IRF
INSTITUT FOR RATIONEL FARMAKOTERAPI

Rationel FARMAKOTERAPI 11

Lipidsænkende behandling

Aterotrombotisk kardiovaskulær sygdom udgør den hyppigste dødsårsag i Danmark med omkring 35% af samtlige dødsfald. Mange lever med følgerne efter iskæmisk hjertesygdom, cerebrovaskulær sygdom og perifer iskæmisk karsygdom og har en øget risiko for yderligere kardiovaskulær sygdom. En betydelig del af befolkningen, som på et givet tidspunkt er asymptomatiske, har også en øget risiko for udvikling af kardiovaskulære sygdomme som en følge af tilstedeværelsen af såkaldte risikofaktorer.

De vigtigste risikofaktorer er: mandligt køn, alder, arvelig disposition, rygning, hypertension, hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, lavt HDL, diabetes mellitus, adipositas og nedsat fysisk akitivitet.

Risikovurdering

Risikomodificerende multifaktoriel intervention kan nedsætte den kardiovaskulære sygelighed og dødelighed.

De første fælles »Kliniske retningslinjer for forebyggelse af kardiovaskulær sygdom i Danmark« fra 2004 er baseret på de europæiske retningslinjer for forebyggelse af kardiovaskulær sygdom fra 2003. Retningslinjerne angiver en strategi for en multifaktoriel intervention over for patienter og personer med den højeste risiko for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (Tabel 1).

I efteråret 2006 udkommer en opdateret udgave af DSAM's »Klinisk vejledning om forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom« (www. DSAM.dk).

Patienter med kardiovaskulær sygdom og personer med familiær hyperkolesterolæmi og type 2-diabetes er højrisikopatienter, hvor umiddelbar nonfarmakologisk og i de fleste tilfælde også farmakologisk intervention bør tilbydes.

Sygdomsrisikoen hos personer uden erkendt kardiovaskulær sygdom beregnes ud fra SCORE-systemet. Ud fra relationerne mellem køn, alder, totalkolesterol, systolisk blodtryk og rygerstatus kan der beregnes en absolut individuel 10-års risiko for at dø af kardiovaskulær sygdom. Systemet gælder for mænd og kvinder mellem 40 og 65 år, men giver mulighed for en fremskrivning af risikoen for yngre personer (20-30-årige) ved 60-års-alderen.

SCORE-programmet findes som tabeller og på nettet (www.escardio.org/prevention). SCORE omfatter ikke risikobidraget fra diabetes. Til risikovurdering af patienter med diabetes anbefales programmet UKPDS-Risk engine (www.dtu.ox.ac.uk).

I en risikovurdering skal der desuden tages hensyn til familiær disposition, overvægt, fysisk aktivitet, HDL- og triglyceridniveauer, nedsat glukosetolerans, tegn på organpåvirkning som hypertrofi af venstre ventrikel, nyrefunktionsnedsættelse med albuminuri og andre tegn på udbredt aterosklerose.

I alle retningslinjer for forebyggelse af kardiovaskulær sygdom indgår dyslipidæmier som en væsentlig risikofaktor og som en vigtig del af den multifaktorielle interventionsstrategi.

Der er en direkte sammenhæng mellem indholdet af LDL-kolesterol og totalkolesterol og risikoen for aterotrombotisk kardiovaskulær sygdom. Relationen mellem forhøjet LDL- og totalkolesterol og risikoen for kardiovaskulær sygdom

November 2006

Lipidsænkende behandling side 1

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf.: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
http://www.irf.dk

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Preben Holme
Peter Magnussen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag, København

Tryk:
Scanprint, Viby J.

ISSN 1600-2555

Dine patienter kan læse om behandling af forhøjet kolesterol på **www.medicinmedfornuft.dk**

Tabel 1. *Retningslinjer for lipidsænkende behandling.*

Interventionsgrupper

Asymptomatiske personer (primær intervention)

- 10 års risiko for fatal kardiovaskulær hændelse ≥ 5 % iflg. SCORE-systemet
- Totalkolesterol ≥ 8 mmol/l, LDL-kolesterol ≥ 6 mmol/l
- Type 2-diabetes eller type 1-diabetes med mikroalbuminuri
- Personer med familiær dyslipidæmi
- Personer med disposition til tidlig familiær kardiovaskulær sygdom

Patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom (sekundær intervention)

Behandlingsmål for lipidreduktion

	Totalkolesterol	LDL-kolesterol
Primær intervention	< 5,0 mmol/l	< 3,0 mmol/l
Sekundær intervention	< 4,5 mmol/l	< 2,5 mmol/l
Diabetes mellitus	< 4,5 mmol/l	< 2,5 mmol/l

Tabellerne er udarbejdet på baggrund af de danske og europæiske retningslinjer 2003/2004, medicin.dk 2007 og Medicinsk Kompendium 16., udgave 2004.

er den samme for patienter med eller uden kardiovaskulær sygdom. Den kardiovaskulære risiko er desuden direkte relateret til indholdet af triglycerider og omvendt relateret til HDL-kolesterol.

Omkring 2,1 millioner danskere >35 år har et totalkolesterol ≥ 5 mmol/l.

Lipidsænkende behandling

Et betydeligt antal studier har vist, at lipidmodificerende intervention reducerer risikoen for kardiovaskulær sygdom. Lipidmodificerende behandling omfatter diæt og medikamentel behandling (Tabel 3). Der er en direkte relation mellem faldet i LDL og reduktionen i risikoen for kardiovaskulær sygdom uafhængigt af typen af intervention, og uanset om det drejer sig om primær eller sekundær intervention. Patienter med den største risiko har største absolutte behandlingseffekt, mens den relative risikoreduktion er uafhængig af den initiale risiko. Behandlingsgevinstens størrelse er desuden relateret til behandlingsvarigheden.

Tabel 2. *Undersøgelses- og behandlingsstrategier.*

Diagnose

Identifikation af personer og patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom.

Lipidprofil

Fasteblodprøver × 2 med 1-2 ugers interval til måling af plasmakoncentrationerne af totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider og HDL-kolesterol.

Andre prøver

Med henblik på sekundær hyperlipidæmi som følge af diabetes mellitus, hypotyreose, leversygdom (alkoholisme) eller nefrotisk syndrom.

Klassificering af hyperlipidæmi

- Sekundær dyslipidæmi
- Isoleret hyperkolesterolæmi
- Kombineret hyperlipidæmi
- Svær hypertriglyceridæmi
- Isoleret lavt HDL

Henvisning til specialist

- Børn
- Svær hyperkolesterolæmi ≥ 9 mmol/l
- Svær hypertriglyceridæmi ≥ 10 mmol/l
- HDL-kolesterol < 0,6 mmol/l og samtidig triglycerid < 2 mmol/l
- Mangelfuld behandlingseffekt
- Mistanke om monogen arvelig lipidforstyrrelse

Diæt

De vigtigste diætetiske determinanter for kolesterol i blodet er kostens indhold af umættet fedt og transfedtsyrer, mens kostens indhold af kolesterol bidrager i et mindre omfang.

I en lipidsænkende diæt erstattes mættet fedt med enkelt- og flerumættede fedtstoffer fra eksempelvis fede fisk eller planteolier og med komplekse kulhydrater.

Diætetiske interventionsstudier – med det formål at vurdere effekten på den kardiovaskulære risiko ved reduktion af kolesterolniveauerne – har ikke alle været entydige, og ikke så konsistente som de medikamentelle interventionsundersøgelser. Men samlet må det konkluderes, at en diæt, som fører til et fald i kolesterol, også indebærer en signifikant risikoreduktion. Den prognostiske effekt af diætetisk modifikation synes imidlertid ikke alene at være betinget af en kolesterolreduktion. Middelhavsdiæt og indisk diæt har vist op til 7 % reduktion i absolut forekomst af iskæmisk hjertesygdom uden samtidige eller med kun beskedne reduktioner i kolesterol-niveauerne.

Lipidsænkende farmaka

Disse farmaka påvirker de aterogene lipidfraktioner via forskellige omsætningsveje, hvilket giver mulighed for kombinationsbehandlinger, der medfører en forstærket effekt. Interventionsstudier med farmaka, især statiner, har generelt været bedre gennemførte og givet mere konsistent dokumentation for prognoseforbedring end studier med diætetisk behandling.

Alle kontrollerede medikamentelle studier er udført på baggrund af diætetisk intervention. Der foreligger endnu ingen større interventionsstudier, hvor medikamentel kombinationsbehandling er gennemført med henblik på deres effekt på den kardiovaskulære risiko.

Statiner

Alle statiner hæmmer leverens syntese af kolesterol, hvilket fører til en reduktion af koncentrationen

af LDL-kolesterol i plasma. Med statiner opnås reduktioner i LDL-kolesterol på omkring 25-55 %. Der ses også mindre stigninger i HDL på omkring 10 % med flere af statinerne, men samlet set er der ikke fundet nogen risikoreduktion af denne effekt.

Behandling med statiner nedsætter den kardiovaskulære risiko. En relativ reduktion på 21 % per mmol/l LDL-kolesterol svarer til, at 32 patienter (NNT) med tidligere kardiovaskulær sygdom skal behandles i 5 år for at undgå én ny hændelse. For at undgå ét dødsfald på grund af iskæmisk hjertesygdom skal omkring 200 patienter (NNT) uden tidligere sygdom (primær profylakse) behandles; mens omkring 70 patienter med tidligere iskæmisk hjertesygdom skal behandles for at undgå ét dødsfald på grund af iskæmisk hjertesygdom. Der er en direkte relation mellem risikoreduktion og LDL-reduktion. Den relative behandlingsgevinst er uafhængig af udgangsværdien for LDL-kolesterol. Den absolutte risikoreduktion er størst for patienter med den største risiko, og ca. dobbelt så stor for patienter med kardiovaskulær sygdom som for asymptomatiske personer. Behandlingsgevinsten øges med varigheden af behandlingen. Statinerne anvendes primært til behandling af isoleret hyperkolesterolæmi og kombineret hyperlipidæmi. Den mest omfattende dokumentation fra prognosestudier foreligger med simvastatin, pravastatin og atorvastatin, og i princippet er det kun disse 3, der bør vælges.

Behandlingsmål er totalkolesterol < 4,5 og LDL-kolesterol < 2,5. Det forsøges primært opnået med simvastatin 40 mg dgl. Hvis målet ikke nås, må overvejes øgning til simvastatin 80 mg dgl. eller skift til atorvastatin 40 til 80 mg.

Kolesterolsyntesen er størst under faste. Det anbefales, at give statiner med en kort halveringstid om aftenen, mens statiner med en lang halveringstid – atorvastatin og rosuvastatin – også kan indtages om morgenen.

Statiner er vidtgående uden bivirkninger. Risikoen er 2-3 %. Blandt de hyppigste bivirkninger er dyspepsi, mavesmerter, obstipation, flatulens og hovedpine. Søvnløshed er en karakteristisk bivirkning. Rhabdomyolyse og hepatitis er alvorlige, men sjældne bivirkninger.

Tabel 3. *Behandlingsstrategi.*

Livsstilsændringer: Tobaksophør, optimal vægt, moderat alkoholindtagelse, motion

Diæt:
- ≤ 30 % fedt i det daglige energiindhold
- < 300 mg kolesterol dagligt
- ≤ 10 % af kostens energi må være mættet fedt, og
- < 2 % må være transfedtsyrer
- ~ 20 % enkelt- eller flerumættet fedt, ligeligt fordelt
- 300-500 g frugt og grøntsager inkl. kartofler dagligt
- 200-400 g fede fisk om ugen
- Energiindhold svarende til normalvægt (BMI < 25 kg/m^2)

Medikamentel behandling

	Førstevalg, monoterapi	Kombinations-behandling
Isoleret hyperkolesterolæmi	Statin	Ezetimibe/anionbytter
Kombineret hyperlipidæmi		
Triglycerid ≤ 4 mmol/l	Statin	Fibrat*/acipimox
Triglycerid 4-10 mmol/l	Fibrat*	Acipimox/statin
Svær hypertriglyceridæmi (> 10 mmol/l)	Fibrat* (gemfibrozil)	Acipimox
Isoleret lavt HDL	Fibrat* (gemfibrozil)	Acipimox

* Kombinationsbehandling med statin og gemfibrozil øger risikoen for rhabdomyolyse. Samme risiko ses ikke med fenofibrat, som imidlertid ikke er markedsført i DK. Gemfibrozil kan anvendes i de øvrige kombinationer.

Anionbyttere

Colestipol og colestyramin virker lokalt i tarmen ved at binde sig til galdesyrer og øge deres udskillelse, således at genoptagelsen af kolesterol til leveren hindres. Nettoeffekten er, at LDL-kolesterol i plasma falder.

Colestyramin er i tidlige studier vist at nedsætte risikoen for iskæmisk hjertesygdom.

Anionbytterne anvendes ikke som monoterapi, men vil altid indgå i kombination med et statin.

Anvendelsen af anionbyttere er begrænset af hyppige bivirkninger i form af kvalme, appetitløshed, opkastning, meteorisme, diaré, obstipation og lejlighedsvis steatoré.

Anionbyttere hæmmer absorptionen af flere andre præparater, og det anbefales, at anden medikamentel behandling indtages enten en time før eller fire timer efter indtagelse af en anionbytter.

Fibrater

Kun gemfibrozil er markedsført i Danmark. Fibraterne har flere virkningsmekanismer, som fører til en reduktion af triglycerider samt en øgning af HDL-kolesterol, og ingen eller kun beskedent fald i LDL-kolesterol. Metaanalyser har vist, at behandling med fibrater, heriblandt gemfibrozil, fører til færre tilfælde af iskæmisk hjertesygdom.

Gemfibrozil er indiceret til behandling af patienter med kombineret hyperlipidæmi, svær hypertriglyceridæmi og isoleret lavt HDL-kolesterol.

Gemfibrozil har få bivirkninger, hvor de almindeligste er dyspepsi, kvalme, opkastning, mavesmerter, diaré, obstipation, flatulens og hovedpine. Stigninger i transaminaser, myopati og rhabdomyolyse er set under monoterapi.

Gemfibrozil øger koncentrationen af statiner, og denne kombination bør derfor undgås pga. en øget risiko for rhabdomyolyse.

Nikotinsyrederivater

Kun acipimox er markedsført i Danmark. Nikotinsyrederivaterne sænker især triglyceriderne. Behandling med nikotinsyrederivater er sjældent indiceret. De anvendes kun i kombination med andre lipidsænkende farmaka. I kombination med statiner er der en øget risiko for rhabdomyolyse.

IRF
INSTITUT FOR RATIONEL FARMAKOTERAPI
Rationel FARMAKOTERAPI

Returneres ved varig adresseændring

POST B
PP DANMARK

Adressemærkaten er udskrevet
fra Lægeforeningens edb-register.
Adresseændringer m.v. bedes
meddelt til DADL,
Registreringsafdelingen,
Esplanaden 8C,
1263 København K.
(Benyt venligst ændringsmeddelelsen
i Ugeskrift for Læger).

Anvendelsen er begrænset af hyppige bivirkninger i form af rødme og varmefølelse i ansigtet (flushing), hudkløe, hovedpine, halsbrand og mavesmerter. Varme drikke og alkohol forværrer symptomerne. Acipimox skal tages til måltiderne.

Kolesterolabsorptionshæmmere
Ezetimibe hæmmer selektivt tyndtarmens absorption af kolesterol, herved nedsættes LDL-kolesterol. Endnu foreligger der ikke resultater fra interventionsundersøgelser. Ezetimibe anvendes i kombination med statiner, hvorved der opnås en yderligere LDL-reduktion på omkring 20 %. Ezetimibe har kun få bivirkninger i monoterapi, såsom hovedpine, abdominalsmerter og diaré. Der er set meget få tilfælde med myopati/rhabdomyolyse.

Et nyt kombinationspræparat bestående af ezetimibe og simvastatin er nyligt markedsført.

Behandlingsstrategi
Tabel 2 skitserer en strategi for udredning af højrisikopatienter med dyslipidæmi.

Der vil altid være grund til vejledning om livsstilsændringer, og en lipidmodificerende intervention indledes altid med diætvejledning.

Hvis diæten ikke nedbringer LDL-kolesterol tilstrækkeligt efter et par måneder, skal der tages stilling til medikamentel behandling. Præparatvalget afhænger af klassifikationen af dyslipidæmien. I princippet bør man primært anvende de lægemidler, som har en dokumenteret risikoreduktion, og i de doser, som har været anvendt i kontrollerede interventionsundersøgelser.

Anbefalinger vedrørende målinger af lipider, transaminaser og kreatinkinase er anført i Tabel 4.

Patienter med diabetes mellitus har ofte aterogene ændringer i lipoproteinerne med øget triglycerid, nedsat HDL-kolesterol og i nogen grad øget LDL-kolesterol. Dyslipidæmi hos patienter med type 2-diabetes er relateret til risikoen for kardiovaskulær sygdom.

Type 2-diabetikere uden iskæmisk hjertesygdom har en risiko for at udvikle kardiovaskulær sygdom og dø af iskæmisk hjertesygdom, hvis størrelse synes at afhænge af den samlede mængde af kardiovaskulære risikofaktorer.

I en nylig metaanalyse fandtes, at reduktion af LDL-kolesterol nedsatte forekomsten af kardiovaskulære komplikationer hos patienter med type 2-diabetes såvel primær som sekundær intervention. Risikoreduktionen for patienterne med diabetes var signifikant større end for ikke-diabetespatienter, der havde opnået samme grad af lipidreduktion. Disse resultater er opnået overvejende med statiner, og i et enkelt studie med gemfibrozil. For patienter med type 1-diabetes er data mere begrænsede, men det anbefales at behandle patienter med mikroalbuminuri.

Med baggrund i de nyeste interventionsstudier er det foreslået, at LDL-kolesterol skal sænkes til lavere værdier end tidligere rekommanderet.

Tabel 4. *Kontrol af behandling.*

Diæt
Lipidstatus efter 1-2½ måneds intervention

Medikamentel behandling

Lipidstatus:	4-12 uger efter start af behandling 4-12 uger efter justering af behandling Årligt når målet er nået

Leverenzymer og statinbehandling

Før behandling:	Hvis transaminaser er > 3 × øverste normalgrænse påbegyndes behandling ikke.
Under behandling:	Kontrol 8 uger efter start af behandling eller efter dosisøgning. Årlige kontroller, hvis enzymer er normale. ≤ 3 × øverste normalgrænse: Stop eller reducer behandlingen. Kontrol af værdier efter 4-6 uger. ≥ 3 × øverste normalgrænse: Stop behandlingen. Kontrol af værdier efter 4-6 uger.

Kreatinkinase og statinbehandling

Før behandling:	Hvis kreatinkinase er ≥ 5 × øverste normalgrænse påbegyndes behandlingen ikke. Senere kontrol af værdier, hvis der er myalgi.
Under behandling:	Hvis kreatinkinase er ≤ 5 × øverste normalgrænse: • Ingen muskelsymptomer: Fortsæt behandling og kontroller værdier senere. • Muskelsymptomer: Stop behandling og kontroller værdier senere. Hvis kreatinkinase er ≥ 5 × øverste normalgrænse: Stop behandling og kontroller værdier hver 14. dag.

Anden kontrol under behandling
Der vil være behov for kontrol af relevante parametre, eksempelvis INR, i tilfælde af risiko for betydende farmakokinetiske interaktioner.

Sten Rasmussen, Københavns Praktiserende Lægers Laboratorium