

Blodfettrubbningar

Mats Eriksson, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Staffan Lindeberg, Universitetssjukhuset i Lund

Inledning

Lipidrubbningar (dyslipidemi, hyperlipidemi) är mycket vanliga i populationer med en västerländsk livsstil. Med lipidrubbningar avses förhöjda halter av kolesterol och/eller triglycerider samt sänkt halt av det skyddande lipoproteinet "HDL" (high density lipoprotein). Risken att utveckla kranskärslsjukdom är relaterad till kolesterolnivån, men trots att förhöjd kolesterolnivå medför en ökad risk för hjärtinfarkt har de flesta personer som utvecklar hjärtinfarkt normalt eller endast lätt förhöjt kolesterol, ofta i kombination med lågt HDL och lätt förhöjda triglycerider (TG). Detta gör definitionen av en "farlig nivå" problematisk. I likhet med hjärtinfarktincidensen skiljer sig den genomsnittliga kolesterolnivån (mellan 3 och 7 mmol/L) påtagligt mellan världens populationer. Dessa internationella variationer tycks främst bero på skillnader i livsstil, i synnerhet kostvanor, medan variationen inom en avgränsad etnisk grupp till stor del även beror på arvet faktorer.

Hyperkolesterolemi definieras som serumtotalkolesterol (S-kolesterol) > 5 mmol/L, vilket föreligger hos ca 70% av svenska män och kvinnor i åldrarna 30–50 år. Vid 50–70 års ålder har 90% av män och 95% av kvinnor hyperkolesterolemi enligt samma definition.

Det finns också flera strikt ärftliga former av blodfettrubbningar orsakade av gendefekter.

Ärftliga former av blodfettrubbningar

Den vanligaste är familjär kombinerad hyperlipidemi, med en frekvens i befolkningen på ca 1 fall/250 invånare. Den karakteriseras av att både kolesterol och TG är förhöjda. Fenotypen varierar över tiden, varför patienter med kombinerad hyperlipidemi kan uppvisa isolerad triglyceridstegring såväl som isolerad hyperkolesterolemi. Familjär hyperkolesterolemi (Tabell 1) finns i två former dels en vanlig heterozygot form (1 fall/400–500 invånare), dels en sällsynt homozygot form (1 fall/miljon invånare). Obehandlade utvecklar patienter med den heterozygota formen hjärtinfarkt i genomsnitt vid 45 års ålder om de är män och vid 55 års ålder om de är kvinnor.

Dessa sjukdomar nedärvs autosomt dominant, varför det är av största vikt att finna anlagsbärande släktingar och behandla dessa. I många fall av hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi är flera gener inblandade och de ärvs sålunda polygent.

Betydelse

Blodfettrubbningar leder till en gradvis ökande risk för ischemisk hjärtsjukdom vid stigande S-kolesterol, LDL-kolesterol (LDL) och triglycerider (TG) samt vid sjunkande HDL-kolesterol (HDL). Lågt HDL (< 1 mmol/L för män och < 1,3 mmol/L för kvinnor) är, oberoende av totalkolesterol, en kraftfull riskmarkör vilket gäller även vid totalkolesterol < 5 mmol/L. LDL-kolesterol motsvarar 70% av kolesterolet i plasma. Be-

**Friedewalds formel för
beräkning av LDL-kolesterol**

$$\text{LDL} = \text{totalkolesterol} - \text{HDL} - (0,45 \times \text{TG})$$

Formeln har en bristfällig analytisk precision vid TG > 4,5 mmol/L. Hos diabetiker är formeln särskilt osäker.

räkning av LDL-kolesterol kan ske med hjälp av Friedewalds formel, Faktaruta 1. Hypertriglyceridemi (TG > 2 mmol/L) har i några studier visats vara en oberoende riskfaktor för ischemisk hjärtsjukdom. Efter hänsynstagande till totalkolesterol, HDL, midjeomfång och blodtryck, vilka korrelerar till TG, tycks den kliniska betydelsen av isolerade lätt förhöjda TG hos män dock vara begränsad, medan triglyceriderna är en starkare riskfaktor hos kvinnor. De flesta patienter med hypertriglyceridemi har bukfetma och/eller hypertoni. TG stiger av fettfattig kolhydratrik kost samt av hög alkoholkonsumtion, vilket ytterligare försvårar riskbedömningen.

Ett alternativ för riskbedömning är att mäta bärarproteinerna Apo A1 och Apo B, där Apo A1 speglar HDL-kolesterol och Apo B speglar LDL-kolesterol. Kvoten Apo B/Apo A1 tycks identifiera risken för hjärtinfarkt något bättre än LDL/HDL- och kolesterol/HDL-kvoten, men i kliniska interventionsstudier har i huvudsak de senare använts. Önskvärda värden för kvoten anges nu till < 0,6 för kvinnor samt < 0,7 för män. En kvot < 0,5 innebär en mycket låg risk för framtida hjärtkärlsjukdom. Kvoten underlättar riskbedömning hos kvinnor, diabetiker och patienter med det ”metabola syndromet”.

Målgrupper för analys av blodfetter

Vid ökad risk för aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom är det indicerat att analysera S-kolesterol, HDL och TG alternativt kvoten Apo B/Apo A1. Det är särskilt angeläget att uppmärksamma lipidrubbningar vid redan etablerad aterosklerosjukdom (sekundär prevention), i synnerhet vid ischemisk hjärt-

sjukdom då redan totalkolesterol > 5 mmol/L eller HDL < 1 mmol/L ger avsevärd riskökning, men även vid claudicatio intermittens, diabetes mellitus och ischemisk stroke/TIA.

Riskerna med rökning, hypertoni, bukfetma, vänsterkammarmhypertrofi, glukosintolerans och kardiiovaskulär hereditet (hjärtinfarkt hos syskon eller förälder före 60 år) accentueras vid samtidigt förhöjt kolesterol eller lågt HDL. Vid njursjukdom är hjärt- och kärlkomplikationer vanligt förekommande, varför lipidanalys är viktig i denna patientgrupp.

Diagnostik

Inför provtagning avseende totalkolesterol, HDL, Apo A1 och Apo B är inte fasta nödvändig. Detta krävs däremot för analys av TG och för beräkning av LDL. På grund av den kraftiga intraindividuell variationen i TG krävs ett flertal provtagningar för en korrekt riskvärdering avseende TG. För totalkolesterol och HDL ger två analyser en acceptabel bild av genomsnittsnivån och en god grund för ställningstagande till behandling.

Tabell 1. Lipidrubbningar – definitioner

Rubbning	Definition
Hyperkolesterolemi	Minst två S-kolesterol > 5 mmol/L
Lågt HDL	Minst två HDL-kolesterol < 1,0 mmol/L för män; < 1,3 mmol/L för kvinnor
Familjär hyperkolesterolemi	Tre kriterier ska uppfyllas: 1. Oftast S-kolesterol > 9 mmol/L hos vuxna och > 8 mmol/L hos barn 2. Inte sekundär hyperkolesterolemi 3. Minst ett av följande: – känd familjär hyperkolesterolemi hos en eller flera förstagsläktingar (mor, far, syskon, barn) – xantom över senor (hälsenor, hand-rygg, fotrygg; sällsynt före 30 års ålder) – förstagsläkting med ischemisk hjärtsjukdom i unga år (män < 45 år, kvinnor < 55 år)
Hypertriglyceridemi	S-triglycerider > 2 mmol/L
Kombinerad hyperlipidemi	S-kolesterol > 5 mmol/L och S-triglycerider > 2 mmol/L

Av blodfettanalyserna är endast totalkolesterol standardiserad, så tillvida att ett och samma prov ger samma resultat vid olika laboratorier. Apo B/Apo A1-analyserna är internationellt standardiserade.

Behandling

En kvalificerad bedömning av blodfetterna är en viktig del i omhändertagandet av patienter som har kranskärlssjukdom, diabetes mellitus eller flera riskfaktorer. Hyperlipidemi sekundär till övervikt, hypotyreo, njursjukdom och alkoholöverkonsumtion bör alltid beaktas och behandlas innan blodfetsbehandlingen initieras.

I de fall lipidsänkande behandling anses indicerad ska i första hand livsstilsmodifierande åtgärder prövas.

Kostråd

Kostomläggning är en hörnsten i all behandling av lipidrubbningar. Det är särskilt tacksamt att behandla hyperlipidemi sekundär till bukfetma och diabetes i de fall patienten kan motiveras till livsstilsförändringar. Det kan inte nog poängteras att ett primärt mål med kostförändringar är att återställa normal kroppsvikt vid alla fall av övervikt. Omkring 2/3 av svenska patienter med förstagångshjärtinfarkt har nedsatt glukostolerans eller diabetes, vilket indirekt stärker livsstilens betydelse.

Kontrollerade studier har visat att kostomläggning efter hjärtinfarkt kan minska antalet nyinsjuknanden i kranskärlssjukdom och även åstadkomma en uppbromsning av aterosklerosprogress. I den s k Lyon-studien, har också den totala mortaliteten kunnat sänkas (1).

- Lagade varmrätter med fet fisk, kött, rotfrukter och rikligt med vegetabilier (vitkål, spenat, lök, broccoli etc) rekommenderas, liksom minskat intag av mättat fett från ost och andra feta mejeriprodukter samt från korv och leverpastej.
- För att en verkligt hälsosam mat ska fördras mer än av en liten minoritet rekommenderas ett högt intag av magert kött som är mättande genom den höga andelen protein, något som kan underlätta vikttnedgång.

- Frukt och nötter ger mycket lösliga fibrer och mineraler och dessutom är fett i nöterna huvudsakligen enkelomättat. Frukt är dessutom fritt från fett och salt, har relativt lågt glykemiskt index och är därför bättre som mellanmål än smörgåsar.
- Salladslunch med dressing och smörgåsar bör undvikas, liksom pajer och gratänger, eftersom detta oftast ger mer fett och kalorier än lagad mat. Även livsmedel med hög halt av transfett bör undvikas och dit hör främst vissa bageriprodukter, snabbmat och godis.

Kostråd vid hyperkolesterolemi

Ät mer av

- mättande grönsaker och rotfrukter
- frukt och bär
- fisk och magert kött

Ät mindre av

- mejeriprodukter, i synnerhet ost, gräddor, feta desserter
- hårda matfetter
- feta charkuteriprodukter
- snacks, kaffebröd, godis och läsk

Övriga livsstilsförändringar

Rökningens deletära inverkan bör stå klar för varje patient. Ett par minuters diskussion om rökstopp med en läkare eller sjuksköterska kan ofta ha en avgörande betydelse för att patienten senare skall lyckas sluta röka. Rökstopp kan förväntas sänka S-kolesterol och LDL i genomsnitt med 3% respektive knappt 2% och höja HDL med drygt 5%. Patienten bör upplysas om att rökstopp ofta leder till viktuppgång, men att hälsoeffekterna trots det är betydande.

Regelbunden fysisk aktivitet i form av lågintensiv motion (promenader, jogging, cykling och simning etc) rekommenderas till alla. En viktig princip är också att ökad fysisk aktivitet bör "förskrivas" individuellt (FYSS, se www.fyss.se) och följas upp. Även sekundärpreventivt fyller motion en viktig roll. Motion ökar muskelmassan på bekostnad av fett, ökar insulinkänsligheten och reducerar eventuell blodtrycksförhöjning och

Tabell 2. Aktuella läkemedel vid blodfettrubbningar

Läkemedelsgrupp	Preparat	Primär lipideffektvariabel	Viktigaste biverkningar
Statiner	Simvastatin ^a Pravastatin ^a Atorvastatin ^a Rosuvastatin	LDL-kolesterol	Mag-tarmsbesvär, leverpåverkan, muskelbiverkningar
Resiner	Kolestyramin Kolestipol	LDL-kolesterol	Mag-tarmsbesvär
Nikotinsyrapreparat	Nikotinsyra	Triglycerider HDL-, LDL-kolesterol	Flush, hyperglykemi
Fibrater	Gemfibrozil Bezafibrat Fenofibrat	Triglycerider HDL-, LDL-kolesterol	Mag-tarmsbesvär, gallsten
Kolesterolupptagshämmare	Ezetimib	LDL-kolesterol	se Fass

a. Förstahandsval.

vänsterkammarmassa, men enbart motion ger sällan viktne­d­gång.

Motion höjer HDL, sänker TG och andelen små, täta LDL-partiklar, vilka anses speciellt aterogena. En viktminskning på 10 kg kan förväntas sänka totalkolesterol med ca 10% och minskat midjeomfång kan förbättra HDL och TG.

Farmakologisk behandling

Hos patienter med hög risk för krans­kär­ls­juk­dom leder behandling med kolesterol­­sän­kande läkemedel till minskad kardio­vas­kulär mortalitet och morbiditet samt lägre behov av koronar by-passoperation eller ballongdilatation (PTCA) (2). Gynnsam effekt på insjuknanden i krans­kär­ls­juk­dom har påvisats för fyra av fem idag till­gängliga preparatgrupper, dvs statiner, resiner, nikotinsyra och fibrater. För kolesterol­upptagshämmaren ezetimib saknas sådan dokumentation. Statiner har den överlägset bästa dokumentationen.

Statiner är förstahandsmedel vid behandlingskrävande dyslipidemi hos vuxna. Detta gäller även diabetiker. Andrahandsval vid S-kolesterol > 5 mmol/L är resiner och nikotinsyrapreparat. Andrahandsval vid S-kolesterol < 5 mmol/L och samtidigt HDL < 1 mmol/L är fibrater, framför allt vid sekundärprevention efter hjärtinfarkt.

Primär lipideffektvariabel för de olika preparatgrupperna framgår i Tabell 2.

Statiner

Statiner har påvisad gynnsam effekt på aterosklerosprocessen hos koronarsjuka patienter, vilket visats i flera koronarangiografi­studier (och även i studier där intrakoronart ultraljud använts).

Den relativa riskreduktionen (RRR) är starkast relaterad till den absoluta risken i utgångsläget. Behandlingsvinsten på ca 30% minskad risk för allvarlig kardio­vas­kulär händelse (främst hjärtinfarkt och plötslig hjärtdöd) tycks vara oberoende av kön. Med tanke på den högre risken för hjärt­kär­ls­juk­dom hos äldre patienter bör insättande av läkemedel övervägas upp till 70–75 års ålder.

Statiner är således förstahandsval vid farmakologisk lipidreglering pga dokumentation avseende primär och sekundär prevention av krans­kär­ls­juk­dom samt minskad total mortalitet. Preparaten är effektiva och har en fördelaktig biverkningsprofil. Aktuella läkemedel är simvastatin, pravastatin, atorvastatin, fluvastatin och rosuvastatin. Det är osäkert om effekten av olika statiner är likartad på kliniskt betydelsefulla händelser. Det kan därför finnas skäl att i första hand välja simvastatin, pravastatin eller atorvastatin, vilka har bäst dokumenterad effekt i kliniska studier. Se översikt i Tabell 3, s 292.

Simvastatin och pravastatin har bäst dokumentation när det gäller mortalitet. Atorvastatin förefaller effektivare när det gäller LDL-sänkning och har god dokumen-

Tabell 3. Förväntad effekt av statinbehandling i olika målgrupper utifrån placebokontrollerade studier

Studie (läkemedel)	Målgrupp	S-kolesterol (mmol/L) ^a	NNT ^b	Effektmått
Sekundärprevention				
4S (simvastatin)	IHD ^c , 35–70 år	5,5–8,0	63	Hjärtinfarkt eller död
HPS (simvastatin)	Hjärtinfarkt, 40–80 år	≥ 3,5	90	Större vaskulär händelse ^d
HPS (simvastatin)	Stroke/TIA, 66±8 år ^e	≥ 3,5	100	Större vaskulär händelse ^d
SPARCL (atorvastatin)	stroke/TIA	(LDL 2,6–4,9)	46	Stroke
CARE (pravastatin)	IHD, 59±9 år ^e	< 6,2	167	Hjärtinfarkt eller död i IHD
LIPID (pravastatin)	IHD, 55–67 år ^f	4,0–7,0	171	Hjärtinfarkt eller död i IHD
Primärprevention				
HPS (simvastatin)	Diabetes, 40–80 år	4,7–6,8	105	Större vaskulär händelse ^d
CARDS (atorvastatin)	Diabetes + ≥ 1 riskfaktor ^g	(LDL ≤ 4,1)	108	Vaskulär händelse ^h
WOS (pravastatin)	Män 55±6 år ^e	6,5–8,0	221	Hjärtinfarkt eller död i IHD

a. mmol/L före behandling.

b. Number needed to treat; antal personer som måste behandlas för att förhindra en händelse. Antalet händelser under studieperioden har dividerats med antalet studieår.

c. Schemisk hjärtsjukdom.

d. Död i kranskärslsjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, stroke eller revaskularisering.

e. Genomsnitt ± SD.

f. Kvartilgränser.

g. Retinopati, albuminemi, rökning, och/eller hypertoni.

h. Akut kranskärslsjukdom, revaskularisering eller stroke.

tation vid högdosbehandling samt vid lågdosbehandling av patienter med diabetes.

Statinerna är den klass av läkemedel som ger den mest uttalade sänkningen av LDL-kolesterol. Statinerna verkar genom att hämma HMG-CoA-reduktas, som är nyckelenzymet i kolesterolsyntesen. Den minskade syntesen av kolesterol leder till ökad LDL-receptoraktivitet i levern, vilket i sin tur ökar upptaget av plasma-LDL-kolesterol. Totalkolesterol sjunker i allmänhet med 20–60%, en sänkning som framför allt beror på en reduktion av LDL-kolesterol. Även lipoproteinsyntesen förefaller minska något. Hos flertalet patienter sjunker TG med 10–20%, medan en kraftigare sänkning erhålls hos personer med förhöjda triglyceridnivåer. HDL-kolesterol stiger med 5–10%. Atorvastatin och rosuvastatin har en något större triglyceridsänkande effekt än övriga statiner.

Statiner tolereras väl enligt tillgängliga studier. I HPS-studien (3) exkluderades dock 68% av studiens ursprungspopulation, 36% försvann efter 4–6 veckors ”pre-run in treatment” med simvastatin 40 mg/dag. Detta innebär att risken för biverkningar

vid användning av simvastatin sannolikt underskattas. Lättare ökning av leverenzymerna och kreatinkinasa (CK) har noterats och är dosberoende. Lätta muskelsmärter förekommer. Myosit och rabdomyolys kan förekomma men är mycket sällsynt i monoterapi vid normala doser. Några fall av rabdomyolys har rapporterats när statiner har kombinerats med en fibrat eller nikotinsyra. Kombinationen föranleder därför ökad uppmärksamhet avseende biverkningar. Vid dosberoende muskelbiverkningar av statin kan dosen drastiskt sänkas vid samtidig kombination med ezetimib.

På grund av risken för muskelbiverkningar skall minsta effektiva dos av statin ges. Kolesterol skall mätas och dosen justeras för att nå målvärdet för LDL-kolesterol (se Målvärden, s 295). Måldos skall inte användas pga risken för framför allt lever- och muskelbiverkningar. Samtidig behandling med ciklosporin, erytromycin, cimetidin och svampmedel som innehåller azolderivat kan leda till höga statinkoncentrationer, som ökar risken för muskelbiverkningar. Pravastatin och fluvastatin förefaller ha mindre interaktioner än övriga.

Allvarlig leverpåverkan anses vara extremt sällsynt vid statinbehandling. I de stora läkemedelsprövningarna ses någon form av leverpåverkan hos ca 2% av de behandlade patienterna. Hos vissa patienter med fettlever och lätt förhöjda aminotransferaser ses ibland minskning av aminotransferaserna. Statinbehandling ska inte ges till patienter med bestående aminotransferasstegegring större än 3 gånger övre referensvärdet. Eftersom leverpåverkan är dosberoende kan dosreduktion övervägas före utsättning av statinen. Statiner ska inte ges till patienter med aktiv leversjukdom utan sanktion från hepatolog eller internist.

Leveraminotransferaser bör därför analyseras före insättning av behandling, vid dosändring samt vid lipidkontrollerna. Hos patienter som får muskelsymtom ska CK alltid mätas.

Resiner

Gallsyrabindande resiner (kolestyramin, kolestipol) kan användas i kombination med statiner när man inte når behandlingsmålen med statiner i monoterapi.

Resinerna bryter det enterohepatiska kretsloppet och åstadkommer en 5–10 gångers ökning av gallsyrasyntesen samt ökade förluster via feces. Gallsyror bildas från kolesterol och sekundärt uppreglas LDL-receptorerna varvid plasmakolesterol sjunker.

Vid normal dosering sänker resinerna totalkolesterol med 20–40%. Som tillägg till statiner kan resiner åstadkomma en ytterligare sänkning av totalkolesterol. HDL-kolesterol stiger något. Ofta stiger triglyceridnivån i plasma framför allt initialt under behandlingen.

Kolestyramin har i en stor primärpreventiv studie på män i åldern 35–69 år visats reducera morbiditeten i ischemisk hjärtsjukdom (LRC-studien) (4). I studier med koronarangiografi har resiner, ensamma men framför allt i kombination med andra lipidsänkande läkemedel, visats kunna minska aterosklerosprogressen.

Följsamheten till behandlingen är mindre god genom resinernas ofta obehagliga smak och konsistens. Förstopning, illamående och diffusa magbesvär är också vanliga. Be-

svären kan ofta undvikas genom en långsam dosökning och noggranna instruktioner om beredning och dosering samt genom tillägg av bulklaxativ vid behov.

Resiner interagerar framför allt genom att minska absorptionen av ett flertal läkemedel, bl a perorala antikoagulantia, vissa statiner, nikotinsyra, fibrater, digoxin och tyreoidhormoner.

Nikotinsyrapreparat

Nikotinsyra verkar genom att hämma frisättningen av fettsyror från fettväv och därmed triglyceridsyntesen i levern.

Nikotinsyra ger dosberoende sänkning av TG med 20–80%, framför allt beroende på reducerade VLDL. Vid förhöjt LDL reduceras detta med 20–30% och totalkolesterol med 10–20%. HDL kan stiga med 10–20% eller mer.

Vid kranskärlssjukdom med hyperlipidemi ger nikotinsyra minskad morbiditet och mortalitet i kranskärlssjukdom. Nikotinsyra har även i flera studier visats bromsa aterosklerosprogressen.

Problemet med nikotinsyra är att nästan alla patienter initialt upplever en intensiv flush. Denna kan minskas genom långsam dosökning och behandling med acetylsalicylsyra (250 mg 1 gång/dag). Dyspeptiska besvär är också vanliga. Hudsymtom förekommer, bl a i form av klåda och hyperkeratos. Andra biverkningar är nedsatt glukostolerans, förhöjda värden för urinsyra samt leverpåverkan och i sällsynta fall retinalödem. Kontroller krävs i form av regelbunden mätning av blodsocker, urinsyra och leveraminotransferaser. Tillgänglig dokumentation talar för att långtidsbehandling med nikotinsyrapreparat är säker. En ny beredningsform av nikotinsyra (depåtabletter) med fördelaktigare biverkningsprofil finns numera i Sverige.

Fibrater

Aktuella läkemedel i Sverige är gemfibrozil, bezafibrat och fenofibrat. Fibrater har påvisad gynnsam effekt på kranskärlsinsjuknanden samt på progressen av koronarskleros hos patienter med diabetes. I den publicerade "Field-studien" av diabetiker sågs emellertid ingen positiv effekt av fenofibratbehandling på den primära effektvariabeln

”uppkomst av hjärtkärlhändelser + icke-fatal hjärtinfarkt” (5). Den totala mortaliteten har inte minskat i någon studie med fibrater.

Bäst dokumentation har fibrater sekundärpreventivt hos kranskärlspatienter med HDL < 1 mmol/L och S-kolesterol < 5 mmol/L.

Fibraternas verkningsmekanism är ofullständigt kartlagd. Lipidmetabolismen tycks påverkas på flera sätt, bl a genom ökad katabolism av triglycerider (VLDL) genom en stimulering av lipoproteinlipas samt en ökning av LDL-partiklarnas storlek via stimulering av PPAR-alfa (peroxisome proliferator activated receptor alpha). Totalkolesteroler reduceras med 5–10% och TG med 20–50%, medan HDL ökar med 10–20%.

Fibrater kan ge gastrointestinala biverkningar såsom buksmärtor, illamående och diarré. Ökad risk för gallstenssjukdom föreligger.

Fibrater interagerar med warfarin och förstärker dess effekt på koagulationen. Angående interaktioner med statiner, se s 292. Mätning av leveraminotransferaser rekommenderas före insättning av behandling och därefter i samband med lipidkontroller.

Ezetimib

Ezetimib blockerar upptaget av kolesterol i tarmen via interaktion med ett nyligen funnet transportprotein. I monoterapi ger behandling med standarddosen 10 mg ezetimib/dag ca 15% kolesterolsänkning. Vid kombination med statin i låg dos och ezetimib ses en kraftfull plasmakolesterolsänkning. Uppstår dosberoende muskelbiverkningar vid statinbehandling kan dosen sänkas vid samtidig kombination med ezetimib.

Gynnsam effekt på kliniskt viktiga händelser är inte visad. Större studier pågår avseende incidens av kardiovaskulära insjuknanden och användningen bör vara begränsad tills resultat från dessa föreligger. Biverkningarna av ezetimib är hittills få, enstaka fall av allergiska reaktioner har rapporterats liksom muskelbiverkningar.

Behandlingsrekommendationer

Sekundärprevention

Flertalet patienter med känd kranskärlsjukdom eller stroke/TIA bör erbjudas sta-

tinbehandling. Patientens absoluta risk för kranskärlssjukdom har i allmänhet större betydelse än lipidnivåerna för ställningstagande till behandling av hyperlipidemi. Simvastatin, atorvastatin eller pravastatin bör ges till män och kvinnor med manifest eller tidigare känd ischemisk hjärtsjukdom (sekundärprevention) i de fall S-kolesterol, trots livsstilsförändringar, överstiger 5 mmol/L vid minst 2 tillfällen eller om HDL understiger 1 mmol/L hos män, respektive 1,2 mmol/L hos kvinnor. Stora prisskillnader föreligger och i första hand rekommenderas simvastatin.

Patienter som bedöms löpa lika stor risk för kranskärlsinsjuknanden som de med känd ischemisk hjärtsjukdom bör handläggas på samma sätt. Hit hör flertalet patienter med typ 2-diabetes eller claudicatio intermittens samt vissa högriskpatienter med ansamling av andra kardiovaskulära riskfaktorer. Hur länge de icke-farmakologiska åtgärderna ska pågå innan den farmakologiska behandlingen påbörjas får avgöras från fall till fall (vanligen 3–6 månader).

Gemfibrozil kan rekommenderas som sekundärprevention till män med ischemisk hjärtsjukdom vid kombinationen lågt totalkolesterol (< 5,0 mmol/L) och HDL < 1,0 mmol/L.

Flera studier har visat på minskat strokeinsjuknande hos patienter som fått statinbehandling (6). Det är dock framför allt kranskärlsinsjuknanden som förebyggs med statinbehandling efter stroke/TIA. För statinbehandling efter stroke/TIA, se även kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, s 317.

Primärprevention

Primärpreventiv läkemedelsbehandling av vederligen friska individer är än så länge sällan indicerad vid S-kolesterol < 7 mmol/L, men oftast vid upprepade S-kolesterol > 8 mmol/L. Patienter med familjär hyperkolesterolemi behöver alltid behandlas, ofta med höga doser av statin eller med kombinationer av lipidsänkande läkemedel. Det är rimligt att anta att män och kvinnor, med ärftlig belastning av hjärtkärlsjukdom och en eller flera etablerade riskfaktorer samt S-kolesterol > 6,5 mmol/L bör erbjudas behandling, i första hand med statiner. Primärpreventiv effekt finns doku-

menterad hos män vid behandling med pravastatin och för män och kvinnor behandlade med lovastatin (inte godkänd i Sverige) samt i mindre grad vid behandling med kolestyramin.

I en färsk primärpreventiv studie (JUPI-TER) gavs rosuvastatin 20 mg/dag eller placebo till 17 802 män och kvinnor med en medianålder på 66 år (75% var äldre än 60 år) som alla hade LDL under 3,4 mmol/L och hsCRP 2,0 mg/L eller högre (7). Tre av fyra var överviktiga eller feta och mer än en tredjedel hade metabolt syndrom men ingen hade känd hjärt-kärlsjukdom eller diabetes. Studien fick avbrytas i förtid efter 1,9 år då den oberoende säkerhetskommittén inte ansåg det etiskt försvarbart att fullfölja studien. Av 100 personer i kontrollgruppen drabbades 1,36 per år av någon kardiovaskulär händelse jämfört med 0,77 i interventionsgruppen ($p < 0,00001$). Majoriteten av de drabbade tycks ha varit högriskindivider såsom hypertoniker eller äldre men detta är bristfälligt presenterat. Totala mortaliteten var lägre i rosuvastatingruppen, främst beroende på färre antal cancerfall. Biverkningsfrekvensen var låg i behandlingsgruppen. Resultaten motsäger inte att statin främst bör ges till högriskindivider, se tidigare diskussion under rubriken Statiner, s 291.

Patienter med familjär hyperkolesterolemi samt vissa fall av familjär kombinerad hyperlipidemi kräver primärpreventiv behandling med läkemedel.

Ett hjälpmedel vid bedömning av risken hos asymtomatiska patienter och behovet av läkemedelsbehandling är användning av s k ”score”-tabeller, se Score-Sverige i kapitlet Cerebrovaskulära sjukdomar, s 317.

Patienter med hög risk definieras som de som har > 5% risk att under en 10-årsperiod avlida i en fatal hjärtkärlhändelse. Dessa högriskindivider kan primärpreventivt bli föremål för lipidsänkande behandling.

Målvärden för lipidbehandling

Tillgängliga studier talar för att ”ju lägre LDL-kolesterol desto bättre” avseende hjärtkärlsjuknanden och på senare tid har studierna PROVE-IT (8), TNT (9) samt IDEAL (10) stärkt denna uppfattning. Ännu råder dock viss osäkerhet avseende

total mortalitet. I en färsk meta-analys (februari 2008) av randomiserade kontrollerade studier med högdos atorvastatin jämfört med lågdos statin var totala dödligheten efter intensiv behandling inte signifikant reducerad (11).

Sänkta målvärden för LDL-kolesterol innebär behandling med högre dos av statin och ofta måste flera läkemedel kombineras. Risken för biverkningar ökar och dessutom vet vi inte idag hur hälsosamt det är att under lång tid ligga väldigt lågt i kolesterol. Lägsta effektiva dos av läkemedel ska därför användas för att nå uppsatta mål.

I rekommendationer om primär prevention från Läkemedelsverket (3:2006) (12) poängteras vikten av att behandla patienternas totala kardiovaskulära risk. Livsstilsförändrande åtgärder har hög prioritet. Målnivåerna för lipiderna är desamma som tidigare, dvs kolesterol < 5,0 mmol/L och LDL-kolesterol < 3,0 mmol/L. För högriskindivider är målen satta till kolesterol < 4,5 mmol/L samt LDL-kolesterol < 2,5 mmol/L. I de nya europeiska riktlinjerna anges motsvarande mål för kolesterol till 4,0 mmol/L och för LDL-kolesterol till 2,0 mmol/L. LDL-kolesterolmålet hos diabetiker med hjärtkärlsjukdom anges till 1,8 mmol/L (13).

Familjär hyperkolesterolemi

Personer med familjär hyperkolesterolemi ska behandlas intensivt med läkemedel. Målvärden kan vara svåra att uppnå, varför maximala doser av statiner och/eller resiner brukar bli aktuella liksom kombinationsbehandling med ezetimib eller nikotinsyra. I fall där patienten inte tål läkemedel kan plasmaferesbehandling bli aktuell. Hos barn bör behandling insättas av, eller i samråd med, pediatriker. Behandling är troligen sällan indicerad före puberteten. Dokumentation avseende statinbehandling före 18 års ålder finns från någon enstaka studie och flera studier pågår.

Kombinerad hyperlipidemi

Patienter med kombinerad hyperlipidemi (totalt kolesterol > 5 mmol/L och TG > 2 mmol/L) handläggs enligt ovan beskrivna principer. Viktnedgång och kostbehandling är särskilt viktigt hos dessa patienter.

Terapirekommendationer – Behandling av hyperlipidemi/dyslipidemi

Basen för terapin utgörs av icke-farmakologisk behandling

Ischemisk hjärtsjukdom	I första hand simvastatin, pravastatin eller atorvastatin vid S-kolesterol > 5 mmol/L eller HDL < 1 mmol/L, i andra hand resin eller nikotinsyra
Stroke/TIA	I första hand simvastatin eller atorvastatin, i andra hand annan statinbehandling
Högriskpatienter utan känd kranskärlssjukdom	I första hand simvastatin, pravastatin eller atorvastatin vid hyperlipidemi, i andra hand resin eller nikotinsyra
Familjär hyperkolesterolemi	I första hand simvastatin, atorvastatin eller rosuvastatin hos vuxna eller kombination med resin eller ezetimib. Hos barn bör behandling insättas av eller i samråd med pediatriker.
Kombinerad hyperlipidemi	Statin eller fibrat. För att påverka triglyceriderna krävs högre dos av statin under noggrann uppföljning.
Hypertriglyceridemi	Normalisering av vikt, eventuell alkoholrestriktion. I första hand fibrat eller nikotinsyrapreparat vid TG > 10 mmol/L.

Många patienter med metabolt syndrom (bukfetma, dyslipidemi, hypertoni, hyperglykemi) uppvisar kombinerad hyperlipidemi. Dessa kräver omfattande omhändertagande och behandling eftersom risken för tidiga ateroskleroskomplikationer är kraftigt stegrad.

Isolerad hypertriglyceridemi

Sekundär hypertriglyceridemi ska, som vid alla former av hyperlipidemi, uteslutas. Alkoholrestriktion rekommenderas och, vid övervikt, viktreduktion. Inga studier har genomförts avseende preventiv effekt på hjärtkärlsjukdom vid behandling av isolerad hypertriglyceridemi.

Vid kraftigt förhöjda triglyceridnivåer (> 20 mmol/L) är fett- och kolhydratinskränkning i kosten samt farmakologisk behandling med fibrater indicerad för att minska risken att insjukna i pankreatit pga hypertriglyceridemin.

Kvinnor

Principerna för sekundärprevention hos kvinnor bör inte skilja sig från dem hos män. Behandlingseffekten på kranskärlsjuknanden tycks vara lika stor hos kvinnor som hos män. Eftersom de flesta kvinnor har lägre risk än män för kranskärlssjukdom bör primärpreventiv läkemedelsbehandling ske något mer återhållsamt än hos män.

Äldre

I sekundärprevention finns stöd för att påbörja statinbehandling hos personer som är

80 år eller yngre. I en meta-analys av placebo-kontrollerade sekundärpreventiva statinstudier i åldersgruppen 65–82 år noterades 22% reducerad total mortalitet efter 5 års behandling (relativ risk 0,78; 95% konfidensintervall 0,65–0,89) (14). Initiering av lipidsänkande behandling hos personer > 80 år är däremot sällan aktuell, då dokumentation av nyttan med behandlingen saknas. Behandling som insatts före 80-årsåldern kan dock fortsätta även efter 80 år om patienten så önskar.

Patienter med diabetes

Ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt och stroke är de viktigaste orsakerna till morbiditet och mortalitet vid typ 2-diabetes. Enligt tillgänglig dokumentation ger blodsockerreglerande medicinering obetydlig eller ingen reduktion av dessa sjukdomar. Diabetes bör hos båda könen likställas med manifest kranskärlssjukdom vad gäller indikationerna för lipidreglering, eftersom risken för framtida kardiovaskulära insjuknanden är hög.

Patienter med njursjukdom

Patienter med njursvikt, nefrotiskt syndrom och njurtransplanterade bör, liksom andra högriskgrupper, behandlas aktivt. Ovanstående riktlinjer för behandling av hyperlipidemi hos njurfriska kan tillämpas även hos njursjuka. Risken för interaktioner med andra läkemedel, särskilt ciklosporin, måste dock beaktas. Lipidbehandling blir oftast en angelägenhet för behandlande nefrolog. Se även kapitlet Njursjukdomar, s 405.

Hälsoekonomiska överväganden

Som sekundärprevention efter hjärtinfarkt, koronarkärlsinslag och angina pectoris tycks behandling med simvastatin eller pravastatin hos män och kvinnor vara kostnadseffektiv, baserat på beräkningen av kostnad/vunnet levnadsår. Vid primärprevention kan en acceptabel kostnadseffektivitet sannolikt erhållas med statinbehandling av personer med lika hög risk för hjärt-kärlsjukdom som ovanstående grupp, men kunskapsunderlaget är ännu inte tillräckligt för att ge generella rekommendationer. Lågprisgenerika av simvastatin är förstahandsmedel och kostnadseffektivt. Även pravastatin finns som generika.

Referenser

- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343:1454–9.
- Gould AL, Davies GM, Alemao E, Yin DD, Cook JR. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther*. 2007;29:778–94.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.
- Rifkind BM. Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial: results and implications. *Am J Cardiol*. 1984;54:30C–34C.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, 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.
- Paciaroni M, Hennerici M, Agnelli G, Bogousslavsky J. Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24:170–82.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195–207.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–35.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437–45.
- Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2008;178:576–84.
- Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Läkemedelsverket. 2006;3(17). www.lakemedelsverket.se.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth 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). *Eur Heart J*. 2007;28:2375–414.
- Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:37–45.

Preparat¹**Kolesterol- och triglyceridsänkande medel****HMG-CoA reduktashämmare***Atorvastatin***Atorvastatin** Paranova Paranova, tabletter

40 mg

Lipitor Pfizer, tabletter 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg**Sortis** Orifarm, tabletter 20 mg, 40 mg*Fluvastatin***Lescol** Novartis, kapslar 20 mg, 40 mg**Lescol Depot** Novartis, depottabletter 80 mg

1. Aktuell information om parallellimporterade förpackningar och generika kan fås via apotek.

Lovastatin

Mevacor MSD tabletter 20 mg, licensvara

Pravastatin

Pravachol Bristol-Myers Squibb, tabletter 20 mg,
40 mg

Pravastatin Flera fabrikat, tabletter 20 mg,
40 mg

Simvastatin

Simvastatin Flera fabrikat, tabletter 10 mg,
20 mg, 40 mg, 80 mg

Zocor Omnia Läkemedel, tabletter 10 mg,
20 mg, 40 mg

Zocord MSD, tabletter 10 mg, 20 mg, 40 mg,
80 mg

Rosuvastatin

Crestor AstraZeneca, tabletter 5 mg, 10 mg,
20 mg, 40 mg

Fibrater

Bezafibrat

Bezalip Roche, tabletter 200 mg

Bezalip Retard Roche, depottabletter 400 mg

Fenofibrat

Lipanthyl Selena Fournier, kapslar 200 mg,

Gemfibrozil

Gemfibrozil Sandoz Sandoz, tabletter 450 mg,
600 mg

Lopid Pfizer, kapslar 300 mg, tabletter 450 mg,
600 mg

Nikotinsyra och nikotinsyrederivat

Nikotinsyra

Niaspan Abbott Scandinavia, depottablett
375 mg, 500 mg, 750 mg, 1 000 mg

Resiner

Kolesevelam

Cholestagel Genzyme, tabletter 625 mg

Kolestipol

Lestid Pfizer, oralt pulver 5 g, tabletter 1 g

Kolestyramin

Questran Bristol-Myers Squibb, pulver till oral
suspension dospåse 4 g

Questran Loc Bristol-Myers Squibb, pulver till
oral suspension dospåse 4 g

Övriga blodfettsänkande medel

Ezetimib

Ezetrol MSD, tabletter 10 mg
