk hos individen (15). Den samlade slutsatsen av dessa två viktiga sammanställningar anger att primärprevention med statiner, som numera är billiga på grund av generika, är effektiv, väsentligen säker från allvarliga biverkningar samt skulle kunna användas av breda grupper oavsett riskstatus.

Poly pill-strategin för kardiovaskulär prevention

En helt annan strategi än att inrikta sig på mätning och kontroll av olika riskfaktorer hos en individ är att tillämpa en mer generell behandlingsstrategi inom ramen för det som kommit att benämnas *poly pill*-modellen. På teoretiska grunder anses att omkring 80 % av alla fall av hjärtinfarkt och stroke skulle kunna förebyggas på detta sätt (16). Till dess evidens har samlats för att styrka värdet av *poly pill* bör nuvarande riktlinjer gälla om bedömning av total (absolut) kardiovaskulär risk och åtgärder mot individuella riskfaktorer då behandlingsindikation finns.

Referenser

- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924–6.
- Resolution on action to tackle cardiovascular disease. Brussels: European Parliament, 2007 Procedure: 2007/2601(RSP).
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24222016.
- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24222018.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.
- Authors/Task Force Members, Rydén L, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035–87.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community: A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013 Dec 17. doi: 10.1111/jch.12237. [Epub ahead of print].
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013;36:S11–S66.
- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2013 Dec 18. doi: 10.1001/jama.2013.284427. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24352797.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547–53.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–13.
- Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, et al. International Expert Consensus Statement: Percutaneous Transluminal Renal Denervation for the Treatment of Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 Sep 6. doi:pii: S0735-1097(13)05092-4. 10.1016/j.jacc.2013.08.1616. [Epub ahead of print].
- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD004816.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–90.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Bedömning av kardiovaskulär risk

Annika Rosengren, Anders Hernborg

Sammanfattning

I Sverige har den åldersspecifika kardiovaskulära dödligheten halverats på bara de senaste 15 åren. Sverige har gått från att vara ett högriskland i Europa till ett lågriskland. Senareläggningen av de kardiovaskulära dödsfallen står för nästan hela ökningen av medellivslängden under de senaste decennierna. Andelen män och kvinnor som slutligen dör av hjärt-kärlsjukdom ligger idag kring 40 %. Prevention idag ägnar sig mer åt den sammanvägda absoluta risken för hjärt-kärlsjukdom utifrån de vanligaste riskfaktorerna än åt enskilda riskfaktorer. SCORE (med kända brister) bedöms som det idag lämpligaste instrumentet för att beräkna 10-årsrisken för död i hjärt-kärlsjukdom i Sverige hos personer utan känd aterosklerotisk kärlsjukdom. Risksiffran ger en anvisning om hur stor absolut riskminskning en person kan förvänta av en läkemedelsbehandling som sänker blodtryck och/eller blodfetter. Genom att åldern är den starkaste riskfaktorn blir som regel den absoluta vinsten med läkemedelsbehandling högre hos de äldre. Yngre har oftast en låg SCORE-risk trots riskfaktorer. SCORE kan då användas för att visa hög absolut risk på sikt, något som kan motivera till levnadsvaneförändringar. SCORE-tabellen behöver regelbundet uppdateras på grund av minskande dödlighet. En SCORE-tabell för Sverige presenteras. I texten anges när riskfaktorscreening bör göras på enskilda individer. Risken kan graderas i fyra nivåer: låg, måttlig, hög och mycket hög motsvarande en 10-års mortalitetsrisk på: < 1 %, 1–5 %, 5–10 % och > 10 %. Läkemedel erbjuds till de allra flesta i de två högsta riskgrupperna.

Variation i hjärt-kärlsjukdomar

Hjärt-kärlsjukdomarna varierar påtagligt i förekomst, både i tid och rum. Framför allt gäller det de snabba förändringar som ses i insjuknande och i dödlighet. I de flesta västländer sjunker nu dödligheten i till exempel hjärtinfarkt och kranskärlsjukdomar påtagligt – i Sverige har dödligheten både hos kvinnor och män < 75 år sjunkit med mer än hälften bara från 1997 fram till 2012. Insjuknandet har inte minskat riktigt lika snabbt. Sverige har gått från att vara ett högriskland i Europa till ett lågriskland idag, jämförbart med medelhavsländer (Figur 1).

Lika påtaglig som variationen mellan olika geografiska lokaliseringar och tidpunkter är variationen mellan olika individer. I INTERHEART-studien med data från 15 000 hjärtinfarkter och lika många kontroller från 52 länder i hela världen kunde över 90 % av fallen förklaras av nio enkla faktorer – rökning, höga blodfetter, högt blodtryck, diabetes, bukfetma, stress, för låg fysisk aktivitet, för lite grönsaker samt alkohol (1). Var och en av riskfaktorerna ökade risken endast måttligt, medan kombinationer av riskfaktorer ökade risken mångfaldigt.

Traditionellt har prevention ägnats åt enskilda riskfaktorer som rökning, högt blodtryck, höga blodfetter eller diabetes. Numera strävar man efter en helhetssyn som utgår från att kardiovaskulära sjukdomar har en multifaktoriell etiologi, där de enskilda riskfaktorerna förstärker varandra. När man inom den medicinska professionen ska bedöma individuell risk utgår man därför inte bara från enskilda riskfaktorer, eftersom de flesta som utvecklar sjukdom har en konstellation av riskfaktorer som var och en bara ger en måttlig förhöjning av risken men som tillsammans interagerar och kan ge en kraftig ökning.

En fortsatt sänkning av den förtida hjärt-kärlsjukligheten kräver både en bred populationsstrategi och en kompletterande högriskstrategi: å ena sidan hälsofrämjande insatser genom politiska beslut och folkhälsosatsningar mot rökning, saltrestriktion i livsmedel, riktade livsmedelssubventioner och främjande av fysisk aktivitet, å andra sidan en tidig upptäckt och handläggning av individer med förhöjd risk för kardiovaskulär sjukdom. Detta dokument avser läkemedelsbehandling som del i högriskstrategin.

Riskskattning hos den enskilda friska individen

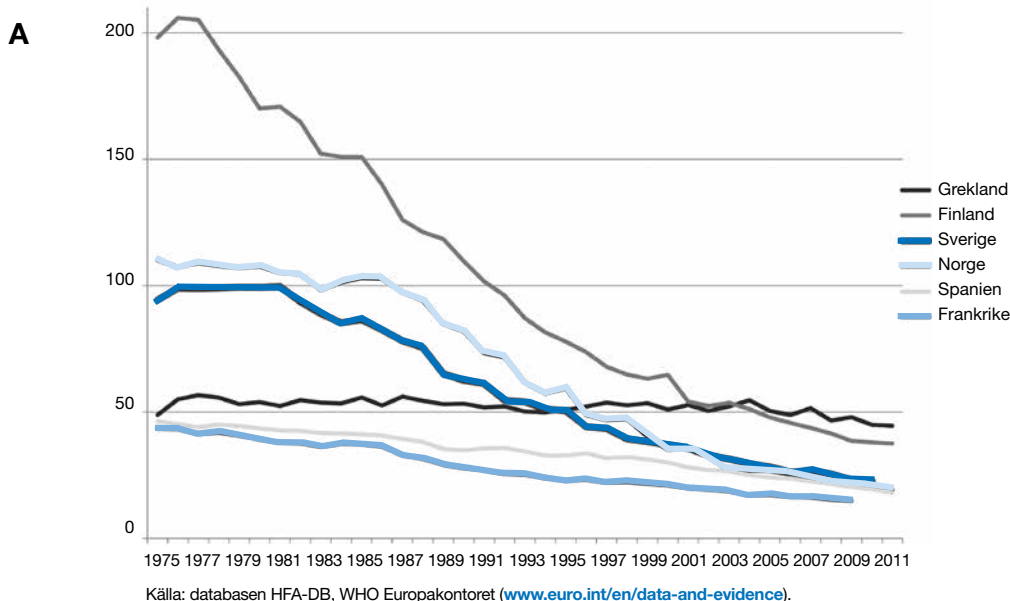
Risikfaktorer som måttligt förhöjt blodtryck eller blodfetterubbningsger i princip inga symtom som i sig kräver medicinering, och alla typer av individuella interventioner syftar därför till att förbättra prognosen utan att personen i fråga upplever någon förbättring av sin livskvalitet. Ibland förespråkas att man ska ge förebyggande behandling med till exempel en statin till i princip alla över en viss ålder. Någon allmän acceptans för ett sådant förhållningssätt finns för närvarande inte. I avsaknad av mer handfast evidens förblir en riskskattning av den enskilda individen en hörnsten i den individbaserade preventionen och i bedömningen av när läkemedel kan bli aktuella.

Livstidsrisken för kardiovaskulär sjukdom är hög. I Framingham-studien (2) beräknade man att 52 % av alla män och 39 % av alla kvinnor drabbades av symtom eller död av kardiovaskulära orsaker räknat från 50 års ålder. I en svensk population av män födda 1915–1925 drabbades 52 % av antingen hjärtinfarkt, stroke eller död i kranskärlssjukdom från cirka 50 till cirka 85 års ålder (3). Nutida kohorter av svenska män och kvinnor har lägre risk, mycket tack vare sjunkande kolesterolnivåer och färre rökare. Även om risken i populationen har minskat i takt med att riskfaktorbördan minskat i befolkningen, innebär förhöjda riskfaktorer hos den enskilda individen fortfarande en ökad risk vilket innebär ställningstagande till medicinering. En metaanalys av ett antal populationer från USA (4) visade i princip identisk absolut risk för samma riskfaktorprofil hos äldre och yngre födelsekohorter.

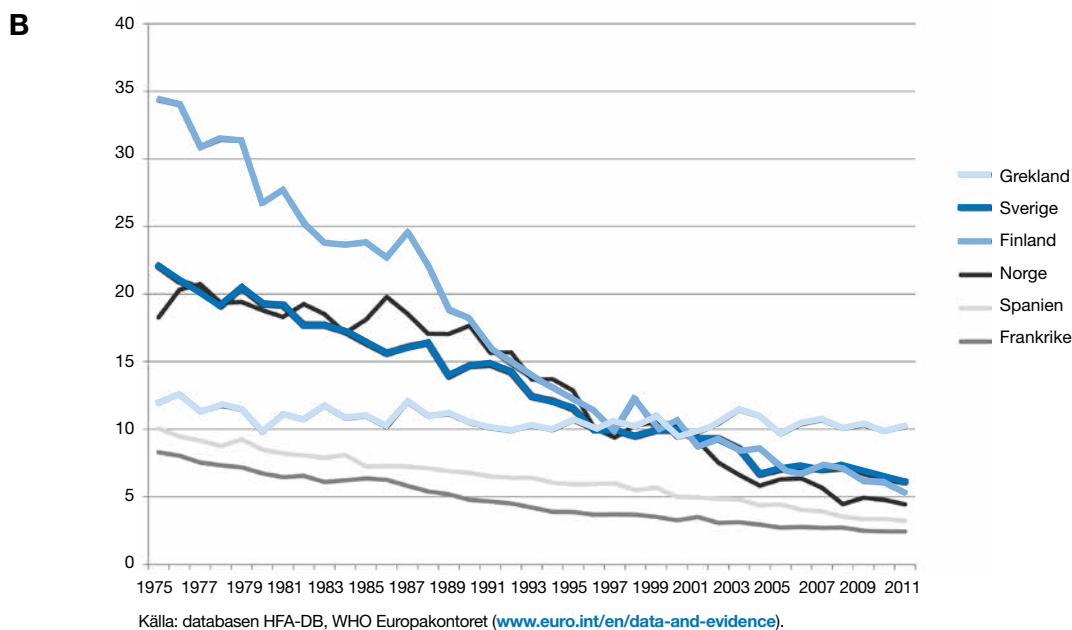
Olika system har använts för att med hjälp av olika kombinationer av riskfaktorer skatta den individuella risken som ett stöd för beslut om behandling. Det mest kända bygger på data från Framingham-studien (2). Detta system bygger

Figur 1. De nordiska länderna har gått från "högriskländer" till "lågriskländer" såsom medelhavsländer under senare decennier. Dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom, män (A) och kvinnor (B) < 65 år, per 100 000 invånare och år i några europeiska länder 1975–2011.

Dödsfall i ischemisk hjärtsjukdom 1975–2011 i några europeiska länder. Antal dödsfall per 100 000 invånare/år. Män < 65 år.



Dödsfall i ischemisk hjärtsjukdom 1975–2011 i några europeiska länder. Antal dödsfall per 100 000 invånare/år. Kvinnor < 65 år.



på data från en ganska liten nordamerikansk population och ansågs därför av detta och av andra skäl inte särskilt tillämpligt för europeiska förhållanden. På initiativ av Europeiska kardiologföreningen och med stöd från EU startades därför ett projekt – SCORE – som publicerades 2003 (5). SCORE-projektet använde sig av data från tolv europeiska prospektiva studier med tio års uppföljning av över 200 000 personer (43 % kvinnor). Samma diagram kunde inte användas i alla länder för att riskkurvorna var parallellförskjutna, däremot stämde riskfaktorkoefficienterna väl överens.

Eftersom data i SCORE var baserade på äldre studiepopulationer och dödligheten i kardiovaskulära sjukdomar hela tiden sjönk gjordes en uppdaterad svensk version, med användning av dödlighetsdata från 1999, som publicerades i Läkartidningen 2004 (6). Liksom tidigare versioner av SCORE baseras denna på fem enkla variabler – ålder, kön, systoliskt blodtryck, serumkolesterol och rökning. Bestämning av totalrisk för kardiovaskulär sjukdom ger vägledning om aktiv behandling även vid måttliga förhöjningar av flera riskfaktorer.

SCORE-skattningen är framför allt avsedd som ett hjälpmedel för bedömning av i övrigt subjektivt hjärt-kärlfriska personer. För individer med känd kardiovaskulär sjukdom eller diabetes tillämpas andra riktlinjer för behandling. Man bör komma ihåg att de flesta av skattningstabellerna, typ SCORE, ger ett ganska grovt mått på risken. Uppgifter saknas som regel för hur många i kohorterna som fått läkemedel mot hypertoni och/eller blodfetter.

Det är viktigt att förstå att beslut om farmakologisk behandling sällan kan baseras på enskilda tröskelvärden för blodtryck eller kolesterol (undantaget extremt höga nivåer, se respektive kapitel). Likaså är det viktigt att inse att förekomsten av andra faktorer, till exempel ärftlighet, bukfetma, stress, inaktivitet, höga triglycerider, glukosintolerans och förekomst av inflammatoriska systemsjukdomar (för att bara nämna några) ökar risken.

På en del håll har man börjat använda apolipoproteiner i stället för totalkolesterol, LDL och HDL. Någon övertygande fördel med apolipoproteiner har inte visats och några validerade risktabeller, typ SCORE, med apolipoproteindata finns ännu inte. Även om apolipoproteiner innebär vissa teoretiska fördelar, kanske också analystekniskt, förefaller knappast en övergång till analys av apolipoproteiner som någon nämnvärd vinst i nuläget.

I den svenska versionen av SCORE förbättrade inte tillägg av HDL-värden (*high density lipoproteins*) prediktionen utöver totalkolesterol (7). Det förefaller dock rimligt att förekomsten av lågt HDL-kolesterol ökar indikationen för medikamentell intervention i gränsfall. Detsamma gäller vid förhöjda triglycerider, speciellt hos kvinnor. Samma förhållningssätt kan tillämpas för andra riskfaktorer.

Förekomsten av förhöjda inflammationsmarkörer har föreslagits kunna förbättra prediktionen. En stor metaanalys visade dock att tillägg av till exempel CRP eller fibrinogen hos personer med måttlig risk skulle kunna förebygga en enda kardiovaskulär händelse under tio års tid för 400 till 500 screenade personer (8).

Nyckelbudskap från de europeiska riktlinjerna 2012 (9)

- Hos synbarligen friska personer beror risken för kardiovaskulär sjukdom på flera samverkande riskfaktorer.
- Ett riskskattningssystem som SCORE kan användas för att fatta logiska beslut om behandling och kan bidra till att undvika såväl över- som underbehandling.
- Vissa individer har mycket hög risk och där är behovet av ytterligare riskfaktorvärdering inte stort eftersom intensiv riskfaktorintervention ändå är motiverad.
- Hos yngre personer kan en låg absolut risk ändå vara förenlig med en hög relativ risk, och där kan en visualisering via SCORE-utfall vid högre ålder vara till hjälp för att övertyga vederbörande om behovet av intensiva livsstilsförändringar (för att minska risken).
- Även om kvinnor i ett 10-årsperspektiv har lägre risk än män betyder det endast att sjukdomen uppträder i ett senare skede.
- Alla riskskattningssystem är grova och kräver kunskap om inverkan av ytterligare faktorer.

- Effekten av andra faktorer som påverkar risken kan kvantifieras med hjälp av elektroniska riskskattningssystem som till exempel HeartScore (www.heartscore.org).
- Skattningen av total risk utifrån flera riskfaktorer medger flexibilitet; om en riskfaktor inte kan påverkas kan risken minska genom att man arbetar mer intensivt med andra faktorer.

”De flesta skattningstabellerna, av typ SCORE, ger ett ganska grovt mått på risken”

När skattar man risk?

Alla patienter som redan har drabbats av hjärtinfarkt eller stroke eller som har diabetes, anses vara högriskindivider och handläggs enligt de riktlinjer som utarbetats för dessa tillstånd. Prospektiva studier har visat att de nämnda riskfaktorerna har betydelse även för dessa grupper.

I princip rekommenderas riskfaktorscreening för män över 40 år och kvinnor över 50 års ålder, eller efter menopaus. Det svenska sjukvårdssystemet innefattar inte generell riskfaktorscreening men de flesta personer uppsöker primärvården åtminstone någon gång under en tvåårsperiod.

Riskfaktorscreening bör föreslås om:

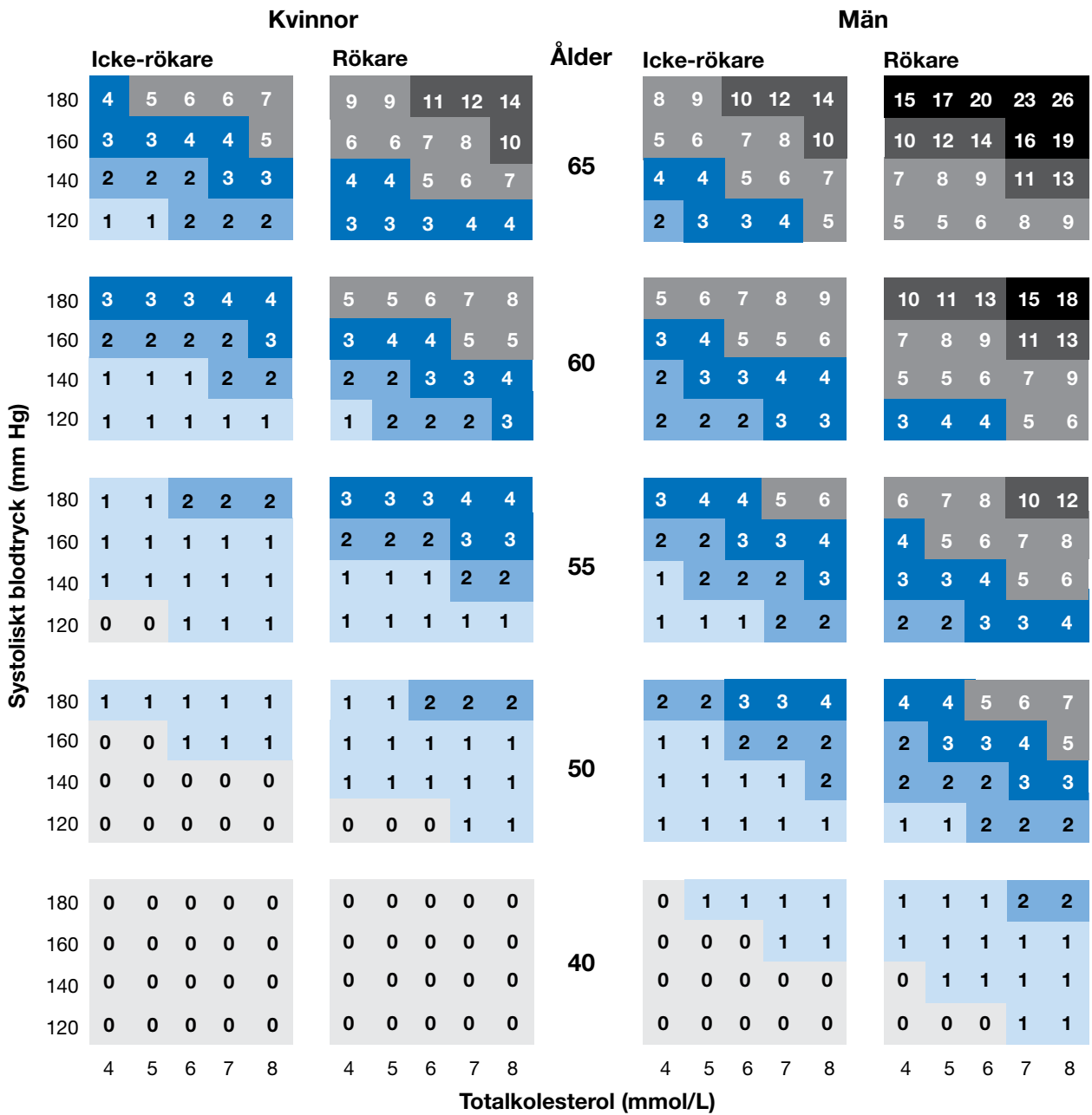
- Personen ber om det.
- Om det föreligger en eller flera riskfaktorer som högt blodtryck, rökning, övervikt/fetma, eller inaktivitet.
- Vid känd ärftlighet för kardiovaskulär sjukdom eller hyperlipidemi.
- Symtom som tyder på kardiovaskulär sjukdom, till exempel misstänkt angina pectoris.

SCORE-modellen (Figur 2) använder sig av risken för kardiovaskulär död inom tio år som primär manifestation som effektvariabel. I begreppet kardiovaskulär död ingår död i kranskärslsjukdom, stroke, aortaaneurysm eller annan aterosklerotisk sjukdom. Andra riskskattningssystem beräknar ofta enbart risken för hjärtinfarkt men inkluderar då även icke-fatala fall. Användningen av till exempel icke-fatal hjärtinfarkt är dock inte utan problem eftersom definitionen av akut hjärtinfarkt ständigt genomgår förändringar, och det blir då svårt att rekalkulera prediktionen. System som inte tar hänsyn till förändringar i sjukdomsförekomst kommer att underskatta risken i länder som uppvisar en ökning i mortaliteten och överskatta risken i de länder där dödligheten minskar. Sverige hör till de senare länderna med en minskning på över 50 % sedan mitten av 1990-talet.

Personer med en beräknad risk för kardiovaskulär död på 5 % inom tio år anses ha förhöjd risk. För dessa personer gäller intensiv riskfaktorintervention och ofta erbjudande om läkemedel. Indikationen för läkemedel ökar med stigande risk och är alltid aktuell vid risknivåer på 10 % eller däröver. Indikationen för läkemedel är dock oftast inte absolut och som vid all annan läkemedelsbehandling är det patientens egen inställning som är avgörande. Metoder för riskkommunikation sjukvård-patient behöver förbättras.

Figur 2. Det svenska SCORE-diagrammet preliminärt uppdaterat till aktuell mortalitet; färgerna indikerar hela riskskalan från låg risk (ljusgrått) respektive till mycket hög risk (svart).

SCORE-modellen



With permission of Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org/guidelines. Authors/Task Force Members: et al. Eur Heart J 2012;33:1635-1701.

En ökad risk för död i kardiovaskulär sjukdom medför automatiskt ökad risk även för icke-fatala händelser, vilket är klart relevant för till exempel stroke där även en lindrig stroke kan påverka livskvaliteten avsevärt. Olika beräkningar har använts för att försöka skatta risken för icke-fatala händelser, och man har kommit fram till att 5 % risk för en fatal första händelse motsvarar 10–25 % risk för en fatal eller icke-fatal första händelse. Dock är de riskfaktorer som ingår i SCORE-modellen betydligt bättre på att prediktera icke-fatal och fatal hjärtinfarkt än stroke hos medelålders personer (9).

Äldre och yngre

Äldre personer har hög risk även vid en i övrigt gynnsam riskfaktorprofil. Även om prevention med läkemedel mot till exempel högt blodtryck och lipidrubbingar har gynnsam effekt även hos äldre, kan det vara rimligt med en något mer restriktiv hållning än hos yngre. Detta gäller speciellt vid multisjuklighet och om man har många andra läkemedel, eftersom de studier vi bygger vår kunskap på ofta har exkluderat dessa kategorier.

Att basera riskskattningen hos yngre på SCORE kan vara problematiskt då dessa ofta har en låg absolut risk inom en 10-årsperiod trots höga värden på vissa riskfaktorer. Genom extrapolering till 65 års ålder kan modellen användas för att illustrera hur risken blir på sikt vid oförändrade riskfaktorer och därigenom motivera levnadsvaneförändring och i vissa utvalda fall också läkemedelsprevention även om risken på 10 års sikt är låg. Som ett alternativ kan man i stället skatta den relativa risken om man använder Figur 3. Till exempel har en person som röker, med ett systoliskt tryck på 160 mm Hg och ett totalkolesterol på 6 mmol/L en sex gånger högre risk att dö i kardiovaskulär sjukdom än en jämgammal rökfri person med låga värden. Denna modell kan även vara värdefull för riskskattningen hos kvinnor då dessa har en lägre kardiovaskulär risk jämfört med män i samma åldersgrupp.

Riskkategorier

Mycket hög risk

- Dokumenterad tidigare kardiovaskulär sjukdom (sekundärprevention)
- Diabetes med förekomst av minst en riskfaktor och/eller tecken på organskada
- Njursvikt med GFR < 30 mL/min/1,73 m² kroppsytta
- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE ≥ 10 %

I de europeiska riktlinjerna har man inte tagit ställning till fynd av asymtomatiska plack och stenoser i kranskärl eller karotider hos friska. Dock är förekomsten av plack i kranskärlen hos medelålders och äldre mycket hög.

Hög risk

- Markant förhöjning av enskilda riskfaktorer som kolesterol eller blodtryck (se riktlinjer för respektive tillstånd)
- Diabetes utan förekomst av ytterligare riskfaktorer eller tecken på organskada
- Njursvikt med GFR 30–59 mL/min/1,73 m² kroppsytta
- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE 5–10 %

Måttlig risk

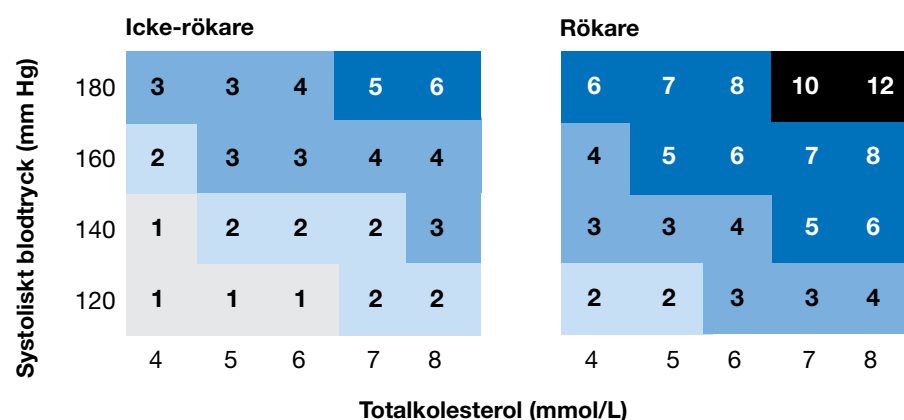
En stor andel av medelålders individer befinner sig i denna kategori. Risken påverkas av andra faktorer, se ovan.

- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE 1–5 %

Låg risk

- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE < 1 %

Figur 3. Relativ risk för 10-års kardiovaskulär mortalitet.



With permission of Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, www.escardio.org/guidelines.
 Authors/Task Force Members: et al. Eur Heart J 2012;33:1635–1701.

Skattning av risk – att skjuta på rörligt mål...

Den initiala SCORE-modellen för Sverige baserades på att Sverige, liksom ett antal andra nordeuropeiska länder, fram till för ett par decennier sedan räknades som ett högriskland, jämfört med till exempel medelhavsländerna i Europa. Sedan dess har den åldersspecifika dödligheten i kranskärslsjukdom mer än halverats och man har också sett en kraftig minskning i andelen som dör i stroke. I en publikation från 2004 (6) justerades de publicerade europeiska riskdiagrammen till nationell nivå med hjälp av dödligheten i koronarsjukdom och stroke från 1999 samt motsvarande riskfaktorprofil från svenska populationsstudier. En ny uppdaterad SCORE-tabell för Sverige är när detta skrivs under planering.

Referenser

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
2. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89–92.
3. Giang KW, Björck L, Novak M et al. Stroke and coronary heart disease: predictive power of standard risk factors into old age long-term cumulative risk study among men in Gothenburg, Sweden. *Eur Heart J* 2013;34:1068–74.
4. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321–9.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
6. Wilhelmsen L, Wedel H, Conroy R, et al. Det svenska SCORE-diagrammet för kardiovaskulär risk. *Läkartidningen* 2004;101:1798–801.
7. Wilhelmsen L, Wedel H. Nya europeiska diagram för bedömning av kardiovaskulär risk. *Läkartidningen* 2003;100:2764–6.
8. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012;367:1310–20.
9. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.

Skattning av risk för hjärt-kärlsjukdom vid diabetes

Mats Eliasson

Diabetes är förenat med en upp till fördubblad mortalitet, huvudsakligen i kardiovaskulär sjukdom. Patienter med diabetes har en risk för hjärtinfarkt och stroke som tilltar med längre sjukdomsduration, högre debutålder och långsiktig otillräcklig glukoskontroll. Effekten av rökning, hyperkolesterolemi och högt blodtryck är additiv till den risk som diabetes i sig själv utgör. Tecken på njurskada i form av ökat albuminläckage i urin eller lågt GFR är den viktigaste markören för ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död vid diabetes. Skattning av risk för mikrovaskulära komplikationer berörs inte i detta avsnitt.

Vid debuten av diabetes är risken inte förhöjd till följd av diabetes i sig, utan betingas av traditionella riskfaktorer, på samma sätt som hos personer utan diabetes (1,2). Först efter längre tid är risken påtagligt ökad. Tidigare studier som visade att patienter med nydebuterad typ 2-diabetes har lika hög risk som personer utan diabetes som haft en hjärtinfarkt stämmer inte med resultaten från 2000-talet och modern diabetesvård (2). Det finns därför inte stöd för riktlinjerna från ESC som hävdar att alla personer med diabetes över 40 år har hög risk (ingen riskfaktor) eller mycket hög risk (med minst en riskfaktor).

Flera aktuella systematiska översikter redovisar att modeller för riskskattning som är specifika för patienter med diabetes har fördelar framför att använda sådana som baseras på hela befolkningen (3,4). Sådana modeller måste vara baserade på aktuella patientmaterial, vilket understryks av att den mest rekommenderade modellen för riskskattning, UKPDS Risk Engine, i en analys från 2014, överskattade risken för kranskärslsjukdom med en faktor 3–5 (5).

Nationella Diabetesregistret (NDR) har redovisat studier baserade på data mellan 2002 och 2007 (6–8) och konstruerat modeller för riskskattning för både typ 1- och typ 2-diabetes som finns tillgängliga på www.ndr.nu/risk/. Modellerna är validerade i ett oberoende material, men även det från NDR. Även om inga ytterligare valideringar har gjorts i andra populationer är det av stor vikt att riskskattningarna är utförda på svenska patienter och i modern tid. I framtiden kan NDR automatiskt generera en riskskattning och beräkna hur stor andel av riskökningen som beror på faktorer som kan modifieras, vilket påtagligt ökar användbarheten i klinisk vardag.

”Diabetes är förenat med en upp till fördubblad mortalitet, huvudsakligen i kardiovaskulär sjukdom”

Till skillnad från SCORE redovisas i NDR risk för hjärt-kärlhändelser (koronarsjukdom och stroke) över fem år, inte kardiovaskulär död över tio år. Det finns inga tillförlitliga metoder för att konvertera mellan dessa två mått, men de flesta studier visar 3–5 gånger fler händelser än dödsfall. NDR:s egen riskgruppering baseras på percentilfördelningen och blir därför olika för typ 1- respektive typ 2-diabetes. Modellerna är giltiga mellan 30 och 65 år för typ 1-diabetes, och 30–75 år för typ 2-diabetes.

Tabell 1. Exempel på riskskattning med NDR:s Riskmotor. 5-årsrisk för kardiovaskulär händelse vid typ 1- och typ 2-diabetes. "Grupp" och "SCORE" anknäver till ESC:s guidelines.

Typ 1															
Ålder	Kön	Duration	HbA1c	Systoliskt BT	Kolesterol	HDL	Rökning	Makroalbuminuri	CVD	5-årsrisk	"Grupp"	"SCORE"	"Grupp"	"SCORE"	
40	M	17	63	135	5,1	1,2	N	N	N	2 %	Låg	<1 %	Hög risk	5-10 %	
40	M	30	70	135	6	1	J	N	N	7 %	Måttig	1-5 %	Hög risk	>10 %	
50	M	30	70	140	6	1	J	N	J	16 %	Hög risk	5-10 %	Hög risk	>10 %	
60	M	30	70	140	6	1	J	N	J	25 %	Mycket hög risk	>10 %	Hög risk	>10 %	
60	M	40	70	140	4	1	J	N	J	26 %	Mycket hög risk	>10 %	Hög risk	>10 %	
60	M	40	70	140	3,3	1	J	N	J	23 %	Mycket hög risk	>10 %	Hög risk	>10 %	
Typ 2															
Ålder	Kön	Duration	HbA1c	Systoliskt BT	Kolesterol	HDL	Rökning	Makroalbuminuri	CVD	Mikroalbuminuri	Förnaksfilmmer	BMI	5-årsrisk	"Grupp"	"SCORE"
70	M	7	61	135	5	1	N	N	N	N	N	28	15 %	Hög risk	5-10 %
70	M	7	61	140	6	1	J	N	N	N	N	28	22 %	Mycket hög risk	>10 %
70	M	7	61	140	4	1	J	N	N	J	N	28	22 %	Mycket hög risk	>10 %
70	M	7	61	140	3,3	1	J	N	N	J	N	28	20 %	Hög risk	5-10 %

Med tanke på att yngre personer med typ 1-diabetes kommer att leva många år med sin sjukdom och att riskskattningen enbart utvärderat fem års uppföljning, bör man, precis som med SCORE, också värdera hur risken ser ut om individen skulle vara till exempel 60 år. Annars kan livstidsrisken underskattas.

Riskstratifiering enligt NDR:s riskskattning (baseras på percentilfördelningen)

Typ 1-diabetes

- Medelhög risk = 5–7,5 % risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom över 5 år
- Hög risk = mer än 7,5 % risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom över 5 år

Typ 2-diabetes

- Medelhög risk = 10–15 % risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom över 5 år
- Hög risk = mer än 15 % risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom över 5 år

Grovt räknat kan en 10 % risk för kardiovaskulär död över 10 år ("mycket hög risk" enligt SCORE) sägas motsvara 15–25 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år. På samma sätt kan 5 % risk ("hög risk" enligt SCORE) sägas motsvara 7,5–12 % och en > 1 % risk ("måttlig risk" enligt SCORE) sägas motsvara > 2–5 %.

”Ålder och sjukdomsduration har en framträdande roll, liksom förekomsten av njurskada”

Riskstratifiering baserat på NDR för att harmonisera med SCORE:s riskgrupper

- Måttlig risk = 2–8 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år
- Hög risk = 8–20 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år
- Mycket hög risk = mer än 20 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år

Några exempel på riskskattningen baserade på kliniska karakteristika framgår av Tabell I. Ålder och sjukdomsduration har en framträdande roll, liksom förekomsten av njurskada.

I Tabell I framgår också att vid typ 1-diabetes leder en sänkning av totalcholesterol från 4 till 3,3 mmol/L (ungefär en sänkning av LDL från 2,5 till 1,8 mmol/L) till en absolut riskminskning för hjärt-kärlhändelser över fem år med 3 procentenheter; från 26 till 23 %. Vid typ 2-diabetes predikteras på samma sätt en absolut riskminskning med 2 procentenheter; från 22 till 20 %. Detta motsvarar en minskad risk enligt SCORE för kardiovaskulär död på cirka 1 procentenhet över tio år för patienter med typ 1-diabetes och < 1 procentenhet för patienter med typ 2-diabetes, vilket ger en uppskattning av förväntad patientnytta vid en sänkning av målvärde för LDL från 2,5 till 1,8 mmol/L.

Sammanfattningsvis bör inte SCORE eller ESC:s riskgruppering användas vid diabetesjukdom i Sverige. NDR:s riskskattning ger en mer tillförlitlig grund för riskvärdering och bör användas. Fortsatt metodutveckling, bättre pedagogiska instrument och valideringar i nya grupper kommer att ge diabetesvården allt bättre underlag för en dialog med patienter kring riskfaktorbörda och vilka insatser, läkemedel eller ändrade levnadsvanor, som kan ge störst nytta.

Referenser

1. Harjutsalo V, Maric-Bilkan C, Forsblom C, et al. Impact of sex and age at onset of diabetes on mortality from ischemic heart disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:144–8.
2. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013;56:686–95.
3. Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. Comparative performance of diabetes-specific and general population-based cardiovascular risk assessment models in people with diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2013;39:389–96.
4. van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart* 2012;98:360–9.
5. Bannister CA, Poole CD, Jenkins-Jones S, et al. External validation of the UKPDS risk engine in incident type 2 diabetes: a need for new type 2 diabetes-specific risk equations. *Diabetes Care* 2014;37:537–45.
6. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, et al. Swedish National Diabetes R. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med* 2011;28:1213–20.
7. Zethelius B, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, et al. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes, from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:276–84.
8. Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, et al. [Risk factors for cardiovascular disease. Results from the Swedish national diabetes register compared with international studies]. *Lakartidningen*. 2013;110:882–5.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Lipidsänkande läkemedel i kardiovaskulär prevention

Olov Wiklund, Carl Johan Östgren

Sammanfattning

Idag finns i Sverige fyra klasser av lipidsänkande läkemedel registrerade: statiner, fibrater, kolesterolabsorptionshämmare och gallsyrabindande medel.

För statiner finns en massiv dokumentation avseende kardiovaskulär prevention, såväl primär- som sekundärprevention. Reduktionen i kardiovaskulär risk är en grupp-effekt som är dokumenterad för alla statiner. Effekten är relaterad till reduktionen av LDL – en reducerad risk ses även vid låga LDL-kolesterolnivåer – under 2 mmol/L. Även om man vid låga LDL-nivåer ser en fortsatt relativ riskreduktion är den absoluta vinsten för de flesta individer liten, medan den för högriskindivider kan vara betydande. Statiner har visats ha effekt i de flesta studerade subgrupper av patienter, såsom hos män/kvinnor, vid diabetes mellitus, vid njursjukdom, hos äldre och vid annan aterosklerotisk kärlsjukdom.

Fibrater har sannolikt viss effekt för att reducera kardiovaskulär risk i selekterade subgrupper med hypertriglyceridemi och lågt HDL-kolesterol. Fibrat är dessutom indicerat vid svår hypertriglyceridemi för att förebygga pankreatit.

Kolesterolabsorptionshämmare, ezetimib, har god kolesterolsänkande effekt i kombination med statin, men randomiserade studier med kliniska *end-points* saknas förutom en studie på njursjuka.

Gallsyrabindande medel har i tidigare studier visats reducera kardiovaskulära händelser, men har begränsad användning på grund av biverkningar.

Inledning

Fyra grupper av lipidsänkande läkemedel finns registrerade med indikationen kardiovaskulär prevention: statiner, fibrater, kolesterolabsorptionshämmare och gallsyrabindande medel. Tyngden av klinisk dokumentation och indikationsområde varierar betydligt mellan preparatgrupperna.

Preparatgrupper

Statiner

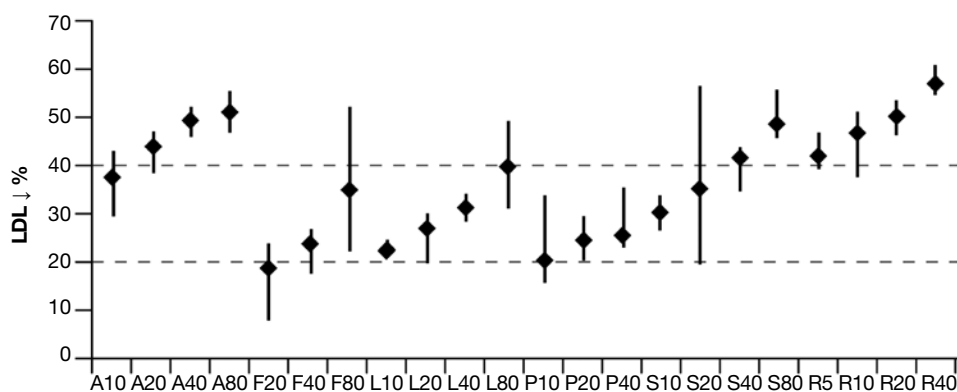
Statiner (simvastatin, pravastatin, atorvastatin, fluvastatin och rosuvastatin) verkar alla genom att hämma det hastighetsbegränsande steget i kolesterolsyntesen, genom enzymet HMG-CoA-reduktas. Statiners effekt är främst reduktion av LDL-kolesterol och ApoB. Reduktionen av LDL varierar beroende på dos och preparat, se Figur 1 (1).

De mest potenta statinerna är atorvastatin och rosuvastatin som i maximaldos reducerar LDL med upp till 60 %. Statiner sänker även triglycerider (TG) med 15–20 %. Dessutom höjer statiner HDL med 5–10 %. Förutom den påverkan som statinerna har på lipiderna anses statinerna via andra, delvis okända verkningsmekanismer, ha antiinflammatoriska och plackstabiliserande egenskaper, så kallade pleiotropa effekter. Betydelsen av dessa effekter för statinernas effekt på sjukdom är dock fortfarande oklar.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna med statiner är leverpåverkan och muskelvärk. Vid lägre statindos är uttalad transaminasstegring mycket ovanlig. Vid intensiv statinterapi är transaminasstegring vanligare (2). Risken för allvarlig leverpåverkan är mycket liten, vilket gör att rutinmässiga transaminaskon-

Figur 1. Relation mellan dos och LDL-reduktion för olika statiner.



A = atorvastatin, F = fluvastatin, L = lovastatin, P = pravastatin, S = simvastatin, R = rosuvastatin.

Från Weng et al. (1), © 2009 The Authors. Journal compilation © 2009 Blackwell Publishing Ltd, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 35, 139–151, med tillstånd från John Wiley and Sons.

troller vid statinbehandling inte rekommenderas. Vidare är *non-alcoholic fatty liver disease* ingen kontraindikation mot statin.

Muskelsymtom vid statinbehandling är ofta svårvärderade. Frekvensen av statinrelaterad myalgi är osäker. I metaanalyser av randomiserade studier har ingen signifikant ökning av myalgi i behandlingsgruppen påvisats (2–4). I observationsstudier rapporteras högre frekvenser (5–10 %) (5). Den låga frekvensen i randomiserade studier kan bero på selektion av friskare patienter till studier. Besvärerna är ofta lindriga och en fortsatt statinbehandling tolereras vanligen, men ibland är fortsatt statinbehandling inte möjlig. Vanligen ses ingen CK-stegring. En sällsynt men synnerligen allvarlig form av muskelsjukdom är rabdomyolys. Risk för rabdomyolys föreligger framför allt vid interaktion med andra läkemedel, hos äldre patienter eller patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Frekvensen av rabdomyolys har beräknats till 1–3 fall per 100 000 patientår (3).

Patienter som står på statin har en ökad risk för att utveckla typ 2-diabetes. En 9 % ökad risk rapporterades i en metaanalys omfattande 91 140 deltagare (6). Detta innebär ett fall av diabetes per 255 patienter behandlade i fyra år. Risken är större för potenta statiner eller högre dos av statin, men nyttan av statinbehandling överstiger dock vida möjliga negativa effekter av en uppkommen blodsockerstegring (7).

Ezetimib

Ezetimib hämmar upptaget av kolesterol och närbesläktade växtsteroler i tarmen. I monoterapi har ezetimib en ganska blygsam kolesterolsänkande effekt (15–20 %), men tillsammans med statin ses en påtaglig potentiering av statineffekten med ytterligare drygt 20 % reduktion av LDL (8). Ezetimib har liten effekt på TG och HDL-kolesterol. Ezetimib har få biverkningar och tolereras därför som regel väl.

Resiner

Resiner (kolestyramin, kolestipol och kolesevelam) binder gallsyror i tarmen och därmed bryts det enterohepatiska kretsloppet. Detta leder till en ökad gallsyrasyntes i levern och ökat upptag av kolesterol, i huvudsak LDL-kolesterol, i levercellerna. Resiner sänker framför allt LDL-kolesterol, i monoterapi i jämförbara nivåer med ezetimib. Mag-tarmbiverkningar är vanliga och begränsar användbarheten av preparatgruppen. Kolesevelam, som tas i tablettform, ger lägre biverkningsfrekvens än de äldre preparaten och medför lägre risk för interaktion med andra läkemedel.

Fibrater

Fibrater (bezafibrat, gemfibrozil och fenofibrat) verkar genom aktivering av cellkärnreceptorn PPAR-alfa. Fibrater har liten effekt på LDL-kolesterol, men reducerar TG med upp till 50–60 % och höjer HDL-kolesterol något (9). Indikation för fibrater är svår hypertriglyceridemi eller uttalad kombinerad hyperlipidemi, eventuellt i kombination med statin. Fibrater tolereras oftast väl men gastrointestinala besvär rapporteras i en frekvens på omkring 5 %. Ökad risk för gallsten, muskelsmärta och enstaka fall av rabdomyolys har

även rapporterats. Vissa fibrater interagerar med statiner och ökar risken för muskelsjukdom. Detta gäller särskilt gemfibrozil, medan fenofibrat förefaller ha mycket låg risk för interaktion med statiner.

Nikotinsyra preparat

Inga nikotinsyra preparat finns för närvarande tillgängliga på den svenska marknaden.

”Frekvensen av statinrelaterad myalgi är osäker”

Statiner för prevention av kardiovaskulär sjukdom

Ett mycket stort antal studier med olika statiner och i något varierande patientgrupper har publicerats. De övergripande resultaten är konsistenta och effekten av statin på kardiovaskulärt insjuknande och död är väl etablerad. Indikationen inom specifika patientgrupper eller för personer med i övrigt låg riskprofil är däremot fortfarande omdiskuterad.

Kontrollerade statinstudier har analyserats i ett flertal metaanalyser med något olika strategier. Huvudresultaten i dessa metaanalyser har god överensstämmelse, medan analys av subgrupper och olika kliniska end-points varierar. I en analys publicerad 2005 analyserades 14 studier med totalt 90 056 deltagare (10). Studierna var övervägande sekundärpreventiva men innehöll också rent primärpreventiva och mer blandade patientgrupper. Statinbehandling bedömdes som säker och i denna analys sågs ingen ökad frekvens av cancer eller rabdomyolys. Mortalitet i behandlingsgruppen var totalt 12 % lägre. Kardiovaskulär död minskade med omkring 20 %. Även kardiovaskulära händelser av olika slag minskade med ungefär 20 %, vilket även gällde ischemisk stroke. Resultatet var homogent inom subgrupper som: primär-/sekundärprevention, ålder (över/under 65 år), kön och hypertoni. I en senare mer omfattande analys (170 000 deltagare från 26 studier) kunde dessa resultat i stort sett konfirmeras (11). De här refererade metaanalyserna är heterogena vad avser patientpopulationer och innehåller både primär- och sekundärpreventiva studier samt olika specificerade subgrupper. I sekundärpreventiva studier och i andra högriskgrupper är risken för återinsjuknande större och en relativ riskreduktion översätts därför till en större absolut riskreduktion. Den absoluta vinsten är inte lika uppenbar vid primärprevention. En nyligen publicerad omfattande metaanalys på primärprevention från *Cochrane Reviews* inkluderade 19 studier med olika statiner och varierande inklusionskriterier. Sammanfattningsvis fann man en reduktion i statingruppen för den totala mortaliteten med 14 %, för fatal och icke-fatal kardiovaskulär sjukdom med 27 % samt för fatal och icke-fatal koronarsjukdom med 27 % och fatal och icke-fatal stroke med 22 %. Den relativa riskreduktionen ligger alltså i samma storleksordning som i de sekundärpreventiva studierna. Den absoluta riskreduktionen kan belysas som NNT under fem år, vilket för kombinationen dödlig och icke-dödlig kranskärlssjukdom var 56. Att även patienter

med relativt låg risk kan ha nytta av statinbehandling finner visst stöd i en annan metaanalys. Hos personer med beräknad risk för kardiovaskulära händelser under 10 % beräknades NNT till 11 per 1 000 behandlade individer under fem år (12).

Kolesterolabsorptionshämmare i kardiovaskulär prevention

Randomiserade studier med kliniska end-points är få. Hos patienter med njursjukdom har kombinationen statin och ezetimib visats reducera kardiovaskulärt insjuknande (13). Mot denna bakgrund är ezetimib fortfarande ett andrahandsmedel i avvaktan på resultat från pågående studier och används nu framför allt vid statinintolerans eller som tillägg till statin om målvärden inte nås, samt vid familjär hyperkolesterolemi.

”Gallsyrabindande medel används idag framför allt i selekterade högriskgrupper”

Gallsyrabindande medel

Detta är en väl dokumenterad preparatgrupp där kolestyramin tidigt visade effekt på kolesterolreduktion i primärprevention (14). Medlen har dock kommit ur bruk på grund av framför allt gastrointestinala biverkningar. Medlen används idag främst i selekterade högriskgrupper, som vid familjär hyperkolesterolemi och hos statinintoleranta patienter med mycket hög risk. Randomiserade studier saknas dock för dessa grupper.

Fibrater

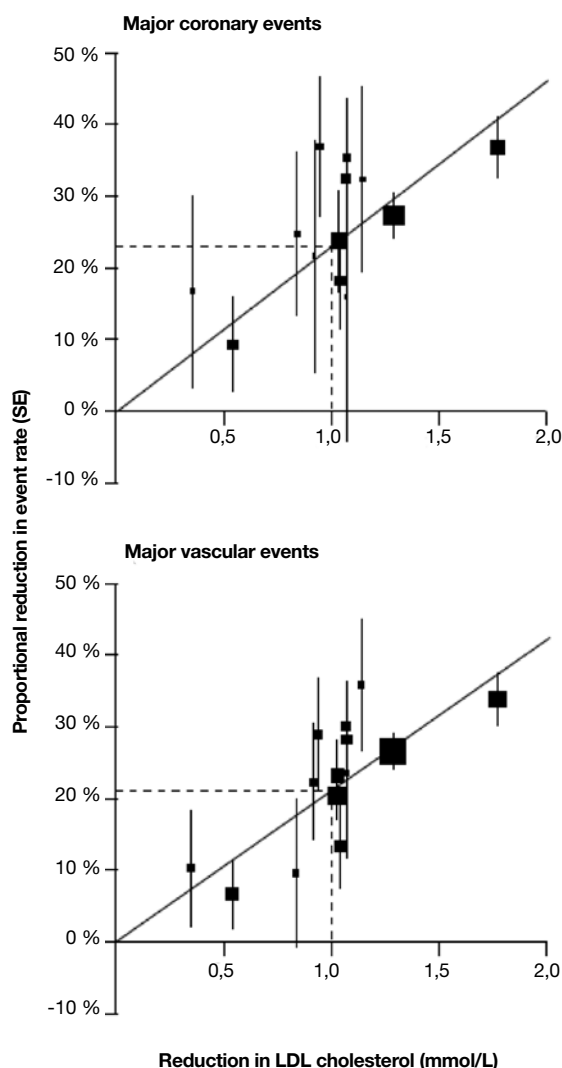
Dokumentationen avseende kliniska end-points vid behandling med fibrater är inte lika övertygande som den är för statiner. Flera studier har påvisat en reduktion av icke-fåtal kardiovaskulära händelser, framför allt i subgrupper med höga TG och lågt HDL-kolesterol, dessutom ofta baserat på *post hoc*-analyser (15–17). I en metaanalys som fokuserade på patienter med höga TG och lågt HDL sågs en cirka 30 % reduktion i gruppen höga TG med lågt HDL-kolesterol. Effekten föreföll associerad med reduktionen av TG (18).

Hur mycket ska lipidnivåerna sänkas?

Totalkolesterol och LDL-kolesterol

Epidemiologiska data ger stöd för att det även vid låga kolesterolnivåer finns samband mellan kolesterolnivå och risk för ischemisk kärlsjukdom, framför allt koronarsjukdom. I en publicerad metaanalys ses en riskgradient ned till nivåer av plasmakolesterol på 3,5–4,0 mmol/L (motsvarande LDL omkring 2) (19).

Figur 2. Riskreduktion i relation till reduktion av LDL-kolesterol.



Från (10), The Lancet 2005;366, Baigent et al., Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins, p. 1267–78, © 2005, med tillstånd från Elsevier.

Vid analys av placebokontrollerade statinstudier finns en relation mellan riskreduktion och reduktion av LDL-kolesterol. Ju större reduktion av LDL-kolesterol, desto större är reduktionen i risk, se Figur 2 (10). Denna analys talar för att mera uttalad reduktion av kolesterol också innebär ökad riskreduktion. Även under pågående statinbehandling är risken för kardiovaskulär sjukdom relaterad till LDL-nivån (20).

I flera studier har intensiv statinbehandling jämförts med mindre intensiv behandling med lägre statindos eller mindre potent statin. I en metaanalys omfattande fem studier analyserades en sammansatt end-point för större vaskulära händelser (11). Man fann då att en reduktion av kolesterol på i genomsnitt 0,5 mmol/L gav en signifikant 15 % riskreduktion. I denna metaanalys finns en reduktion av risk även för patienter med utgångsvärde på LDL under 2 mmol/L. Heterogenitet i studiedesign och end-points har dock föranlett diskussion avseende vilka praktiska konsekvenser denna analys bör få (SBU kommentar 2012-04-03).

Senare metaanalyser inkluderande ytterligare studier har gett likartade resultat. I studier som analyserat mer intensiv behandling har nivåerna av LDL-kolesterol i den mer aktivt behandlade gruppen under behandling legat på nivåer mellan 1,6 och 1,99 mmol/L.

I JUPITER-studien sänktes rosuvastatinbehandling nivån av LDL från i genomsnitt 2,9 till 1,4 mmol/L. När studien bröts hade behandlingsgruppen med LDL < 1,8 mmol/L 55 % reducerad *event rate* (21). Studien har kritiserats, framför allt för att den bröts i förtid, vilket kan ha förstärkt utfallet.

Sammantaget talar data för att optimal LDL-nivå sannolikt ligger under 2,0. Den absoluta riskreduktionen är dock för individer med låg risk liten och relativt dyr med farmakologisk reduktion till dessa LDL-nivåer. I primärprevention måste också den ökade risken för biverkningar vid intensiv statinterapi beaktas. Å andra sidan kan det för högriskindivider, och i sekundärprevention, innebära en riskreduktion som är av betydelse och sannolikt även kostnadseffektiv.

Triglycerider och HDL-kolesterol

Målvärden för triglycerider (TG) är svårt att definiera, men utifrån epidemiologiska studier har TG under 1,8 mmol/L ofta definierats som önskvärt. I europeiska riktlinjer ges 2,3 som gräns där farmakoterapi med fibrat kan övervägas i högriskgrupp (22).

Det finns inga hållpunkter för att farmakologisk intervention mot lågt HDL-kolesterol är effektivt för att förhindra kardiovaskulär sjukdom.

Lipidbehandling i speciella grupper

Utifrån en rad metaanalyser avseende statiner konstateras att reduktionen i risk för såväl död som för kardiovaskulär sjukdom är signifikant för bägge könen, och att kvinnor bör behandlas på samma indikationer som män (10–11).

För äldre, upp till 75–80 års ålder, finns två studier som specifikt studerat äldre samt en rad post hoc-analyser och metaanalyser som talar för att denna grupp har samma relativa riskreduktion som yngre (23). I många randomiserade studier ses en reduktion av ischemisk stroke i samma storleksordning som för kardiovaskulär sjukdom. I en Cochrane-analys av patienter med genomgången stroke konstaterades att risken för koronarsjukdom reducerades signifikant, medan risken för ny stroke reducerades endast marginellt med statinbehandling (24).

Patienter med perifer kärlsjukdom som *claudicatio*, utgör en högriskgrupp och en mycket signifikant reduktion av

mortalitet och kardiovaskulära händelser med statinbehandling påvisades i en Cochrane-analys från 2007 (25).

Patienter med typ 2-diabetes är inkluderade i större studier, har studerats separat och ingår i metaanalyser. Generellt ses en relativ reduktion av koronarsjukdom och stroke i nivå med andra patientgrupper (10,26). Patienter med diabetes har ofta bestående hypertriglyceridemi trots statinbehandling. Kombinationen statin med fibrat har därför studerats avseende kvarvarande risk (16–17). I båda studierna sågs i subgruppen med höga TG och lågt HDL en 30 % reduktion av kardiovaskulära händelser men ingen signifikant effekt på mortalitet.

Hos patienter med dialyskrävande (hemo- eller peritonealdialys) njursvikt har statiner liten eller ingen effekt på mortalitet eller kardiovaskulära händelser (27). Däremot har det i metaanalyser visats att statiner, för patienter med kronisk njursjukdom som inte är dialyskrävande, ger en signifikant reduktion av total mortalitet, hjärtdöd och stroke (28). Även kombinationen ezetimib och statin har visat positiva effekter på vissa aterosklerotiskt betingade händelser hos patienter med nedsatt njurfunktion (SHARP) (13).

Familjär hyperkolesterolemi är en vanlig (0,2–0,5 % i populationen) dominant, monogen sjukdom med kraftigt förhöjd risk för tidig ischemisk hjärtsjukdom. Randomiserade studier saknas men historiska data talar starkt för att risken dramatiskt kan reduceras med statinbehandling (29). Visst stöd finns för att man i familjer belastade med hög frekvens av tidig sjukdom, eller vid mycket höga kolesterolvärden, bör påbörja behandling redan i barndomen (30).

Riktlinjer

Flera organisationer har utarbetat riktlinjer för behandling med lipidsänkande läkemedel i kardiovaskulär prevention. En lång rad europeiska organisationer står bakom riktlinjer som rekommenderar målvärden för LDL-kolesterol, relaterat till risknivå (22). Baserat på epidemiologiska data, tillgängliga studier och extrapolering från metaanalyser anges här målvärden för LDL-kolesterol. För patienter med mycket hög risk, bland annat i sekundärprevention, är målvärdet 1,8 mmol/L, för patienter med hög risk 2,5 mmol/L och för patienter med lägre risk 3,0 mmol/L.

I de nyligen publicerade riktlinjerna från AHA/ACC framförs en alternativ behandlingsstrategi med utgångspunkt från dosen vid statinbehandling (31). Denna strategi baseras på att man i randomiserade studier jämfört olika dosnivåer av statiner eller statin mot placebo och inte målvärden av LDL-kolesterol. Vid hög risk rekommenderas intensiv



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

statinterapi (maxdos av potent statin) medan patienter med lägre risk kan ges en mera moderat dos. Vid hög risk bör 50 % reduktion av LDL-kolesterol eftersträvas.

Dessa riktlinjer fokuserar på statiner, men ger också rekommendationer för hur övriga lipidsänkande medel bör användas.

Referenser

1. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139–51.
2. Naci H, Brughts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:390–9.
3. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C–60C.
4. Finegold JA, Manistry CH, Goldracc B, et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:464–74.
5. Bruckert E, Hayem G, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403–14.
6. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–42.
7. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:148–52.
8. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:415–27.
9. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010;126:314–45.
10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
11. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
12. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–90.
13. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–92.
14. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention Trial. *Am J Cardiol* 1984;54:14C–9C.
15. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–45.
16. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
17. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74.
18. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267–72.
19. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829–39.
20. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302–9.
21. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175–82.
22. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3–46.
23. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Pharmacological lipid lowering for prevention of cardiovascular disease in older adults. *Clinical Practice* 2014;11:49–58.
24. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD002091.
25. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000123.
26. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–25.
27. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807–17.
28. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013;72:35–44.
29. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490.
30. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, et al. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia--trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013;226:315–20.
31. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 Nov 12.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill du läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Läkemedel för att befrämja viktnedgång

Fredrik Nyström

Sammanfattning

Fetma är vanligt förekommande i Sverige och leder till ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, diabetes och belastningssjukdomar. Det enda läkemedlet som har indikation att behandla fetma på den svenska marknaden är numera orlistat. Verkningsmekanismen för orlistat är att hämma gastrointestinala lipaser i magsäck och tunntarm, vilket leder till minskad hydrolys av triglycerider i kosten. Följden blir sämre upptag av fettsyror och monoglycerider. Orlistats verkningsmekanism ger också ett försämrat upptag av fettlösliga vitaminer samt minskar frisättningen av kolecystokinin. Orlistat absorberas i mycket liten utsträckning och det utsöndras huvudsakligen via avföringen. Läkemedelsförmånen vid orlistatbehandling omfattar patienter med BMI ≥ 30 kg/m², samt överviktiga patienter (BMI ≥ 28 kg/m²) med samtidiga kardiovaskulära riskfaktorer. De flesta studier av orlistat har byggt på måttligt kalori-reducerad kost där cirka 30 % av kalorierna kommer från fett. Läkemedlet är endast indicerat för behandling längre än 12 veckor om patienten minskar minst 5 % i kroppsvikt. I den fyraåriga svenska kliniska prövningen XENDOS jämfördes orlistat med placebo och viktminskningen var 5,8 kg med orlistat och 3 kg med placebobehandling. Sammanfattningsvis ger behandling med orlistat en måttlig extra viktnedgång jämfört med placebobehandling och en därmed kopplad förbättrad riskfaktorprofil, men det finns idag inga belägg för en specifik effekt att minska incidensen av kardiovaskulära händelser.

Bakgrund

Fetma är ett stort problem i samhället. Bukfetma leder till okänslighet för insulinets metabola effekter och är en huvudanledning till diabetes, hypertoni och dyslipidemi hos yngre och medelålders personer. Fetma kan behandlas med kalori-restriktion med eller utan ökad fysisk aktivitet, men det saknas resultat från prospektiva randomiserade studier att sådan bantning, till skillnad från den kopplad till fetmakirurgi, minskar kardiovaskulär sjukdom. I den stora *Look AHEAD*-studien, som inkluderade 5 145 överviktiga och feta patienter med typ 2-diabetes, minskade inte incidensen av kardiovaskulär sjukdom av kombinationen ökad fysisk aktivitet och viktnedgång i interventionsgruppen (1). Råd om medelhavskost med extra olivolja/nötter minskade förekomsten av kardiovaskulär sjukdom jämfört med kontrollgruppens lågfettkost i studien PREDIMED i den stora subgrupp som hade BMI över 30 kg/m², men denna studiedesign syftade alltså inte till viktnedgång (2).

Läkemedel mot fetma

Vi har tidigare haft tillgång till tre olika bantningspreparat på den svenska marknaden. På grund av allvarliga biverkningar i förhållande till effekt på sjuklighet och viktnedgång

har emellertid både sibutramin och rimonabant dragits in. Kvar finns nu endast orlistat som specifikt bantningspreparat i Sverige. Orlistat fungerar genom att hämma gastrointestinala lipaser. Denna terapeutiska effekt äger rum i lumen i magsäck och tunntarm genom bildandet av en kovalent bindning med det aktiva serinbindningsstället hos lipaserna. Detta leder till minskad hydrolys av triglycerider i kosten, som i sin tur ger en mindre mängd absorberbara fria fettsyror och monoglycerider. Orlistats verkningsmekanism ger försämrat upptag av fettlösliga vitaminer (3). För att försäkra sig om tillräckligt upptag av vitaminer, rekommenderas att patienterna som medicinerar med detta preparat äter en kost som är rik på frukt och grönsaker. Alternativt kan multivitamin-tillskott övervägas.

”Bukfetma leder till okänslighet för insulinets metabola effekter”

Orlistat absorberas i mycket liten utsträckning och utsöndras huvudsakligen via avföringen. Den kumulativa renala utsöndringen av orlistat-relaterade substanser är mindre än 2 % av dosen. Orlistat doseras 120 mg 3 gånger dagligen och intas tillsammans med vatten omedelbart före, tillsammans med eller inom en timme efter varje huvudmåltid. Om måltiden inte innehåller något fett rekommenderas att man utelämnar dosen. Standardkost som testats med orlistat utgörs i regel av en måttligt kalori-reducerad kost där cirka 30 % av kalorierna kommer från fett. Högre doser än 120 mg 3 gånger dagligen har inte uppvisat någon kraftigare effekt.

Den minskade spjälkningen av triglycerider synes vara orsaken till den minskade frisättningen av kolecystokinin som man finner vid behandling med orlistat (4). Detta leder till mindre frisättning av gallsyror och gallsalter till tarmen. Minskad stegring av kolecystokinin kan eventuellt minska mättnadskänslan när man intar orlistat (5), och det leder till en mindre uttalad hämning av magsäckstömningen efter en fettrik måltid (4,6). Huvudsakligen verkar den viktnedgång man får genom orlistat relatera till den ökade energiförlust man ser av fett i avföringen. Orlistatbehandling medför också en minskad frisättning av inkretinerna GLP-1 och GIP efter måltid (5,6).

Studier

Orlistat har inte testats ihop med lågkolhydratkost av den typ som enligt SBU:s rapport ”Mat vid fetma” ger mer effektiv viktnedgång jämfört med lågfettkost på kort sikt. Sannolikt skulle detta ge upphov till mer biverkningar. Men orlistat har i en studie visats vara lika effektivt som en lågkolhydratkost för att åstadkomma viktnedgång (7). I placebo-kontrollerade studier har orlistat i regel kombinerats med lågkaloridieter.

Poolade data från fem tvåårsstudier med orlistat och en lågkaloridiet visade att 37 % av de orlistatbehandlade patienterna och 19 % av de placebobehandlade patienterna minskade sin kroppsvikt från behandlingsstart med minst 5 % efter 12 veckors behandling. Av dessa fortsatte 49 % av de orlistatbehandlade patienterna och 40 % av de placebobehandlade patienterna att minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med ≥ 10 % efter ett år. Av de patienter som inte lyckades minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med 5 % efter 12 veckors behandling, fortsatte endast 5 % av de orlistatbehandlade patienterna och 2 % av de placebobehandlade patienterna att minska sin kroppsvikt från behandlingsstart med ≥ 10 % efter ett år. Dessa resultat ligger till grund för att orlistat endast är indicerat för behandling längre än 12 veckor om patienten har lyckats gå ner minst 5 % av den kroppsvikt som uppmättes innan behandlingen påbörjades. Läkemedelsförmånen vid orlistatbehandling omfattar idag patienter med BMI ≥ 30 kg/m², samt överviktiga patienter (BMI ≥ 28 kg/m²) med samtidiga kardiovaskulära riskfaktorer.

”Orlistat kan ge måttlig viktnedgång men inga belägg finns för en minskning av kardiovaskulära händelser”

Den fyraåriga svenska kliniska prövningen XENDOS där orlistat jämförts med placebo på patienter med eller utan glukosintolerans, påvisade en 37 % minskad risk att utveckla diabetes (3). Båda grupperna fick livsstiletsråd varannan vecka under de första sex månaderna och sedan en gång per månad under resten av studien. Den genomsnittliga viktminskningen efter fyra år var 5,8 kg med orlistat och 3 kg med placebobehandling. I orlistatgruppen fullföljde 52 % av patienterna behandlingen jämfört med 34 % av de som behandlats med placebo. LDL-kolesterol minskade 5,1 % med placebo och 12,8 % med orlistat. HDL-kolesterol steg mer med placebo (+9,1 %) jämfört med orlistatgruppen (+6,5 %). Halterna av de fettlösliga vitaminerna A, 25-OH-D, E och K sjönk alla signifikant under orlistatbehandling, men genomsnittliga värden av dessa vitaminer låg kvar inom referensintervallen under hela studien (3). Viktminskningen som erhöles med orlistat i XENDOS minskade insjuknande i typ 2-diabetes. Den kumulativa incidensen av diabetes blev 3,4 % med orlistat jämfört med 5,4 % hos de som behandlats med placebo. Majoriteten av diabetesfallen kom från en

subgrupp av patienter som hade nedsatt glukostolerans vid behandlingsstart. Denna subgrupp utgjorde 21 % av de randomiserade patienterna (3). Det är inte studerat om den minskade diabetesincidensen också innebär lägre förekomst av kardiovaskulär sjukdom.

Orlistat har även testats jämfört med placebo på obesa patienter med typ 2-diabetes i en svensk studie med ett års duration (8). I denna undersökning uppgick den genomsnittliga skillnaden i viktminskning till -5,0 % med orlistat jämfört med -1,8 % med placebo. Man fann också en HbA1c-sänkning på -1,1 procentenheter jämfört med -0,2 procentenheter med placebo.

I en placebokontrollerad studie randomiserades 539 obesa ungdomar till orlistat (n = 357) eller placebo (n = 182), som tillägg till en lågkaloridiet och fysisk aktivitet under ett år, med tillägg av multivitaminintillskott. Orlistatbehandling gav upphov till en extra viktminskning motsvarande -0,86 kg/m² hos dessa ungdomar (9).

Slutsats

Sammanfattningsvis utgör orlistat det idag enda tillgängliga läkemedlet i Sverige med indikationen viktnedgång. Den tillgängliga evidensen anger en måttlig viktnedgång jämfört med placebobehandling och en viss förbättrad riskfaktorprofil, men inga belägg för en minskning av kardiovaskulära händelser.

Referenser

1. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–54.
2. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279–90.
3. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155–61.
4. Ellrichmann M, Ritter PR, Otte JM, et al. Orlistat reduces gallbladder emptying by inhibition of CCK release in response to a test meal. *Regul Pept* 2007;139:136–40.
5. Ellrichmann M, Kapelle M, Ritter PR, et al. Orlistat inhibition of intestinal lipase acutely increases appetite and attenuates postprandial glucagon-like peptide-1-(7-36)-amide-1, cholecystokinin, and peptide YY concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3995–8.
6. Enc FY, Ones T, Akin HL, et al. Orlistat accelerates gastric emptying and attenuates GIP release in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:G482–9.
7. Yancy WS, Jr., Westman EC, McDuffie JR, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med* 2010;170:136–45.
8. Berne C. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* 2005;22:612–8.
9. Chanoine JP, Richard M. Early weight loss and outcome at one year in obese adolescents treated with orlistat or placebo. *Int J Pediatr Obes* 2011;6:95–101.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Hypertoni

Thomas Kahan, Kristina Bengtsson Boström

Sammanfattning

Hypertoni förekommer hos en dryg fjärdedel av den vuxna svenska befolkningen. Prevalensen ökar med stigande ålder. Behandling av hypertoni minskar sjuklighet och död i stroke, hjärtsjukdom, njursjukdom och kärlkatastrofer. Den absoluta behandlingseffekten ökar med stigande ålder. Svenska hälsoekonomiska beräkningar visar att läkemedelsbehandling av hypertoni är kostnadseffektiv och i många fall kostnadsbesparande.

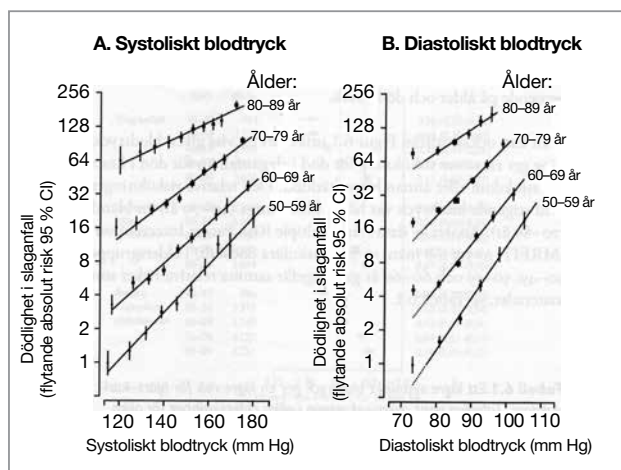
Erbjuden behandling ska anpassas efter uppskattad nytta för den enskilda patienten. En högre risk för kardiovaskulära komplikationer motiverar ofta ett lägre målblodtryck. Livsstilsförändringar behöver vanligen kompletteras med läkemedel för att nå uppsatta behandlingsmål. Blockerare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (ACE-hämmare och angiotensin-receptorblockerare), kalciumantagonister och diuretika är alla effektiva och väl dokumenterade antihypertensiva läkemedelsklasser. Beta-receptorblockerare förefaller vara sämre på att förebygga kardiovaskulära komplikationer men är värdefulla som tillägg och vid andra komplicerande sjukdomar. Andra läkemedelsklasser, som till exempel mineralokortikoid-receptorantagonister (aldosteronantagonister) och alfa-receptorblockerare, är värdefulla alternativ och tillägg vid svårbehandlad hypertoni men dokumentation avseende effekter på morbiditet och mortalitet saknas väsentligen.

Behandlingseffekten förefaller lika för kvinnor och män varför läkemedelsvalet är lika mellan könen, med beaktande av eventuella andra behov och biverkningar. Biverkningar som leder till behandlingsavbrott vid hypertoni är ovanliga och livskvaliteten påverkas inte negativt av antihypertensiv terapi. Vid måttlig eller svår hypertoni är det ofta motiverat att redan initialt erbjuda två läkemedel för att nå adekvat blodtrycks kontroll och minska risken för kardiovaskulära komplikationer.

Blodtryck som riskfaktor

De kardiovaskulära komplikationer som starkast relaterar till förhöjt blodtryck är stroke, njurskada, hjärtsvikt och arteriella kärlkatastrofer. Hypertoni är också en riskfaktor för bland annat kranskärlssjukdom, förmaksflimmer och demens. Detta gäller både kvinnor och män. Systoliskt blodtryck och pulstryck är prognostiskt viktigare än diastoliskt tryck hos medelålders och äldre personer. Figur 1 illustrerar dödsfallsfrekvens i stroke i relation till blodtryck och ålder (1).

Figur 1. Dödsfallsfrekvens i stroke i relation till blodtryck och ålder.



Dödsfallsfrekvens i stroke i relation till blodtryck och ålder. Liknande samband ses för koronar hjärtsjukdom. En systolisk blodtrycksökning med 20 mm Hg eller en diastolisk ökning med 10 mm Hg över nivån 115/75 mm Hg fördubblar risken för död i hjärt-kärlsjukdom. Data från metaanalys baserad på 61 observationsstudier, med 958 000 individer och 12,7 miljoner personår. (Från [1], The Lancet 2002;360, Lewington et al., Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies, p1903–1913, © 2002, med tillstånd från Elsevier.)

Förekomst av hypertoni i Sverige

Omkring 2 miljoner av den svenska befolkningen (27 % av personer 20 år eller äldre) har hypertoni (2). Prevalensen, lika hos kvinnor och män, ökar med åldern. Ungefär hälften har en oupptäckt blodtrycksförhöjning. Personer med hög risk för kardiovaskulära komplikationer bör behandlas i första hand och alla ska inte erbjudas läkemedel. Med sådan hänsyn tagen bör ändå mer än 1,5 miljoner personer erbjudas antihypertensiv läkemedelsbehandling i Sverige (2).

Utredning

En basal hypertoniutredning (3–5) sammanfattas i Faktaruta 1. Vanligast är primär (av okänd orsak; essentiell) hypertoni. Hos 10–20 % finns en känd specifik orsak (sekundär hypertoni). Sekundära hypertoniformer är viktiga att upptäcka då de ofta kan behandlas med riktad terapi. Att väga samman riskfaktorer och bedöma patientens sammantagna kardiovaskulära riskprofil är viktigt inför beslutet att erbjuda behandling (Figur 2, Faktaruta 2).

Diagnostik

Blodtrycket kan mätas (Faktaruta 3) i sjukvårdsmiljö i vila (mottagningsblodtryck) eller under fysisk provokation (arbetsblodtryck), i hemmet (hembloodtryck) eller automatiskt under 24 timmar (ambulatorisk blodtrycksmätning) (3–7). För definition av hypertoni, se Tabell I. Mottagningsblodtryck uppvisar svagare samband med framtida hjärt-kärlsjukdom och död än mätningar utanför sjukvårdsmiljön, men de olika mätteknikerna ger prognostiskt oberoende och komplementär information.

Stress vid sjukvårdskontakter kan höja blodtrycket (vitrockseffekt, *white coat effect*). Prevalensen av förhöjt blodtryck på mottagningen men normalt sådant utanför sjukvårdsmiljön utan behandling (vitrockshypertoni, *white coat hypertension*)

Faktaruta 1. Utredning vid misstanke om hypertoni.

Målsättning

- Säkerställa diagnos
- Bedöma möjligheten av sekundär hypertoni och behov av fördjupad utredning
- Finna riskmarkörer och tecken på hypertensiv organpåverkan och ge underlag för en global kardiovaskulär riskbedömning
- Identifiera andra tillstånd och samsjuklighet av betydelse för omhändertagandet (till exempel graviditet, hög ålder, polyfarmaci, astma, obstruktiv lungsjukdom, koronar hjärtsjukdom, hjärtsvikt, arytmier, diabetes, njursvikt, gikt, leversjukdom)
- Ge underlag för en optimal behandlingsstrategi

Basal utredning

Anamnes

- Hereditet för hypertoni, annan hjärt-kärlsjukdom (gäller förstegradssläktingar och om insjuknande < 65 års ålder för kvinnor och < 55 års ålder för män), njursjukdom eller diabetes mellitus
- Debut, duration och grad av blodtrycksförhöjning, tidigare och aktuell terapi; graviditetskomplikationer (till exempel hypertoni eller diabetes)
- Tillstånd talande för sekundär hypertoni, till exempel njursjukdom, endokrin störning eller obstruktiv sömnapné
- Livsstilsfaktorer med fokus på hjärt-kärlrisk: matvanor, alkohol, tobak, fysisk inaktivitet, motionsvanor, stress och sömnvanor
- Läkemedel, droger och andra substanser som kan ge hypertoni, till exempel erythropoetin, östrogen, kortison och andra hormoner, NSAID, cyklosporin, kokain, amfetamin, antidepressiva och lakrits

Status

- Blodtryck i sittande eller liggande ställning efter 3–5 minuters vila, vid första tillfället i båda armar och i stående efter 1 och 3 minuter
- Hjärta (förstorad vänsterkammare, vitium, arytm), lungor (vänsterkammarmjukt, lungsjukdom), perifera kärl (karotiskärl, perifer kärlsjukdom, *coarctatio aortae*), buk (njurar, aorta, njurartärer)
- Midjemått eller bukhöjd, längd och vikt (för beräkning av body mass index, BMI)

Undersökningar

- Blodprov avseende Hb, CRP, kalium, kalcium, albumin, eGFR (kreatinin eller cystatin C), glukos, total kolesterol med LDL, HDL och triglycerider (om < 80–85 års ålder)
- Urinprov för semikvantitativ bedömning av albumin/kreatininkvot eller mikroalbuminuri
- EKG för bedömning av bland annat rytm, överledningsrubbningar, vänsterkammarmhypertrofi

Fördjupad utredning

- Vid misstanke om sekundär hypertoni (vanligaste orsaker är kronisk njursjukdom, njurartärstenos, primär aldosteronism och obstruktiv sömnapné)
- Vid tidig sjukdomsdebut (< 35 års ålder)
- Vid svår hypertoni utan hereditet eller känd orsak
- Vid svårkontrollerat blodtryck trots tre eller fler klasser av läkemedel i full dos (resistent hypertoni) eller plötslig försämrad kontroll av blodtrycket
- Överväg 24 h ambulatorisk blodtrycksmätning

är 10–20 %. Normalt blodtryck på mottagningen trots förhöjt värde utanför sjukvårdsmiljön (maskerad hypertoni, *masked hypertension*) förekommer lika ofta.

Mätning med auskultatorisk metodik på mottagning är grunden för diagnostik och behandling. Väl validerad halvautomatisk utrustning med oscillometrisk metodik är enklare att använda, kräver mindre träning och är ett alternativ. För aktuell information om validerad utrustning, se www.bhsoc.org eller www.dableducational.org. Hembloodtrycksmätning och ambulatorisk blodtrycksmätning bör utnyttjas oftare och beskrivs i Faktaruta 4 (3,5–8). Oscillometrisk apparatur för överarmen bör användas vid hembloodtrycksmätning; mätare för handlov eller fingrar rekommenderas inte. Ambulatorisk blodtrycksmätning ska göras på ett standardiserat och strukturerat sätt. Medelblodtrycket nattetid ger starkast prognostisk information men också medelvärden dagtid och för hela dygnet är överlägsna mottagningsblodtryck. Hembloodtrycksmät-

ning och ambulatorisk blodtrycksmätning förbättrar diagnostik och möjligheter att förutsäga hjärtkomplikationer, ökar patientens delaktighet, är bra för att styra behandling och värdera följsamhet, samt är kostnadseffektiva (3,6–8). Ännu saknas dock kunskap om behandling baserad på sådana mätningar är överlägset mottagningsblodtryck för att reducera hjärtkomplikationer.

Effekter av behandling

Blodtryckssänkning minskar kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Effekterna avseende stroke, hjärtsvikt och njurskada är större än för kranskärlssjukdom, där andra riskfaktorer (hyperlipidemi, rökning och diabetes mellitus) är viktigare (2). De absoluta behandlingseffekterna relaterar till trycksänkningens storlek, medan uppnått blodtryck under behandling avgör prognosen (Figur 3). Behandlingseffekter är väl dokumenterade också vid mild hypertoni (initialt

blodtryck 140–159 mm Hg och/eller 90–99 mm Hg) (2). Inga studier ger stöd för att påbörja antihypertensiv farmakologisk terapi vid lindrig blodtrycksförhöjning (130–139/80–90 mm Hg) hos i övrigt friska individer.

Ett målblodtryck < 140/90 mm Hg är väl underbyggt (2–5,10). Den högre risken för kardiovaskulära händelser hos den riskfaktorbelastade patienten måste beaktas vid bedömning av absoluta behandlingsovinster. Målblodtryck bör individualiseras och lägre målblodtryck kan motiveras vid kraftigt förhöjd kardiovaskulär risk (Figur 2) (3,4,11,12). Värdet av lägre målblodtryck är dock bristfälligt undersökt.

”God blodtryckskontroll minskar risk för progressiv njurskada”

Särskilda patientgrupper

Kvinnor har en lägre absolut risk för kardiovaskulära händelser än män, men den relativa riskreduktionen vid behandling är lika för könen (13).

Den relativa behandlingseffekten är oberoende av ålder (2). Den absoluta behandlingseffekten ökar dock påtagligt med åldern (Figur 1). Studier har visat minskad hjärt-kärlsjuklighet och död vid behandling av hypertensiva patienter 80 år eller äldre (14). Resultaten talar sammantaget för likartade gynnsamma behandlingseffekter upp till åtminstone 85–90 års ålder, vilket motiverar ett målblodtryck < 140/90 mm Hg oavsett ålder (14). Beakta dock särskilt biverkningar och kontraindikationer hos äldre och sköra patienter.

Mer än hälften av alla patienter med typ 2-diabetes har hypertoni. Diabetessjukdomens högre risk för kardiovaskulära komplikationer gör att de relativa och absoluta effekterna av hypertoni-behandling är större vid samtidig typ 2-diabetes (Figur 4) (2). Studier vid typ 2-diabetes har visat värdet av att sänka det diastoliska blodtrycket till 80–85 mm Hg

(3,4,11). Få studier har undersökt värdet av ett systoliskt blodtryck < 130 mm Hg (3,4,11) men en meta-analys av uppnått systoliskt blodtryck i 13 interventionsstudier talar för att ett blodtryck på ≤ 135 mm Hg reducerar risken för död vid typ 2-diabetes (15). Man såg vidare en kontinuerlig riskminskning för stroke ner till systoliskt blodtryck < 120 mm Hg, men uppnått blodtryck ≤ 130 mm Hg gav ingen ytterligare minskning av mikrovaskulära eller makrovaskulära händelser från hjärta, njure eller ögon och ökade antalet allvarliga biverkningar. Dessa observationer stöds av andra studieresultat (Figur 4) (16,17).

Njursvikt ökar risken för kardiovaskulära komplikationer. God blodtryckskontroll minskar risken för progressiv njurskada. Visst stöd finns för att ett målblodtryck < 130 mm Hg hos patienter med icke-diabetisk njursvikt och samtidig makroalbuminuri kan reducera risk för terminal njursvikt eller död (12).

Vid organskada (till exempel stroke, hypertensiv hjärtsjukdom med vänsterkammarmhypertrofi, hjärtsvikt, kranskärlssjukdom, perifer kärlsjukdom, aterosklerotisk njursjukdom) är risken för kardiovaskulära komplikationer ökad och behandling är särskilt värdefull (2), men optimalt målblodtryck för dessa patientgrupper är ofullständigt studerat. I en analys *post hoc* av patienter med kranskärlssjukdom och hypertoni var incidensen av ny händelse (hjärtinfarkt, stroke eller död) lägst vid 119/84 mm Hg (18). Lägre blodtrycksnivåer ökade åter risken för hjärtinfarkt medan strokerisken förblev oförändrad. Detta talar för att alltför uttalad blodtryckssänkning kan öka risken vid avancerad kranskärlssjukdom.

Sammantaget har patienter med aterosklerosjukdom, hypertensiv hjärtsjukdom, njursjukdom eller diabetes mellitus en ökad risk för framtida sjuklighet. Måluppfyllelse för dessa grupper är extra viktig. Ett något lägre målblodtryck än vad som rekommenderas för okomplicerad hypertoni (< 140/90 mm Hg) är sannolikt till fördel, särskilt för stroke-reduktion men sådan evidens är ännu ofullständig. Vid diabetisk och icke-diabetisk nefropati med makroalbuminuri rekommenderas ett målblodtryck < 130/80 mm Hg (4,11,12,19).

Tabell I. Blodtrycksnivåer för definition av hypertoni. Rekommendationer från referens 3–7.

Kategori	Systoliskt (mm Hg)		Diastoliskt (mm Hg)
Optimalt	< 120	och	< 80
Normalt	120–129	och/eller	80–84
Högt normalt	130–139	och/eller	85–89
Mild (grad 1) hypertoni	140–159	och/eller	90–99
Måttlig (grad 2) hypertoni	160–179	och/eller	100–109
Svår (grad 3) hypertoni	≥ 180	och/eller	≥ 110
Isolerad systolisk hypertoni	≥ 140	och	< 90
Hypertoni vid 24 h blodtrycksmätning			
dag	≥ 135	och/eller	≥ 85
natt	≥ 120	och/eller	≥ 70
dygn	≥ 130	och/eller	≥ 80
Hypertoni vid hembloodtrycksmätning	≥ 135	och/eller	≥ 85

Figur 2. Risk för död i hjärt-kärlsjukdom i relation till riskfaktorer, organpåverkan eller sjukdom.

	Högt normalt	Mild (grad 1) hypertoni	Måttlig (grad 2) hypertoni	Svår (grad 3) hypertoni
Andra riskfaktorer, organpåverkan eller sjukdomar	Systoliskt 130–139 eller diastoliskt 85–89	Systoliskt 140–159 eller diastoliskt 90–99	Systoliskt 160–179 eller diastoliskt 100–109	Systoliskt ≥ 180 eller diastoliskt ≥ 110
Inga andra riskfaktorer		Låg risk	Måttlig risk	Hög risk
1–2 riskfaktorer	Låg risk	Måttlig risk	Måttlig till hög risk	Hög risk
≥ 3 riskfaktorer	Låg till måttlig risk	Måttlig till hög risk	Hög risk	Hög risk
Organpåverkan, CKD 3 eller diabetes	Måttlig till hög risk	Hög risk	Hög risk	Hög till mycket hög risk
Manifest hjärt-kärlsjukdom, CKD 4–5 eller diabetes med mikroalbuminuri	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk	Mycket hög risk

Risk för död i hjärt-kärlsjukdom i relation till blodtryck, riskfaktorer, asymtomatisk organpåverkan, diabetes, njursjukdom (CKD stadium 3, eGFR 30–60 mL/min/1,73 m²; CKD stadium 4–5, eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) och manifest hjärt-kärlsjukdom. Se Faktaruta 2 för ytterligare information. Låg, måttlig, hög och mycket hög risk motsvarar < 1 %, 1–4 %, 5–9 % respektive ≥ 10 % risk för död i hjärt-kärlsjukdom inom 10 år. Patienter med maskerad hypertoni har en risk motsvarande manifest hypertoni; vitrockshypertoni, särskilt utan riskbelastning, har en avsevärt lägre risk än manifest hypertoni. Efter referens 4.

Dyslipidemi vid hypertoni ökar risken för kardiovaskulära händelser. Patienter med hypertoni och samtidig hyperkolesterolemi bör erbjudas behandling av båda riskfaktorerna (2). Statinbehandling minskar kardiovaskulära händelser för patienter med hypertoni och samtidig mild till måttlig hyperkolesterolemi (total kolesterol ≤ 6,5 mmol/L) (20).

”Blodtryckssänkningen i sig torde vara den viktigaste faktorn för behandlingsvinsterna”

Farmakologisk behandling

De stora antihypertensiva läkemedelsklasserna är *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hämmare, angiotensin-receptorblockerare (ARB), beta-receptorblockerare, kalciumantagonister och diuretika av tiazidtyp (bendroflumetiazid, hydroklortiazid, klortalidon). De ger var för sig en likartad blodtryckssänkning med omkring 10/5 mm Hg. De reducerar alla insjuknandet i stroke. Effekterna på kranskärlsjukdom, hjärt-kärlmortalitet och mortalitet oavsett orsak är mindre uttalade.

Blodtryckssänkningen i sig torde vara den viktigaste faktorn för behandlingsvinsterna (Figur 3). Det har dock föreslagits att ACE-hämmare minskar risken för kranskärlsjukdom mer än kalciumantagonister, medan effekten på stroke är mindre (21). Andra studier har visat att kombinationen ACE-hämmare och kalciumantagonist minskar risken för komplikationer mer än kombinationen ACE-hämmare och diuretika (22) eller beta-receptorblockerare och diuretika (23).

Beta-receptorblockerare förefaller förebygga stroke sämre än övriga läkemedelsklasser, effekterna på hjärtinfarkt och död är små och behandlingseffektiviteten har ifrågasatts (24). En orsak kan vara att beta-receptorblockerare sänker pulstrycket och centralt blodtryck i mindre grad än andra läkemedelsklasser.

Läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet (ACE-hämmare eller ARB) minskar eller senarelägger insjuknandet i typ 2-diabetes. Tiaziddiuretika och beta-receptorblockerare, särskilt i kombination, ökar risken för nydebuterad diabetessjukdom (2). Sådana effekter av nyinsjuknande i typ 2-diabetes på kardiovaskulära händelser har dock inte påvisats i randomiserade kontrollerade studier. Detta kan bero på en alltför kort uppföljning för att komplikationer ska hinna utvecklas.

Läkemedelsbehandling av hypertoni påverkar inte livskvaliteten ofördelaktigt, biverkningsfrekvensen är låg och behandlingsavbrott till följd av biverkningar är sällsynt (2). Trots detta avbryter en av fyra patienter behandlingen inom ett år (25). Bristande persistens är vanligare hos män, yngre, de med lindrig blodtrycksstegring och hos utlandsfödda. Att kombinera två eller fler läkemedelsklasser med olika verkningsmekanismer i låg eller måttlig dos ger ofta bättre blodtryckssänkning och färre biverkningar än ett enskilt läkemedel i hög dos (26).

Antihypertensiva läkemedelsklasser Hämmare av angiotensin converting enzyme (ACE)

De olika ACE-hämmarna har likartad blodtryckssänkande effekt, förhindrar kardiovaskulära händelser och progressiv njurskada, samt är väl dokumenterade vid diabetesnefropati och systolisk vänsterkammardysfunktion (2–4,10–12).

Faktaruta 2. Markörer som utöver blodtrycket används för att bedöma framtida risk för hjärt-kärlsjukdom. Modifierat efter referens 4.

Risikfaktorer

- Manligt kön
- Ålder (kvinnor ≥ 65 år; män ≥ 55 år)
- Rökning
- Lipidrubbnings (totalcholesterol $> 4,9$ mmol/L och/eller LDL $> 3,0$ mmol/L och/eller HDL $< 1,0$ mmol/L [män] eller $< 1,2$ mmol/L [kvinnor] och/eller triglycerider $> 1,7$ mmol/L)
- Förhöjt fasteglukos (6,1–6,9 mmol/L i plasma) och/eller nedsatt glukostolerans vid oral belastning (2 h: 7,8–11,0 mmol/L)
- Fetma (≥ 30 kg/m²) och/eller ökat bukomfång ≥ 88 cm (kvinnor) eller ≥ 102 cm (män)
- Förtida hjärt-kärlsjukdom (< 65 års ålder för kvinnor och < 55 års ålder för män) hos förstegradssläktingar

Asymtomatisk organpåverkan

- Pulstryck hos äldre ≥ 60 mm Hg
- Ankel/armindex $< 0,9$ (systoliskt blodtryck)
- Pulsåtgshastighet i aorta > 10 m/s
- Ökad intima-mediatjocklek ($> 0,9$ mm) eller plack i karotisartärer
- Vänsterkammarmhypertrofi med EKG (till exempel Sokolow-Lyon > 35 mm [SV1 + RV5 eller största S + största R], RaVL > 11 mm eller *Cornell voltage duration product* $> 2 440$ mm \times ms [för män (RaVL + SV3 i mm) \times QRS-duration i ms och för kvinnor (RaVL + SV3 + 8 i mm) \times QRS-duration i ms]); eller med ekokardiografi (vänsterkammarmassa > 115 g/m² för män och > 95 g/m² för kvinnor); ökad risk vid koncentrisk hypertrofi med relativ väggjocklek $> 0,42$ (tjocklek av septum + bakvägg/vänsterkammardiameter i diastole)
- Albumin/kreatininkvot i urin 3–30 mg/mmol eller mikroalbuminuri (30–300 mg/24 h)
- Kronisk njursvikt (CKD) stadium 3 (eGFR 30–60 mL/min/1,73 m² kroppsyta)

Diabetes mellitus

- Förhöjt fasteglukos ($\geq 7,0$ mmol/L i plasma) eller $\geq 11,1$ mmol/L efter 2 h vid oral belastning och/eller HbA1c ≥ 48 mmol/L; två patologiska värden krävs för diagnos

Kardiovaskulär sjukdom och njursjukdom

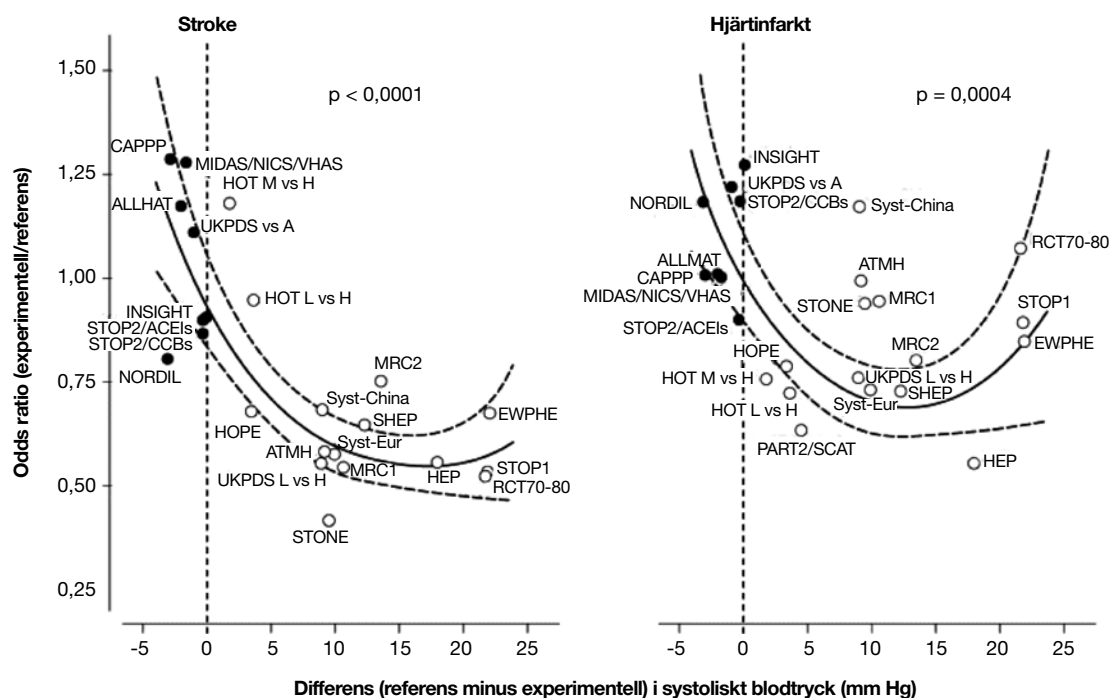
- Transitorisk ischemisk attack/stroke
- Koronar hjärtsjukdom
- Kronisk hjärtsvikt med bevarad eller nedsatt vänsterkammarmfunktion
- Symtomgivande perifer artärsjukdom
- Kronisk njursvikt (CKD) stadium 4–5 (eGFR < 30 mL/min/1,73 m² kroppsyta) eller makroalbuminuri (> 300 mg/24 h)
- Avancerad retinopati (Keith-Wagner stadium III–IV)

Faktaruta 3. Blodtrycksmätning.

- Blodtrycket ska mätas på ett standardiserat sätt
- Använd validerad och kalibrerad utrustning
- Bekvämt sittande med ryggstöd och fötterna på golvet (eller liggande) och med armen vilande; manschett i hjärthöjd
- Mät efter 3–5 minuters vila i lugn och ro; inga samtal eller aktiviteter
- Inget kaffe eller tobak de senaste 30 minuterna
- Använd manschett på överarmen med rätt manschettstorlek (normalt 12 cm vid ett armomfång på 22–32 cm, bredare vid större och smalare vid mindre omfång)
- Minst två mätningar, fler om > 5 mm Hg skillnad; avläs på närmast jämn siffra och använd medelvärde
- Mät i båda armar första gången. Välj därefter höger arm, eller om olika värde (> 10 mm Hg skillnad) välj den sida som har högst värde
- Mät också i stående efter 1 och 3 minuter hos äldre, diabetespatienter eller när ortostatisk hypotension kan befaras
- Notera hjärtfrekvens i vila (och i stående); hög hjärtfrekvens är en riskmarkör

Morbiditet och mortalitet reduceras då patienter med hög kardiovaskulär risk behandlas med ACE-hämmare, och effekten anses vara utöver enbart blodtryckssänkningen. Blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet med ACE-hämmare eller ARB minskar risken för att insjukna i förmaksflimmer och recidiv av flimmerarytmi (27,28). Ett aktivt renin-angiotensin-aldosteronsystem (till exempel vid

njursvikt, hjärtsvikt, dehydrering eller diuretikabehandling) ökar känsligheten för ACE-hämmare och dosen bör anpassas. Hosta är en relativt vanlig biverkan (10–15 %) och ses oftare vid obstruktiv lungsjukdom och hos kvinnor. Den är alltid reversibel inom en vecka efter utsatt terapi. En fruktad men sällsynt biverkan är angioneurotiskt ödem.

Figur 3. Relation mellan odds ratio för stroke och hjärtinfarkt, och förändring i systoliskt blodtryck.


Relation mellan odds ratio för fatal och icke-fatal stroke (vänster) och fatal och icke-fatal hjärtinfarkt (höger), och förändring i systoliskt blodtryck med behandling. Regressionslinjer med 95 % konfidensintervall. Fyllda symboler representerar studier som jämför äldre mot yngre läkemedelsklasser. (Från [9], The Lancet 2001;358, Staessen et al., Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis, p1305–1315, © 2001, med tillstånd från Elsevier.)

Angiotensin II typ 1-receptorblockerare (ARB)

De olika preparaten inom klassen förefaller ha likartade och väl dokumenterade effekter avseende morbiditet och mortalitet (2–4,10–12). Man ser liknande gynnsamma effekter som med ACE-hämmare vid hypertoni, hypertensiv hjärtsjukdom, systolisk vänsterkammarrjämsvikt, nyinsjuknande i typ 2-diabetes, typ 2-diabetes med njurpåverkan och progressiv njurskada (29). ACE-hämmare och ARB ska inte kombineras då risken för komplikationer ökar (4,5,10). Biverkningsprofilen för ARB är gynnsam och liknar den för ACE-hämmare med undantag för att hosta inte är överrepresenterat.

Kalciumantagonister

Kalciumantagonister är en heterogen läkemedelsgrupp. Dihydropyridingruppen ger perifer vasodilatation men ringa påverkan på inotropi och kronotropi. Fenylalkylamingruppen och i mindre grad benzotiazepingruppen har utöver vasodilaterande effekter negativa inotropa och kronotropa effekter, vilket utnyttjas vid behandling av vissa hjärtarytmier. Dihydropyridiner har svag bronkdilaterande och diuretisk effekt. För dihydropyridiner med lång effektduration finns mer omfattande dokumentation avseende morbiditet och mortalitet vid hypertoni än för övriga grupper kalciumantagonister (2–4). Kalciumantagonister har obetydliga effekter på glukosomsättning eller lipidmetabolism. Biverkningar relaterade till vasodilatation är dosberoende och relativt vanliga, särskilt för dihydropyridingruppen. Verapamil ger ofta obstipation. Huvudvärk, ansiktsrodnad, värme-känsla och yrsel brukar vara övergående; ankelsvullnad och

ödem försvinner sällan spontant och påverkas ringa av diuretika men motverkas av läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

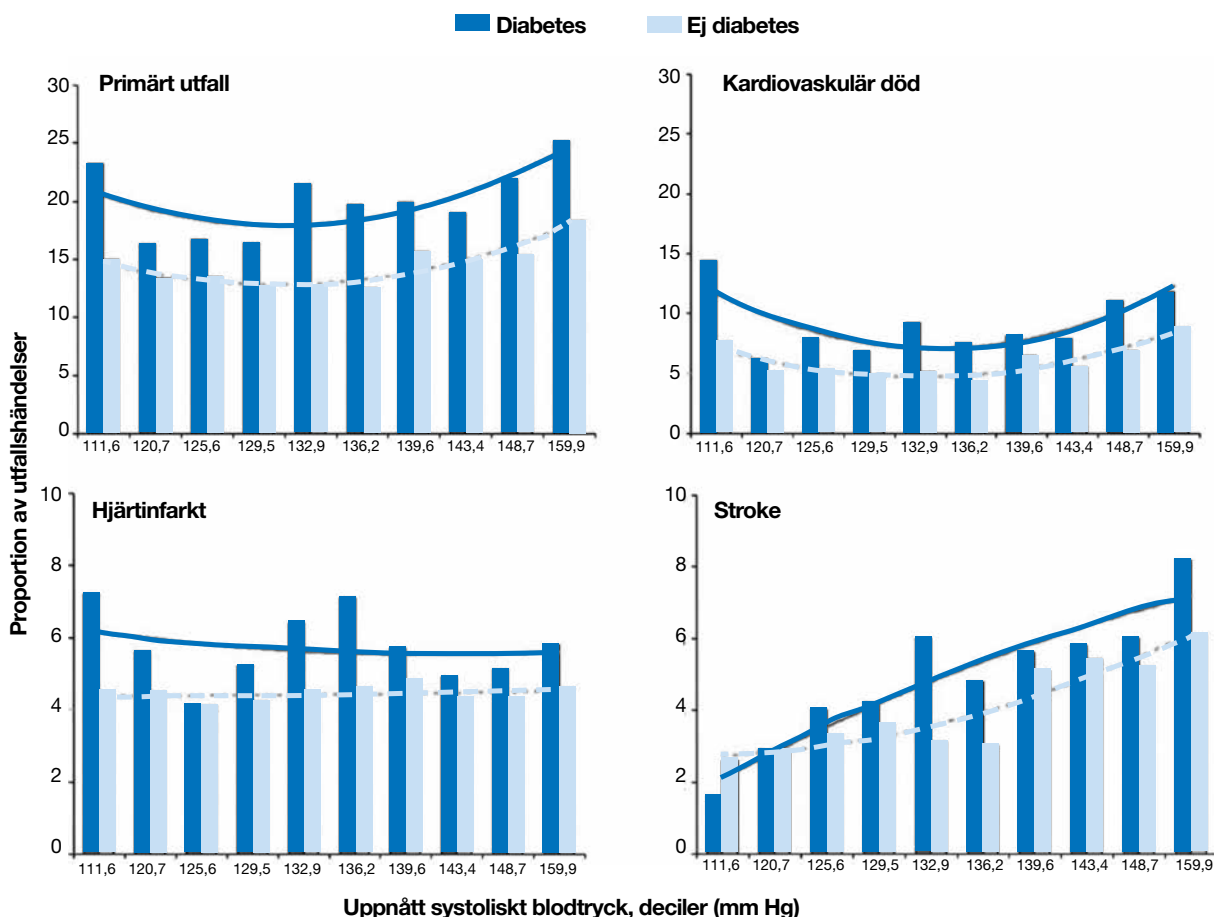
Diuretika

Diuretika ger långsamt insättande blodtryckssänkning. Redan låga doser ger god blodtryckssänkning medan de diuretiska och negativa metabola effekterna är dosberoende. Diuretika av tiazidtyp är mycket väl dokumenterade avseende sjuklighet och död vid hypertoni (2–4,10). De motverkar osteoporos vilket kan vara en fördel, särskilt hos äldre. Vid nedsatt njurfunktion är effekten av tiazider liten. Då väljs lämpligen loopdiuretika, som har likartad blodtryckssänkande effekt men saknar dokumentation på morbiditet och mortalitet. Diuretika påverkar glukosomsättningen negativt och ger, åtminstone övergående, stegrade kolesterolvärden och triglycerider.

Beta-receptorblockerare

Beta-receptorblockerare har blodtryckssänkande effekt redan vid låga doser. Beta-1-selektiv receptorblockad minskar risken för metabola sidoeffekter och biverkningar från luftvägar och perifer cirkulation. Beta-receptorblockerare är väl dokumenterat vid vissa hjärtsjukdomar och är särskilt lämpliga vid samtidig hypertoni (2–5). Vid behandling av ischemisk hjärtsjukdom, kronisk hjärtsvikt eller arytmier är högre doser motiverade och dokumenterade. Beta-receptorblockerare kan förvärra symtom vid *claudicatio intermittens*, men det finns inte underlag för att de förvärrar symtom vid

Figur 4. Proportion av utfallshändelser i relation till uppnått systoliskt blodtryck.



Proportion av utfallshändelser i relation till uppnått systoliskt blodtryck. Totalt deltog 25 548 patienter (9 603 med typ 2-diabetes) > 55 år med hög kardiovaskulär risk, med en uppföljningstid på 4,6 år. Primär utfallsvariabel var kombination av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller stroke och hospitalisering för hjärtsvikt. Undantaget stroke fanns ingen behandlingsvinst med ett uppnått systoliskt blodtryck < 130 mm Hg. (Från [16] i enlighet med Elsevier user license: <http://www.elsevier.com/about/open-access/open-access-policies/open-access-policy/elsevier-user-license>.)

perifer artärsjukdom mer än annan antihypertensiv terapi (4). Vissa beta-receptorblockerare med vasodilaterande egenskaper (alfa-receptorblockerande egenskaper) uppvisar mer gynnsamma effekter på perifer cirkulation, men är inte studerade avseende sjuklighet och död vid hypertoni. Försämrad glukostolerans, sömnstörningar, trötthet, minskad fysisk prestationsförmåga, bronkkonstriktion och viktuppgång förekommer, liksom en försämrad lipidspiegel.

Mineralkortikoid-receptorantagonister (MRA; aldosteronantagonister)

Spironolakton har väl dokumenterad blodtryckssänkande effekt som tillägg vid svårbehandlad hypertoni (3–5,10). Som förväntat förekommer biverkningar med hyperkalemi och hyponatremi. Spironolakton har antiandrogena effekter och kan ge gynekomasti och sexuell dysfunktion. Eplerenon är en aldosteronantagonist med högre selektivitet för hämning av aldosterons mineralkortikoida effekter. Eplerenon ger därför färre biverkningar än spironolakton. Eplerenon har något svagare blodtryckssänkande effekt. Både spironolakton och eplerenon har gynnsamma effekter på sjuklighet

och död vid systolisk vänsterkammerhjärtsvikt, men detta är inte undersökt vid hypertoni. MRA är givna vid behandling av primär aldosteronism där kirurgisk åtgärd inte är aktuell. De är lämpliga vid behandling av patienter med samtidig hjärtsvikt och som tillägg vid svårbehandlad hypertoni.

Alfa-receptorblockerare

Selektiva alfa-1-receptorblockerare sänker blodtrycket och är väl dokumenterade som tillägg till övrig antihypertensiv terapi (3–5,10). De relaxerar också muskulaturen i blåshalsen och prostata och används för behandling av benign prostatahyperplasi. Studier rörande morbiditet och mortalitet vid behandling av hypertoni saknas. I en studie på mild till måttlig hypertoni observerades högre morbiditet med alfa-receptorblockerare än med diuretika i monoterapi (30). Biverkningar i form av ortostatisk hypotension, nästäppa, huvudvärk och muntorrhet förekommer. Med hänsyn till biverkningsprofilen och oklara effekter på kardiovaskulär sjuklighet används alfa-receptorblockerare främst som tilläggsbehandling.

Faktaruta 4. Blodtrycksmätning utanför sjukvårdsmiljön (i hemmet).

Indikationer

- Det är i många fall befogat att verifiera en behandlingskrävande hypertoni genom blodtrycksmätning utanför sjukhusmiljön.
- Misstanke om vitrockshypertoni (*white coat hypertension*), till exempel mild hypertoni på mottagningen eller hypertoni hos individer med låg kardiovaskulär risk utan tecken på organpåverkan.
- Misstanke om vitrockseffekt (stress vid sjukvårdskontakter, *white coat effect*).
- Misstanke om maskerad hypertoni, till exempel individer med hög kardiovaskulär risk eller lätt förhöjt blodtryck på mottagningen och tecken på organpåverkan eller patologisk blodtrycksstegring under arbete.
- Övriga symtom eller biverkningar.
- Utvärdera och följa behandling.
- Öka patientens delaktighet och följsamhet till behandling.
- Högriskpatienter och gravida i behov av strikt kontroll.
- Isolerad systolisk hypertoni, ett tillstånd där blodtryck utanför mottagningen ofta är lägre.
- Utredning av resistent hypertoni.

Genomförande och tolkning av hembloodtryck

- Använd validerad halvautomatisk utrustning avsedd för överarm och mät under samma standardiserade betingelser som för konventionellt uppmätt blodtryck.
- Mät morgon och kväll, två mätningar vid varje tillfälle med 1–2 minuters mellanrum.
- Mät under minst tre dagar men helst alla sju dagar under en vecka för diagnostik, för att värdera läkemedelsförändringar eller inför mottagningsbesök. Exkludera första dagens värden och medelvärdesberäkna sedan alla måttillfällen.
- Mät minst en gång i veckan vid långsiktig uppföljning.
- Registrera mätresultatet i en loggbok eller elektroniskt direkt efter mätningen.
- Patienten ska kontakta ansvarig läkare om resultaten är avvikande och avråds från att på egen hand förändra medicineringen.
- Vid arytmier blir mätresultaten osäkra och flera mätningar kan krävas.
- Blodtryck ≥ 135 mm Hg systoliskt och/eller ≥ 85 mm Hg diastoliskt betraktas som hypertoni.

Genomförande och tolkning av ambulatorisk blodtrycksmätning

- Använd validerad utrustning och mät under en vardag/arbetsdag med normal aktivitet.
- Tre mätningar per timme under hela dygnet rekommenderas (färre mätningar nattetid kan öka osäkerheten avsevärt) och > 70 % av mätningarna dag och natt bör finnas för att undersökningen ska vara tillfredsställande; då är enskilda avvikande värden av ringa betydelse.
- Använd dagbok för aktiviteter och eventuella symtom under dygnet.
- Utvärdera undersökningen på ett strukturerat sätt. Beräkna medelvärde för dag, natt och dygn och förändring natt/dag. Medelvärden för nattperioden är prognostiskt starkare än för värden dagtid.
- Blodtryck ≥ 130 mm Hg systoliskt och/eller ≥ 80 mm Hg diastoliskt över dygnet, ≥ 135 mm Hg och/eller ≥ 85 mm Hg dagtid och ≥ 120 mm Hg och/eller ≥ 70 mm Hg under natten betraktas som hypertoni.
- Relationen natt/dag har prognostisk betydelse men ger lite tilläggsinformation utöver medelvärdena.

Hälsoekonomiska aspekter

Svenska hälsoekonomiska beräkningar visar att det är *kostnadsbesparande* att behandla äldre kvinnor och män (över 65 års ålder) samt medelålders män (över 50 års ålder) med okomplicerad hypertoni (2). Jämfört med många andra insatser i sjukvården är behandling *kostnadseffektivt* för kvinnor och män i övriga åldersgrupper. Antihypertensiva läkemedel är billiga. Det är mer kostnadseffektivt att ytterligare sänka blodtrycket hos patienter med måttlig eller hög risk genom utökad läkemedelsbehandling, än att sänka blodtrycksgränserna för att erbjuda terapi till fler patienter med låg risk. Också behandling av hyperlipidemi med statiner hos patienter med hypertension och måttlig kardiovaskulär risk är kostnadseffektivt (31).

Referenser

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
2. Lindholm LH, Agenäs I, Carlberg B, et al. Måttligt förhöjt blodtryck. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2004. SBU-rapport 170/1–2. Uppdatering 2007 (Kahan T, Dahlgren H, de Faire U, et al). SBU-rapport 170/1U, s. 1–195.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults (update). (Clinical guideline 127) 2011. <http://guidance.nice.org.uk/CG127>.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.
5. Weber MA, Schiffrin EL, White EB, et al. Clinical Practice guidelines for the management of hypertension in the community: A statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014;32:3–15.

6. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring: ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779–85.
7. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring: European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2013;31:1731–68.
8. Drevenborn E, Nyström F, Wallin J. Hembloodtrycksmätning. Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2010. Alertrapport 2010-4.
9. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305–15.
10. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2013 Dec 18 [Epub ahead of print].
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11–66.
12. Becker GJ, Wheeler DC. KDIGO Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;Suppl 2:337–414.
13. Ljungman C, Mortensen L, Kahan T, et al. Treatment of mild-to-moderate hypertension in a gender perspective – a systematic review of the literature. *J Womens Health* 2009;18:1049–62.
14. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2011;123:2434–506.
15. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799–810.
16. Redon J, Mancia G, Sleight P, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:74–83.
17. Cederholm J, Gudbjörnsdóttir S, Eliasson B, et al. Blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP II). *J Hypertens* 2012;30:2020–30.
18. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884–93.
19. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney Int* 2014;85:536–46.
20. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.
21. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386–92.
22. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New Engl J Med* 2008;359:2417–28.
23. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005;366:907–13.
24. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–53.
25. Qvarnström M, Kahan T, Kieler H, et al. Factors associated with persistence to antihypertensive treatment in Swedish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:1955–64.
26. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427–34.
27. Zhang Y, Zhang P, Mu Y, et al. The role of renin-angiotensin system blockade therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:521–31.
28. Han M, Zhang Y, Sun S, et al. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62:405–15.
29. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148:16–29.
30. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1967–75.
31. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, et al. The lifetime cost-effectiveness of amlodipine + atorvastatin compared to atenolol + atorvastatin, amlodipine alone and atenolol alone: Results from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Pharmacoeconomics* 2009;27:221–30.



Samtliga bakgrundsdocumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se

Primärpreventiv trombocythämmande behandling

Anders Gottsäter, Mika Skeppholm

Sammanfattning

Medan dokumentationen för sekundärprevention av hjärt-kärlsjukdom med trombocythämmande läkemedel är övertygande är trombocythämning som primärprevention omdiskuterad. Europeiska riktlinjer avråder från acetylsalicylsyra (ASA) i primärprevention, medan flera amerikanska riktlinjer rekommenderar ASA som primärprofylax hos vissa grupper av diabetespatienter, personer med tio års risk för kardiovaskulär händelse över viss gräns eller till och med till alla individer över 50 år.

Primärpreventiva studier baseras på populationer med olika grad av risk för hjärt-kärlsjukdom, och både ASA-doseringen (från 100 mg varannan dag till 500 mg/dag) och utfallsmått varierar.

I *Antithrombotic Trialists (ATT) Collaborations* metaanalys, baserad på sex primärpreventiva studier av 95 000 individer, gav ASA-behandling en 12 % relativ riskreduktion (RRR) med en mycket liten absolut vinst (0,51 % vs. 0,57 % per år; $p = 0,0001$) avseende allvarlig kärllhändelse, och 23 % (0,18 % vs. 0,23 % per år; $p < 0,0001$) avseende icke-fatal hjärtinfarkt, men ingen effekt på stroke (0,20 % vs. 0,21 % per år; $p = 0,4$) eller kardiovaskulär mortalitet (0,19 % vs. 0,19 % per år; $p = 0,7$). En senare metaanalys av nio studier med 100 076 deltagare visade även en minskad totalmortalitet (RR 0,94 [95 % CI 0,88–1,0]) och färre ischemiska stroke (RR 0,86 [95 % CI 0,75–0,98]). De absoluta vinsterna med ASA-behandling är således mycket små i primärpreventiva studier.

Dessutom måste vinsten avseende ischemiska händelser vägas mot blödningskomplikationer. I *ATT Collaboration* ökade risken för gastrointestinal (GI) eller annan extrakraniell blödning (0,10 % vs. 0,07 % per år; $p < 0,0001$) med ASA-behandling. Den senare metaanalysen visade ökad risk för hemorragisk stroke (RR 1,36 [95 % CI 1,01–1,82]), allvarlig blödning (RR 1,66 [95 % CI 1,41–1,95]) och GI-blödning (RR 1,37 [95 % CI 1,15–1,62]).

Effekten av ASA som primärprevention hos diabetespatienter skiljer sig inte från den hos icke-diabetiker. Det finns inga övertygande bevis för könsskillnader i effekt.

Sammanfattningsvis saknas stöd för primärpreventiv behandling med ASA i syfte att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom både hos individer med och utan diabetes.

Bakgrund

Trombocyterna spelar en central roll för uppkomsten av trombos i artärsystemet, och övertygande dokumentation för sekundärprofylaktisk behandling av hjärt-kärlsjukdom med trombocythämmande läkemedel redovisas i till exempel *Antithrombotic Trialists (ATT) Collaborations* metaanalyser 2002 (1) och 2009 (2). Trombocythämmande behandling

som primärprevention hos individer utan känd aterosklerotisk sjukdom är däremot betydligt mera omdiskuterad. Den enda trombocythämmaren vars effekter studerats i ren primärprevention är acetylsalicylsyra (ASA) varför vi kommer att fokusera på detta preparat i nedanstående sammanställning. Av de nyare preparaten (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor) har förvisso klopidogrel studerats primärpreventivt i CHARISMA-studien (3), men då i kombination med ASA jämfört med enbart ASA i en population med hög risk för kardiovaskulär sjukdom. Denna studie visade ingen signifikant vinst av tilläggsbehandling med klopidogrel, och primärpreventiv monoterapi med klopidogrel har alltså inte studerats.

I USA rekommenderas enligt vissa riktlinjer ASA som primärprofylax till specifika grupper; av *American Diabetes Association* (4) till vissa grupper av diabetespatienter, av *U.S. Preventive Service Task Force* (5) till personer med en skattad tioårsrisk för kardiovaskulär händelse över en viss gräns, och av *American College of Chest Physicians* även till personer ≥ 50 år utan särskilda riskfaktorer (6). *European Society of Cardiology* rekommenderar däremot inte ASA som primärpreventiv behandling på grund av risken för bieffekter i form av blödning (7).

Primärpreventiva effekter på kardiovaskulär sjukdom

I *Thrombosis Prevention Trial* (8) visade sig behandling med 75 mg ASA dagligen hos 2 540 patienter med riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom innebära minskad risk för ischemisk hjärtsjukdom under en uppföljningstid på i medeltal 6,7 år. I *British Male Doctors* (9) studerades effekterna av 500 mg ASA dagligen under sex år i en icke-placebokontrollerad studie av 5 139 friska läkare, utan att man kunde påvisa någon signifikant minskning av förekomsten av kardiovaskulär sjukdom. *Physician's Health Study* (10) var en placebokontrollerad studie av 325 mg ASA varannan dag under fem år i vilken man hos 22 071 friska läkare fann en 44 % ($p < 0,00001$) relativ riskreduktion avseende hjärtinfarkt. Effekten sågs dock enbart hos individer ≥ 50 års ålder, och ingen vinst sågs vad gäller kardiovaskulär mortalitet. Även i *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* (11) demonstrerades relativa riskreduktioner på 15 % ($p = 0,03$) avseende kardiovaskulär sjukdom respektive 36 % ($p = 0,002$) avseende hjärtinfarkt vid behandling med 75 mg ASA jämfört med placebo hos 18 790 patienter i åldern 50–80 år med känd arteriell hypertension, medan ingen effekt sågs avseende strokeinsjuknande. I *Primary Prevention Project* (12) studerades effekterna av ASA 100 mg dagligen utan placebokontroll under 3,7 år hos 4 495 individer med en av följande kardiovaskulära riskfaktorer: hypertension, hyperkolesterolemi, diabetes, obesitas, hereditet för tidig ischemisk hjärtsjukdom eller ålder ≥ 65 år. De relativa riskreduktionerna var 23 % ($p = 0,014$) för kardiovaskulära händelser och 44 % ($p = 0,049$) för kardiovaskulär död. Dock uppnåddes detta till priset av ett ökat antal allvarliga blödningar, se

nedan. Hos 39 876 friska kvinnor över 45 års ålder jämförde Ridker och medarbetare (13) 100 mg ASA varannan dag mot placebo, varvid man fann lägre relativ risk (RR) 0,83 för stroke (95 % konfidensintervall [CI] 0,69–0,99) men ej för hjärtinfarkt eller kardiovaskulär död. I en placebo-kontrollerad studie på 1 276 typ 1- och typ 2-diabetespatienter över 40 år med ankel-brachial index \leq 0,99 men utan symtomatisk aterosklerotisk sjukdom fann Belch och medarbetare (14) ingen effekt av ASA 100 mg dagligen avseende minskning av kardiovaskulära händelser eller mortalitet. I en studie från Japan (15) avseende effekt av ASA 81–100 mg dagligen hos patienter med typ 2-diabetes var resultaten likartade utöver att en reduktion av kardiovaskulär död kunde påvisas. Resultaten baserades dock på enbart 11 händelser. I en placebo-kontrollerad studie på 3 350 i övrigt friska individer med ankel-brachial index $<$ 0,95 utvärderades effekten av ASA 100 mg dagligen under uppföljning på i medeltal 8,2 år utan att signifikant reduktion av kardiovaskulära händelser kunde påvisas (16). Mortalitetsdata redovisas i samtliga studier, men ingen har lyckats dokumentera minskad totalmortalitet.

Doseringen av ASA har således varierat avsevärt mellan studierna, från 100 mg varannan dag i den största studien (13) upp till 500 mg dagligen (9). *ATT Collaboration* konstaterade 2002 att den optimala ASA-dosen är 75–150 mg dagligen (1) och att skyddseffekten av ASA mot kardiovaskulära händelser avtar vid doser över eller under detta intervall. Det finns teoretiskt underlag för att balansen mellan hämning av antitrombotiskt prostacyclin (från kärlväggen) och protrombotiskt tromboxan (från trombocyterna) påverkar nettoeffekten av ASA-behandling, talande för att lägsta effektiva dos skall användas. På senare år har det emellertid ifrågasatts om en daglig dos är tillräcklig hos patienter med en snabbare omsättning av trombocyter. Studier på framförallt patienter med diabetes har visat att 75–100 mg två gånger dagligen ger en effektivare hämning av tromboxanberoende trombocytaktivering än ASA i motsvarande eller högre doser givna en gång dagligen (17–19). Trots att doseringarna 100 mg (13) eller 325 mg (10) varannan dag således torde vara inadekvata, är dock risknivåerna i studiepopulationerna så låga att de absoluta vinsterna skulle ha varit mycket små även med bättre ASA-dosering.

ATT Collaborations metaanalys från 2009 (2) baserades på primära patientdata från sex av de ovan nämnda primärpreventiva studierna (8–13) omfattande 95 000 individer. Den visade att ASA-behandling gav en sammanlagd relativ riskreduktion avseende allvarlig kärlhändelse motsvarande 12 % (0,51 % vs. 0,57 % per år; $p = 0,0001$; *number needed to treat* [NNT] 1 667), och icke-fatal hjärtinfarkt 23 % (0,18 % vs. 0,23 % per år; $p < 0,0001$; NNT 2 000). Ingen strokepreventiv effekt (0,20 % vs. 0,21 % per år; $p = 0,4$) eller effekt på hjärt-kärlmortalitet (0,19 % vs. 0,19 % per år; $p = 0,7$) kunde visas. En senare metaanalys (20) innefattande alla nio ovan redovisade studier (8–16) baserades på 100 076 patienter, men slutsatserna skiljde sig inte markant från de i *ATT Collaborations* analys från 2009 (2), utöver att man fann en 6 % reduktion i totalmortalitet (RR 0,94 [95 % CI 0,88–1,0], NNT 1 111), samt 14 % relativ och 0,13 % absolut riskreduktion årligen avseende ischemisk stroke (RR 0,86 [95 % CI 0,75–0,98], NNT 769). Raju och

medarbetare (20) fann emellertid också en ökning av antalet intrakraniella blödningar (RR 1,36 [95 % CI 1,01–1,82], *number needed to harm* [NNH] 1 250) varför det totala antalet stroke ej påverkades.

Inga bevis finns för olika effekt hos män och kvinnor i de studier som innefattat individer av båda könen (2), och effekten av ASA som primärprevention hos diabetespatienter skiljer sig inte från effekten hos individer utan diabetes (2,21). Specifika metaanalyser av studier enbart omfattande diabetespatienter har ej heller kunnat dokumentera övertygande effekter i denna grupp (22,23).

”Doseringen av ASA har varierat avsevärt mellan studierna”

Blödningskomplikationer

I en population med låg risk för kardiovaskulär händelse måste blödningskomplikationer relaterade till ASA-behandling vägas mot den vinst behandlingen ger avseende ischemiska händelser. Den tydligaste riskökningen avseende allvarlig blödning sågs i *Primary Prevention Project* (12); 1,1 % vs. 0,3 % ($p < 0,0008$). I *Physician's Health Study* (10) sågs en icke-signifikant ökad stroke-risk i ASA-gruppen, orsakad av ökad risk för både intrakraniell blödning samt en ökning av transfusionskrävande blödning (RR 1,71 [95 % CI 1,09–2,69]). I HOT-studien (11) sågs signifikant fler allvarliga blödningar i ASA-gruppen ($p < 0,001$), och den vanligaste lokaliseringen av dessa blödningar var i gastrointestinal (GI)-kanalen. Även i WHS (13) noterades en signifikant ökad risk för transfusionskrävande GI-blödning i ASA-gruppen (RR 1,4 [95 % CI 1,07–1,83], $p = 0,02$). *ATT Collaborations* metaanalys (2) visade att behandling med ASA ökade risken för större GI- eller annan extrakraniell blödning (0,10 % vs. 0,07 % per år; $p < 0,0001$; NNH 3 333). I den senare metaanalysen av Raju och medarbetare (20) sågs signifikant ökade risker för hemorragisk stroke (RR 1,36 [95 % CI 1,01–1,82]), allvarlig blödning (RR 1,66 [95 % CI 1,41–1,95]) och GI-blödning (RR 1,37 [95 % CI 1,15–1,62]).

Begränsningar i generaliserbarhet

Ovan refererade primärpreventiva studier (8–16) är baserade på olika typer av populationer med olika förekomst av tidigare kända riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Studierna omfattade friska läkare (9,10), friska kvinnor (13), män respektive män och kvinnor med hypertension eller andra kända riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom (8,11–12), diabetespatienter (14,15) respektive i övrigt friska individer med asymtomatisk perifer ateroskleros (16). Doseringen av ASA varierade enligt ovan. Studierna hade också varierande utfallsmått. Sammantaget gör detta att resultaten är svåra att jämföra och implementera med ett förväntat resultat i en specifik population. Trots detta har man ofta lyft ut ett sekundärt utfallsmått och låtit det få stor betydelse i debatt

ten, och metaanalyserna har tolkats som rådgivande snarare än hypotesgenererande (24).

Resultaten av fyra stora pågående primärpreventiva studier, två på diabetespatienter (25,26), en på individer med hög ålder (27) och en på individer med hög kardiovaskulär risk (28) förväntas bli tillgängliga under de närmaste fem åren.

”Vid primärprevention hos asymtomatiska friska individer finns stor risk för låg följsamhet”

Reflektioner

Frekvensen av allvarlig gastrointestinal blödning relaterad till ASA-behandling varierar kraftigt och är bland annat beroende av ålder, tidigare känd gastrointestinal problematik (29) samt av variationer i studieprocedurer och rapportering. I metaanalysen från *ATT Collaboration* (2) framkom även att förekomst av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom (förutom hyperlipidemi) innebär förhöjd risk även för allvarlig extrakraniell blödning. Detta innebär att med en ökad kardiovaskulär risk, och därmed ökad vinst av behandling med trombocythämmande läkemedel, följer också ökad blödningsrisk sekundärt till behandlingen. Intressanta är också resultaten av en metaanalys (30) av studier på lågdos-ASA som primärprevention fokuserad på effekt efter stratifiering avseende uppföljningstid. Denna studie (30) visade att både prevention av kardiovaskulära händelser och blödningsrisk minskade med tiden, möjligen beroende på överkorsning mellan grupper, selektion med tiden av patienter med högre tolerans för ASA, samt minskande statistisk styrka på grund av minskat antal händelser då vulnerabla patienter drabbats av händelser på ett tidigare stadium. Följsamhet till behandlingen är också betydelsefull för både dess effekt och kostnader (31). Vid primärprevention hos asymtomatiska friska individer finns stor risk för låg följsamhet, vilket kan påverka både effekten och vinst/risk-förhållandet negativt. Farmakoekonomisk modellering av ASA som primärprevention indikerar att det kan vara en kostnadseffektiv behandling i ett internationellt perspektiv för individer med en årlig risk för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom $\geq 1\%$ (32).

Konklusion

Sammanfattningsvis saknas stöd för primärpreventiv behandling med ASA i syfte att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom på grund av den mycket lilla absoluta nyttan som dessutom uppvägs av den ökade risken för allvarlig blödning. Detta gäller även hos individer med diabetes.

Referenser

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
2. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
3. Bhatt DL, Topol EJ, Clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance executive committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2004;148:263–8.
4. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:2694–701.
5. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396–404.
6. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(suppl.):e637S–e668S.
7. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–701.
8. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233–41.
9. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313–6.
10. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129–35.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
12. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89–95.
13. Ridker PM, Cook NR, Lee IM. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304.
14. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
15. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134–41.
16. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, et al; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841–8.
17. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, et al. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:180–7.

18. Spectre G, Arnetz L, Ostenson CG, et al. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications. *Thromb Haemost* 2011;106:491–9.
19. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability of responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1220–30.
20. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011;124:621–9.
21. Calvin AD, Aggarwal NR, Hassan Murad M, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. A systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2300–6.
22. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
23. Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diab Res Clin Pract* 2010;87:211–8.
24. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J* 2013;34:3403–11.
25. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND). <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend> (28 November 2013).
26. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, et al. ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trials in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21.
27. Nelson MR, Reid CM, Ames DA, et al. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008;189:105–9.
28. Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE). <http://www.arrive-study.com/EN/> (28 November 2013).
29. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373–83.
30. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379:1602–12.
31. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, et al. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2013;126:357.
32. Annemans L, Wittrup-Jensen K, Bueno H. A review of international pharmacoeconomic models assessing the use of aspirin in primary prevention. *J Med Econ* 2010;13:418–27.



Läkemedelssäkerhet, regeländringar, medicinteknik eller något annat – vad vill **du** läsa om i Information från Läkemedelsverket? Tipsa redaktionen via tidningsredaktionen@mpa.se

Tobaksavvänjning

Hans Gilljam

Sammanfattning

Tobaksberoendet är ett komplext och till stora delar utforskat beroendetillstånd. Evidensen för verksamma behandlingsmetoder är likafullt stor. Allt tobaksbruk innebär en hälsorisk och därför är det viktigt att använda sig av dessa etablerade metoder, särskilt hos kroniska tobaksrökare vilkas liv annars genomsnittligt förkortas 10–11 år. Enligt Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för förebyggande metoder* är råd och stöd grundbultar i behandlingen och de rekommenderar därför vården att satsa på ”kvalificerade rådgivande samtal” vid rökavvänjning, det vill säga den mest intensiva stödformen. Läkemedel kompletterar nämnda evidensbaserade insats. Nikotinläkemedel (*nicotine replacement therapy*, NRT) är förstahandsmedel och finns i en rad beredningsformer. NRT i singelbehandling ökar chansen att bli långvarigt rökfri med cirka 60 % jämfört med placebo. Kombinationer av långverkande och kortverkande NRT kan öka effekten ytterligare. Bupropion är ett antidepressivum som rankats som andrahandspreparat och som ökar chansen med cirka 70 % jämfört med placebo. Vareniklin, även det ett andrahandspreparat, är en acetylkolinreceptoragonist som i singelbehandling kan öka chanserna med cirka 130 % jämfört med placebo. Klinisk uppföljning är viktig och minskar risken för återfall och biverkningar. Översatt till klinisk vardag innebär detta att välutbildade team av rökavvänjare och läkare, med adekvat läkemedelsstöd kan räkna med 25–40 % 12-månaders rökfrihet för hjälpsökande rökare. Snusavvänjning efterfrågas ibland i Sverige. Det vetenskapliga underlaget är svagt och läkemedel spelar ännu så länge en underordnad roll vid behandlingen, som i övrigt lånat mycket från rökavvänjningen.

Inledning

Tobaksberoendet är ett komplext och till stora delar utforskat tillstånd men evidensen för verksamma behandlingsmetoder är likafullt stor. Allt tobaksbruk innebär en hälsorisk och därför är det viktigt att använda sig av dessa metoder, särskilt hos kroniska tobaksrökare vilkas liv annars genomsnittligt förkortas 10–11 år. Råd och stöd är centrala komponenter i behandlingen och enligt Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för förebyggande metoder* ”bör hälso- och sjukvården erbjuda kvalificerat rådgivande samtal till patienter som röker”, det vill säga den mest intensiva stödformen (1). I Sverige kan också snusavvänjning efterfrågas. Snusavvänjningen behandlas separat.

Tobaksberoende

Eftersom primärt nikotinberoende aldrig påvisats anses idag ”tobaksberoende” vara en bättre beskrivning. Tobaksberoendet utgörs av en komplex kombination där nikotin fortfarande har en roll som förstärks av psykologiska, sociala och

olika fysiologiska fenomen. Cigaretten ger det starkaste tobaksberoendet. Bland de cirka 8 000 substanser som beskrivits i tobaksrök från cigaretter finns många ämnen som producenterna tillfört för att öka beroendet. Avbruten tillförsel av tobaksrök leder ofta till abstinenssymtom som i sin tur medför risk för återfall. Tidiga återfall skylls det fysiologiska nikotinberoendet medan de sena oftare skylls de övriga fenomenen i tobaksberoendet.

”Råd och stöd är centrala komponenter i behandlingen”

Råd och stöd

Enligt Socialstyrelsen bör det ”Kvalificerade rådgivande samtalet” eftersträvas vid tobaksavvänjning, definierat som en längre, anpassad dialog med patienten som kan inkludera motiverande strategier. Åtgärderna är vanligen teoribaserade (vanligen kognitiv beteendeterapi [KBT], parad med motiverande samtal [MI]) eller strukturerade med vissa fördefinierade komponenter och kan ske i grupp eller individuellt. En kortare variant är ”Rådgivande samtal” som vanligen tar 10–15 minuter men ibland upp till 30 minuter. Det innebär också en anpassad dialog med patienten, kanske kompletterad med motiverande strategier och diverse verktyg och hjälpmedel. Båda metoderna förutsätter oftast en insats av det professionella teamet. Men till och med det enskilda, korta samtalet ”Enkla råd” har evidens för effekt vid tobaksavvänjning. I normalfallet handlar det om korta råd om maximalt 5 minuter, eventuellt åtföljt av broschyr eller liknande (1).

Läkemedelsstudier

Enligt ett stort antal studier förstärker läkemedel effekten av såväl det kvalificerade rådgivande samtalet som övrigt råd och stöd, och ska därför ingå i den professionella behandlingen. Samtliga studier citerade här är genomförda på väsentligen friska vuxna ≥ 18 år som röker ≥ 10 cigaretter/dag sedan minst 2–3 år och som vill sluta. Det finns också en rad studier som genomförts på patientgrupper med etablerade diagnoser som till exempel hjärt-kärlsjukdomar, lungsjukdomar eller psykiska sjukdomar. De har likartade utfall men beskrivs inte särskilt här, med undantag för en väsentlig studie (7). Studierna genomförs oftast med en serie klinikbesök, men telefonuppföljningar förekommer också. I läkemedelsstudier är det vanligt att studiepersonerna får högst 10 minuters rådgivning vid varje klinikbesök eller telefonuppföljning. De allra flesta moderna studier verifierar rökfriheten med biokemiska metoder. Vanligast är att på enkelt sätt (15–30 sekunder) mäta kolmonoxid (CO) i utandningsluft hos rökare. Nikotin, nikotinetts huvudmetabolit, som mäts i till exempel saliv, urin eller serum med flera kroppsdelar ger en bild av nikotinintaget de senaste 2–3 dagarna. Metoden används rutinmässigt vid studier men är alltför dyr

för rutinbruk. Vid vissa studieupplägg, till exempel där huvuddelen av behandlingen sker på distans, finns få eller inga möjligheter att verifiera rökfriheten biokemiskt. Studier har emellertid kunnat verifiera att självrapporterad rökfrihet oftast stämmer nära överens med den verkliga. Flertalet läkemedelsstudier är genomförda med stöd av producenterna. Tobaksfriheten mäts antingen sex eller tolv månader efter tobaksstoppet. Cochrane Reviews använder sex månader (2–5). Man försöker skilja på punktprevalens rökfrihet respektive kontinuerlig rökfrihet. Vare sig sex eller tolv månaders kontinuerlig rökfrihet eller punktprevalens garanterar fortsatt rökfrihet, och återfall sker i enstaka procent även efter 24 månader (6). *The Lung Health Study* (LHS) intar en särställning bland rökavvänjningsstudier. I en randomiserad men oblandad studie jämförd med *usual care* erbjöds hälften av knappt 6 000 normotensiva rökare med normalt BMI, men med hög cigarettkonsumtion och asymtomatisk lungfunktionsnedsättning, rökavvänjning i grupp med standardiserade råd och stödinsatser i kombination med nikotintugggummi. I interventionsgruppen (*Intention to treat*) var dödligheten 18 % lägre efter 14 år jämfört med *usual care*. Bland verifierade långtidsslutare var dödligheten 21,7 % lägre. Risken var signifikant lägre bland rökslutare för död i koronarkärlssjukdom ($p < 0,02$) respektive kardiovaskulär sjukdom ($p < 0,001$) (7).

Godkända läkemedel i Sverige

Tre olika läkemedel är godkända för tobaksavvänjning: gruppen nikotinläkemedel (*nicotine replacement therapy*, NRT) samt de två substanserna bupropion och vareniklin.

Litteratursökning

I förarbetena till Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för förebyggande metoder* granskades all tillgänglig litteratur från åren 1975–2008 enligt GRADE (1). Då liksom nu har behandlingsöversikter av US DHHS (8,9), UK NICE (10) och särskilt Cochrane Reviews (2–5) utgjort kunskapsbasen. Arbetet med riktlinjerna avslöjade att all relevant litteratur finns på PubMed.

I den aktuella sökningen användes relevanta uppdaterade Cochrane Reviews och PubMed genomfördes (cessation/tobacco cessation, filter: clinical trials 2008 – Oct 2013) för att fånga eventuella nya fynd. Sökningen resulterade i 1 194 artiklar varav åtta relevanta artiklar ej redan bedömda av Cochrane Reviews (2–5). Samtliga åtta artiklar beskriver behandlingar genomförda med patienter med särskilda diagnoser. Deras resultat ändrar inte slutsatserna i Tabell I.

Nikotinläkemedel

Nikotinläkemedel är förstahandsmedel vid rökavvänjning enligt Tandvårds- och Läkemedelförmånsverket, men omfattas inte av läkemedelsförmånen. Nikotinläkemedel finns i många beredningsformer (tuggummi, plåster, nasalspray, inhalator, sugtablett, tuggtablett, oralt pulver, oral spray) men bara en, nikotin nasalspray, är receptbelagd. Övriga kan köpas fritt på apotek och de vanligaste produkterna kan också köpas i dagligvaruhandeln. Nikotinläkemedel minskar röksuget. Effekten av nikotinsubstitutionen, kompletterad med oftast lätta former av råd och stöd, kan utläsas i Tabell I. Valet av nikotinläkemedel kan i den kliniska vardagen gärna överlåtas åt patienten, eftersom produktvalet inte verkar vara avgörande för framgången.

Tabell I. Rökavvänjning.

Läkemedel vs. placebo	Antal studier (patienter)	RR rökfri \geq 6 månader (95 % CI)	NNT (95 % CI)
NRT (alla)	150 (> 50 000)	1,60 (1,53–1,68)	23 (20–27)
- Tuggummi	55 (22 581)	1,49 (1,40–1,60)	
- Plåster	43 (19 586)	1,64 (1,52–1,78)	
- Tablett/sugtablett	6 (3 405)	1,95 (1,61–2,36)	
- Inhalator	4 (976)	1,90 (1,36–2,67)	
- Nasalspray	4 (887)	2,02 (1,49–2,73)	
Bupropion	36 (11 140)	1,69 (1,53–1,85)	18 (14–23)
Vareniklin	14 (6 166)	2,27 (2,02–2,55)	10 (7–14)
Läkemedelskombinationer			
Plåster + oral NRT vs. singel NRT	9 (9 324)	1,34 (1,18–1,51)	
NRT + bupropion vs. bupropion	4 (3 982)	1,24 (1,06–1,45)	
Läkemedelsgrupper			
Vareniklin vs. NRT	2 (778)	1,13 (0,94–1,35)	
Vareniklin vs. bupropion	3 (1 622)	1,52 (1,22–1,88)	

Att ta halsbloss av en cigarett är det överlägset snabbaste sättet att leverera nikotin till hjärnan. Av de i Sverige tillgängliga produkterna kommer nasalsprayen närmast vad gäller snabb stegring av nikotinkoncentrationen i venöst blod. Därefter kommer de orala produkterna. Den långsammaste koncentrationsstegringen ses vid plåsterbehandling. Olika styrkor på produkterna spelar en roll för den biologiska tillgängligheten och det kan styra valet allt efter den hjälpsökandes aktuella konsumtion. Patientens subjektiva upplevelse får styra, eftersom strävan att nå total nikotinsubstitution med hjälp av läkemedel inte förbättrat behandlingsresultaten och därmed inte är motiverad. Risken för överdosering är dock liten och signalerar tydligt med illamående och kanske kräkningar, vilket alltid leder till terapiavbrott. Långt vanligare är underdosering, vilket leder till att behandlingsinsatsen blir halvhjärtad och kanske bortkastad.

Principen för behandling med nikotinsubstitution är att tobaksslutaren under säkrad nikotintillgång och med hjälp av råd och stöd under cirka två månader ska göra den nödvändiga omställningen till ett tobaksfritt liv, för att senare (under månad tre) avveckla även de sista nikotinresterna under nedtrappning. Påfallande ofta frestas tobaksslutaren att korta ner tiden och/eller minska användningen av nikotinsubstitution. Underbehandling är ett av de större hindren för ett framgångsrikt tobaksstopp.

Det finns indikationer (gränssignifikans) för att medicineringen med nikotinläkemedel ska föregå rökstoppet med några veckor. Enligt Cochrane Review har insättandet av nikotinläkemedel en tid före avtalat stoppdatum fördelar framför att de båda händelserna sammanfaller (RR NRT insatt före stoppdatum: 1,18 [95 % CI 0,98–1,40], åtta studier). Viktiga framgångsfaktorer är dels att personen hinner göra sig bekant med läkemedlet och hinner avgöra om just den beredningen är den rätta, dels att finna att tobakssuget faktiskt avtar vilket tycks sporra dem som tvivlat på sin egen förmåga.

Biverkningar

Nikotin är visserligen ett potent nervgift men i de doser och beredningsformer som gäller för nikotinläkemedel finns inga letala förgiftningar hos vuxna rapporterade. Allvarligare förgiftningsfall hos barn är numera extremt sällsynta.

Vuxna blir illamående, kan kräkas, bli kallsvettiga och få pulsstegring. Besvären kan dröja kvar i upp till sex timmar. På grund av symtomens natur är besvären självbegränsande.

Ett särfall är gravida kvinnor. Andelen tobaksrökande blivande mödrar är låg i Sverige men här finns också snusande mödrar. Bådas foster exponeras för nikotin. Barn till snusande mödrar har uppvisat neurogena biverkningar och missbildningar som anses bero på nikotinxponering *in utero*. Därför har varningar rests för att även nikotinläkemedel skulle kunna ge samma effekter.

Bupropion

Bupropion är ett andrahandsmedel vid rökavvänjning, och om det ges tillsammans med råd och stöd omfattas det av läkemedelsförmånen. Bupropion minskar röksuget.

Bupropion tros verka genom att hämma återupptaget av dopamin och noradrenalin i centrala nervsystemet. Det finns även vissa studier som talar för att bupropion är en nikotin antagonist på $\alpha 4\beta 2$ -receptorn, det vill säga den acetylkolinreceptor som är mest central vid nikotinberoende.

Bupropion är också substansen i ett antidepressivt läkemedel. Bupropion är trots detta inte mer effektivt än andra farmaka avseende att minska risken för nedstämdhet vid tobaksavvänjning.

Bupropion 150 mg filmdragerad depottablett doseras 150 mg 1 gång dagligen under de första sex dagarna och därefter 150 mg 2 gånger dagligen. Tabletterna ska tas med minst åtta timmars mellanrum. Bupropion säljs i förpackningar om 100 tabletter och behandlingen räcker därför i sju till åtta veckor. Rökstopp ska inplaneras sju till tio dagar efter terapistart. Små och gracila personer kan nå effekt med halva dosen, 150 mg 1 gång dagligen, och kan därmed förlänga terapin.

”Underbehandling är ett av de större hindren för ett framgångsrikt tobaksstopp”

Biverkningar

Till biverkningarna hör insomnia, särskilt om kvälldosen tas för sent på dagen. Bupropion kan sänka kramptröskeln och ska inte ges till epileptiker. Inte heller till gravida. Yrsel, huvudvärk, nedstämdhet, tremor och koncentrationsstörningar har rapporterats men kan vara svåra att skilja från nikotinabstinensen.

Vareniklin

Vareniklin är ett andrahandsmedel vid rökavvänjning, och om det ges tillsammans med råd och stöd omfattas det av läkemedelsförmånen.

Vareniklin är en partiell agonist främst på $\alpha 4\beta 2$ -nikotinacetylkolinreceptorerna, vilka utgör cirka 70 % av alla varianter. Effekt ses även på $\alpha 7$ -receptorn och svagare på $\alpha 3\beta 2$ - och $\alpha 6$ -receptorerna. Vareniklin binder till receptorerna och skapar en måttlig nedströms frisättning av dopamin, men genom sin kompetitiva bindning blockerar vareniklin samtidigt exogent tillfört nikotins möjligheter att stimulera det mesolimbiska dopaminsystemet.

Vareniklin ges oralt i tablettform efter upptrappningschema under totalt tolv veckor (dag 1–3: 0,5 mg 1 gång dagligen, dag 4–7: 0,5 mg 2 gånger dagligen, från dag 8 och kuren ut: 1 mg 2 gånger dagligen). Rökstopp rekommenderas till en till två veckor efter terapistart.

Biverkningar

Illamående drabbar 30 % men är mildt och övergående. Personer med grav njurinsufficiens ska inte ges vareniklin. Inte heller gravida. Personer som drabbas av allvarlig nedstämdhet eller tecken på hjärtpåverkan ska avbryta terapin och kontakta behandlande läkare.

Tabell II. Avvänjning oral tobak (5).

Läkemedel vs. placebo	Antal studier (patienter)	OR snusfri \geq 6 månader (95 % CI)	Anmärkning
NRT (alla)	8 (1 671)	1,14 (0,91–1,42)	Ej signifikant
Bupropion	2 (293)	0,86 (0,47–1,57)	Ej signifikant
Vareniklin*	1 (431)	1,60 (1,08–2,36)	En enda studie

Kombinationer av läkemedel

Kombinationer två och två av NRT, bupropion eller vareniklin har prövats med varierande resultat (Tabell I) men utan allvarliga biverkningar.

”Efterfrågan på snusavvänjning är liten”

Snus

Först efter prospektiva studier med 50 års uppföljning ser vi vidden av den inhalerade tobaksrökens ohälsoeffekter. Det snus vi brukar i Sverige har från 1980-talet kontinuerligt modifierats fram till år 2000 då en särskild tillverkningsstandard (Gothiatek) började tillämpas. Standarden har syftat till att eliminera bakterietillväxten och minska mutageniciteten i snus. År 2013 har vi således ännu så länge individer med högst 20–25 års exponering för dessa produkter.

De långsiktiga skadeverkningarna på hjärta och kärl av snus hos män har sammanfattats efter analyser av åtta prospektiva kohorter med upp till 29 års observationer. Inga säkert ökade risker för hjärtinfarkt eller stroke kunde konstateras, men risken för letal utgång är ökad (11).

Snusavvänjning

Efterfrågan på snusavvänjning är liten. Cirka 5 % av de hjälpsökande till Sluta-Röka-Linjen söker hjälp för snusberoende. I 14 heterogena studier med 5 885 orala tobaksbrukare utan läkemedel, men som fick råd och stöd samt skiftande intensiteter av klinisk uppföljning sågs en effekt; OR 1,98 (95 % konfidensintervall 1,68–2,34) (5).

Det finns bara en studie* som exklusivt behandlat brukare av (svenskt) snus (Tabell II). Övrig litteratur har studerat personer som använt ”oral” tobak vilket bland annat kan betyda tuggtobak. Det anses emellertid att resultaten kan vara giltiga även för snus (5).

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011. <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18484/2011-11-11.pdf>
2. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(11):CD000146.
3. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD000031.
4. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD006103.
5. Ebbert J, Montori VM, Erwin PJ, et al. Interventions for smokeless tobacco use cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD004306.
6. Wetter DW, Cofta-Gunn L, Fouladi RT, et al. Late relapse/sustained abstinence among former smokers: a longitudinal study. *Prev Med* 2004;39:1156–63.
7. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233–9.
8. U.S. Department of Health and Human Services. *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
9. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008.
10. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=bypublichealth&PUBLICHEALTH=Smoking+and+tobacco&page=2#/search/?reload>
11. Hansson J. *Health Effects of Snus Use. Prospective studies of cardiovascular disease, weight gain, and obesity*. Thesis. Karolinska Institutet, Stockholm 2012 ISBN 978-917457-909-3.



Samtliga bakgrundsdokumentationer finns publicerade på www.lakemedelsverket.se