

Lipidsänkande behandling vid kardiovaskulär prevention

Fastställd januari 2024 av Läke-medelskommittén i Västra Götalandsregionen. Giltig t.o.m. januari 2026.

Huvudbudskap

- Det finns ett direkt orsakssamband mellan höga LDL-nivåer i blodet och aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Statiner är de bäst dokumenterade lipidsänkande läkemedlen för prevention av hjärt-kärlsjukdomar. Rosuvastatin rekommenderas som förstahandsval.
- Sträva mot att nå målvärden. Idag är det framför allt LDL-nivån som styr behandlingen: <1,4 mmol/L vid mycket hög risk och <1,8 mmol/L vid hög risk.

Riskgrupper

Mycket hög risk – målvärde LDL <1,4 mmol/L

- Sekundärprevention vid aterosklerotisk sjukdom såsom ischemisk hjärtsjukdom, t.ex. efter hjärtinfarkt, PCI, CABG. Även efter ischemisk stroke, uttalad ateroskleros eller perifer arteriell insufficiens
- Svår kronisk njursjukdom (eGFR <30 mL/min)
- Familjär hyperkolesterolemi med ytterligare minst en riskfaktor
- SCORE2 – mycket hög risk

Hög risk – målvärde LDL <1,8 mmol/L

- Diabetes (typ 1 och 2) duration >10 år eller med kardiovaskulär riskfaktor som t.ex. rökning, hypertoni, hypertriglyceridemi, lågt HDL eller organskada som proteinuri
- Uttalad stegring av enskild riskfaktor, exempelvis LDL >4,9 mmol/L eller kraftigt förhöjt blodtryck (>180/110 mmHg)
- Moderat kronisk njursjukdom (eGFR 30–44 mL/min, 45–59 mL/min om U-Alb/krea >3 g/mol)
- Familjär hyperkolesterolemi
- SCORE2 – hög risk

Måttlig risk – målvärde LDL <2,6 mmol/L

- Diabetes (typ 1 och 2) utan riskfaktor
- Unga patienter (<40 år) med hög livstidsrisk, individuell bedömning

Målvärden enligt ovan ska ses som värden att sträva efter, men i beaktande av att LDL är en kontinuerlig riskfaktor där exakta tröskelvärden saknas. Riskvärderingen ska även ta hänsyn till exempelvis livsstil, herediter för hjärtkärlsjukdom, förekomst av obesitas, prediabetes och inflammatorisk systemsjukdom.

Höga triglycerider: >1,7 mmol/L, lågt HDL, <1,0 mmol/L för män samt <1,2 mmol/L för kvinnor, samt högt Lp(a): >0,5 g/L, är också indikatorer för ökad risk och kan stärka indikationen för behandling.

Provtagning

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

non HDL-kolesterol = totalkolesterol minus HDL-kolesterol

Fasteprover är inte nödvändigt vid provtagning för riskbedömning, däremot önskvärt för uppföljning och värdering av mer uttalade hyperlipidemier, särskilt vid höga triglycerider.

Utredning/tolkning

Lipidstatus tas vid kardiovaskulär händelse eller som del i riskbedömning. Vid dyslipidemi ska annan sjukdom som orsak övervägas, t.ex. diabetes, hypothyreos, leversjukdom, njursjukdom och vissa läkemedel (t.ex. anabola steroider, kortikosteroider, vissa immunsupprimerande läkemedel och andra specialistpreparat). Även alkoholöverkonsumtion och vissa extrema dieter (t.ex. uttalad LCHF-kost) kan ge upphov till lipidrubbingar. Patienter med uttalad hypertriglyceridemi, S-TG >10 mmol/L, löper risk att utveckla akut pankreatit. Ofta finns en bakomliggande metabol rubbning. Dessa patienter bör remitteras till läkare med speciellt intresse för lipidrubbingar.

Behandling

Behandling syftar till att minska risken för komplikationer av aterosklerotisk sjukdom. Lipidsänkande behandling utgör där en hörnsten, men ska ses som en del i en multifaktoriell riskfaktorhantering med livstilsmodifierande åtgärder inklusive rökstopp. Dessa åtgärder har oftast måttlig effekt på LDL-nivåer, men desto större påverkan på triglycerider.

Läkemedelsbehandling är oftast indicerad för patienter med hög eller mycket hög risk. Målsättningen med intervention är att i första hand nå önskvärda nivåer av LDL. Vid förhöjda triglyceridvärden (>2,3 mmol/L) ska i första hand insättning av statin övervägas. Vid uttalad hypertriglyceridemi (>10 mmol/L) bör även behandling med fibrat sättas in.

Hos äldre är behovet av individualiserad behandling större, ofta med lägre doser och med med hänsyn till samsjuklighet, polyfarmaci och livskvalitet.

Efter akut koronart syndrom är det viktigt att snabbt nå LDL-målvärden.

Statiner

Statiner är förstahandsmedel vid hyperlipidemi. De sänker effektivt LDL och har även en måttlig effekt på triglycerider.

Rosuvastatin är förstahandsval pga. generellt

något större LDL-sänkande effekt än atorvastatin. Atorvastatin å andra sidan är något mer välstuderat, framför allt vad gäller sekundärprevention och behöver inte dosreduceras vid sänkt njurfunktion. Vid måttlig njursvikt (GFR <60 mL/min) är maxdosen rosuvastatin 20 mg och vid grav njursvikt (<30 mL/min) är rosuvastatin kontraindicerat. Måldos relateras till lipidnivå, se tabell nedan. Full effekt av statinbehandling nås inom 3 veckor.

Förväntad LDL-sänkning

Medelintensiv statinbehandling	≈ 30%
Högintensiv statinbehandling	≈ 50%
Högintensiv statinbehandling + ezetimib	≈ 65%
PCSK9-hämmare	≈ 60%
PCSK9-hämmare + högintensiv statinbehandling	≈ 75%
PCSK9-hämmare + högintensiv statinbehandling + ezetimib	≈ 85%

Medelintensiv statinbehandling innebär atorvastatin 10–20 mg eller rosuvastatin 5–10 mg. Högintensiv statinbehandling innebär atorvastatin 40–80 mg eller rosuvastatin 20–40 mg. Tänk på att även en låg dos statin kan ge LDL-sänkning. Ofta behöver en statin kompletteras med ezetimib och ibland även med PCSK9-hämmare för att nå målvärden. Sänkningen är individuell och därför är uppföljande kontroll av lipidstatus viktig.

Biverkningar

Muskelsmärta förekommer i samband med statinbehandling men frekvensen är osäker. Besvären är ofta ospecifika och sambandet med statin kan vara svårt att fastställa. Vid uttalade besvär kan man reducera eller sätta ut statinet samt kontrollera CK. Man kan få meningsfull effekt även av låg dos statin med gles dosering, exempelvis rosuvastatin 5 mg 2 gånger per vecka. Om det fungerar kan långsam upptitrering prövas, liksom tillägg av ezetimib. Byte av statin kan också prövas.

CK-stegring pga. statin är sällsynt och den beror ofta på annat som t.ex. muskelansträngning.

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

Mycket ovanliga men allvarliga biverkningar är myosit och rhabdomyolys. Båda dessa tillstånd är där förenade med kraftigt CK / myoglobin-stegring, eventuellt myoglobinuri och njurskada.

Myosit kan uppträda efter flera års behandling och det dominerande symtomet är muskelsvaghet medan värk inte behöver föreligga. En känd riskfaktor för rhabdomyolys är vissa läkemedels-

interaktioner, t.ex. med ciklosporin och proteas-hämmare (antivirala läkemedel). Kombination med fibratet gemfibrozil rekommenderas ej.

Behandling med statiner har associerats med liten riskökning för att utveckla diabetes typ 2. Riskökningen är störst hos patienter med ytterligare riskfaktorer såsom övervikt, insulinresistens och hög ålder. Behandling med statiner har även associerats med försämrade glykemisk kontroll hos patienter med redan existerande diabetes. Nyttan av att ge behandling med statiner till högriskpatienter för att minska risk för hjärt-kärlhändelser överväger tydligt risk för utveckling av diabetes.

En lätt transaminasstegring är vanligt. Denna är ej associerad med nedsatt leverfunktion eller progredierande leverskada. S-ALAT behöver ej kontrolleras rutinmässigt. En lätt ALAT-stegring utgör inget hinder för statinbehandling, men överstiger den 3 x övre normalvärdet sätt ut eller reducera dosen och fortsätt kontrollerna.

Kolesterolabsorptionshämmare

Hos patienter som inte når målvärden med hög dos statin bör ezetimib läggas till. Högdos statin + ezetimib ger i genomsnitt 65% reduktion av LDL. Ezetimib kan även användas i monoterapi, och sänker då LDL med ca 20%. Ezetimib är vältolererat.

PCSK9-hämmare

Läkemedlen är monoklonala antikroppar mot proteinet PCSK9 och ges som subkutan

injektion. Både alirokumab (Praluent) och evolocumab (Repatha) har i studier visat sänkt risk för hjärt-kärlhändelser vid sekundärprevention. Standarddos är en injektion varannan vecka; 150 mg respektive 140 mg. PCSK9 kan även hämmas av inkilisiran (Leqvio), ett s.k. siRNA preparat. Ännu finns inga studieresultat som visar på minskade hjärt-kärlhändelser.

Läkemedlen är i dagsläget förbehållna vissa patienter med sekundärpreventiv indikation (förmånsbegränsning till LDL-nivå) eller heterozygot familjär hyperkolesterolemi, även här med förmånsbegränsning till LDL-nivå. För aktuella subventionsvillkor, se information i FASS eller TLVs hemsida.

Fibrater

Fibrater sänker framför allt triglycerider. Fenofibrat är förstahandsmedel vid uttalad hypertriglyceridemi TG >10 mmol/L. Den kan orsaka en kreatinin-stegring som inte är uttryck för njurskada.

Övriga läkemedel

Omega-3-fettsyra preparatet ikosapentetylster (Vazkepa) har till skillnad från andra omega-3-fettsyra preparat visat på minskade hjärt-kärlhändelser i en placebo kontrollerad studie. Preparatet bör i dagsläget främst övervägas till patienter med stegrade triglycerider och hög kvarstående kardiovaskulär risk, t.ex. upprepade kardiovaskulära händelser, trots optimering av övriga riskfaktorer.

Biverkningar är främst liten ökning av förmaksflimmer och blodningar. Ingår i förmånen med begränsning, se information i FASS eller TLVs hemsida.

Familjär hyperkolesterolemi (FH)

Familjär hyperkolesterolemi orsakas oftast av mutation i gen kodande för LDL-receptorn, ApoB eller PCSK9. Arvsgång är vanligen autosomalt dominant. Patienter med familjär hyperkolesterolemi har kraftigt ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom, särskilt i unga år. Tidig behandling reducerar kraftigt den ökade risken. Frekvensen i befolkningen av FH är ca 0,5%. FH ska misstänkas vid koronarsjukdom hos män <55 år och kvinnor <60 år, eller vid förekomst av prematur kardiovaskulär sjukdom i släkten. Dessutom bör man misstänka FH när total kolesterol är >8 mmol/L eller LDL >6 mmol/L hos vuxna eller LDL >4 mmol/L hos barn. Patienter med FH kan dock ha betydligt lägre LDL-nivåer. Tydliga tecken på metabolt syndrom (exempelvis TG >2,0) minskar sannolikheten för familjär hyperkolesterolemi.

Individualiserad behandling bör eftersträvas, t.ex. utifrån ålder. Diagnosen baseras på klinisk bild eller på genetisk diagnostik. Patienter där det finns misstanke om FH bör remitteras till lipidmottagningen, hjärtmottagningen, SU/Sahlgrenska för ställningstagande till genetisk utredning. I de fall genetisk orsak påvisas görs också vidare släktutredning via lipidmottagningen. Patienter med FH bör behandlas så tidigt som möjligt, med högdos statin ofta i kombination med ezetimib. I genomsnitt 50% av förstagrads släktingarna har FH.

Övriga lipidanalyser

ApoB, ApoA1, ApoB/ApoA1 kvot, Lp(a).

ApoB koncentrationen motsvarar i princip antalet lipoproteiner kopplade till aterosklerosutveckling, framförallt LDL. Korrelerar i hög grad med non-HDL kolesterol. Båda dessa kan användas som sekundärt behandlingsmål, framförallt hos patienter med metabolt syndrom/diabetes. ApoB beställs oftast tillsammans med ApoA1, som reflekterar antalet HDL partiklar.

Lp(a) är en oberoende, sannolikt kausal, riskfaktor för aterosklerotisk hjärt-kärl sjukdom. Kan exempelvis övervägas hos patienter med hjärt-kärlhändelse utan andra tydliga riskfaktorer samt hos patienter med övrigt lågt LDL-sänkning på statinbehandling.

	LDL (mmol/L)	Non HDL (mmol/L)	ApoB (g/L)
Mycket hög risk	<1,4	<2,2	<0,65
Hög risk	<1,8	<2,6	<0,80
Måttlig risk	<2,6	<3,4	<1,0

FÖR TERAPIGRUPP HJÄRTA-KÄRL

Per Ola Enander – ordförande, överläkare, NU
Joakim Sandstedt – huvudansvarig, specialistläkare, docent, Lipidmottagningen SU
Jan Alvång – specialistläkare, Närhälsan

Riskstratifiering vid primärprevention (SCORE2)

Ställningstagande till lipidsänkande behandling hos patienter som inte tillhör någon särskild riskgrupp, dvs primärprevention, bör ske genom en individuell riskbedömning. Till hjälp finns flera verktyg att skatta risk för hjärt-kärlsjukdom. I tillägg till dessa verktyg bör också övriga riskfaktorer samt patientens värderingar vägas in. I första hand rekommenderas SCORE2, som skiljer sig från gamla SCORE på flera sätt:

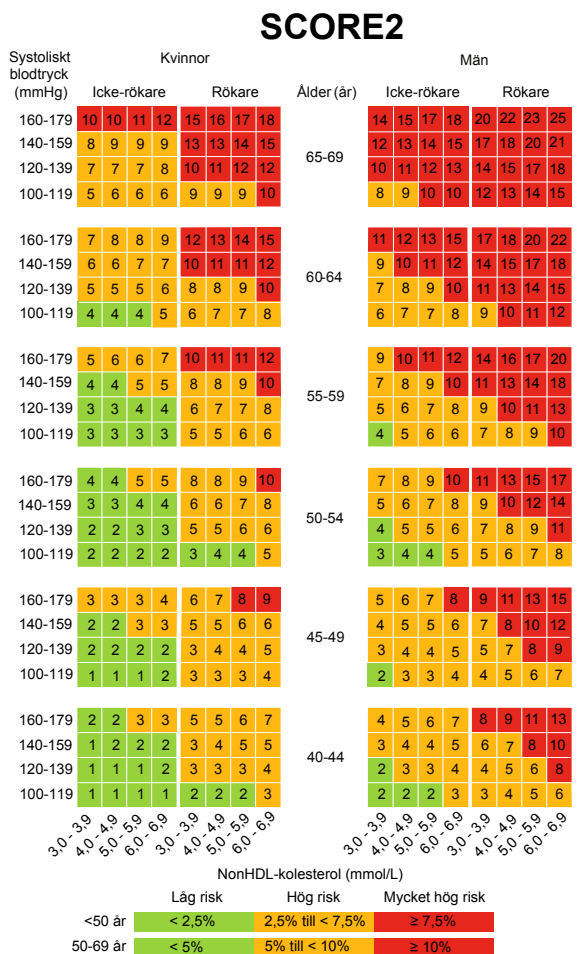
- SCORE2 anger risken att drabbas av en kardiovaskulär händelse inom en 10 års period, jämfört SCORE som angav risken att dö i en kardiovaskulär händelse.
- SCORE2 är baserad på mer sentida kohortstudier och har re-kalibrerats efter aktuell statistik på sjukdomsincidens och riskfaktordistribution.
- SCORE2 utgår från non HDL-kolesterol istället för total kolesterol, vilket ger en bättre riskprediktion.

SCORE2 lämpar sig främst för patienter i åldersspannet 40–69 år.

För unga patienter (<40 år) rekommenderas i första hand risk-kalkylatorn LIFE-CVD, som anger livstidsrisk att drabbas av hjärt-kärlhändelse. Fokus bör ligga på livsstilsförändringar, läkemedelsbehandling kan övervägas vid kvarstående hög livstidsrisk.

För äldre patienter (>70 år) föreslås en individualiserad bedömning i samråd med patienten. Som stöd till detta kan SCORE2 OP och LIFE-CVD användas. Evidensläget för LDL-sänkande mediciner i primärpreventivt syfte är svagare för äldre patienter (>70 år).

För patienter med diabetes finns numera också en riskkalkylator i SCORE2-serien, och den finns tillgänglig som app: "ESC CVD Risk Calculation"



REFERENS: European Heart Journal, 2021, Vol 42 s2439-2454

Kontakt:

Sekreterare i terapigrupp Hjärta-Kärl
lena.ma.gustafsson@vgregion.se

Regionala Medicinska Riktlinjer – Läkemedel finns på
www.vgregion.se/medicinskariktlinjer/lakemedel. Kan även beställas från
Adress & Distributionscentrum; adress.distributionscentrum@vgregion.se