

# Behandling av hyperlipidemi vid prevention av kranskärslssjukdom

MARIT GRANÉR

Kranskärslssjukdom, som beror på ateroskleros, drabbar stora befolkningsgrupper med stigande ålder och utgör en av de vanligaste dödsorsakerna. Uppkomsten av ateroskleros är en livslång process och börjar redan vid unga år. Hyperlipidemi utgör en central riskfaktor för uppkomsten av ateroskleros. Behandling av hyperlipidemi baserar sig på en grundläggande bedömning av individens risk att insjukna i kranskärslssjukdom. I de nyligen uppdaterade europeiska rekommendationerna för behandling av hyperlipidemi har målvärden satts lägre än tidigare, eftersom evidensen har stärkts för att lägre värden medför lägre risk för insjuknande i kranskärslssjukdom (s.k. primär prevention) eller för progression av etablerad kranskärslssjukdom (s.k. sekundär prevention). Livsstilsåtgärder är av fortsatt stor betydelse vid behandling av hyperlipidemi. Lipidsänkande behandling med statiner bör erbjudas personer som vid riskskattning visar sig ha hög eller mycket hög risk för kranskärslssjukdom. Ezetimib rekommenderas som tillägg om effekten av statin är otillräcklig eller vid statinintolerans. Vid etablerad kranskärslssjukdom, familjär hyperkolesterolemi eller statinintolerans kan även PCSK9-hämmare (proteinkonvertas subtilisin/kexin typ 9) komma i fråga.

## Inledning

Dödligheten i kranskärslssjukdom bland befolkningen i arbetsför ålder har minskat med över 85 procent sedan toppen i början av 1970-talet. En tredjedel av denna minskning kan relateras till medicinska framsteg, medan förebyggande av de centrala riskfaktorerna rökning, högt blodtryck, diabetes och hyperlipidemi står för två tredjedelar. Hos män har speciellt sänkningen av högt kolesterol haft en betydande roll, medan sänkning av både högt kolesterol och högt blodtryck hos kvinnor har haft en likvärdig effekt på mortaliteten i kranskärslssjukdom (1). Trots betydande landvinningar drabbar kranskärslssjukdom stora befolkningsgrupper och är fortfarande

den vanligaste enskilda dödsorsaken såväl i Finland som i Europa (2).

Ateroskleros, även kallad åderförfettning eller åderförkalkning, är den dominerande orsaken till kranskärslssjukdom. Uppkomsten av ateroskleros är en livslång process. Redan vid unga år kan man se begynnande ansamling av fett, så kallade fettstråk, i artärväggens innersta lager. Dessa fettstråk består av kolesterolpartiklar (LDL-kolesterol) som har penetrerat endotelbarriären. Ansamling av kolesterolpartiklar leder så småningom till en kronisk inflammation i kärlväggen. Processen förlöper oftast latent i flera decennier ända tills de akuta kliniska manifestationerna av kranskärslssjukdom i form av instabil angina, hjärtinfarkt eller plötslig död uppträder.

Vid hyperlipidemi föreligger förhöjda nivåer av kolesterol i plasma, vilket nästan alltid är orsakat av höga nivåer av LDL-kolesterol. Ungefär 80 procent av kolesterolet i plasma utgörs av LDL. LDL-kolesterolhalten har varit en hörnsten i bedömningen av risken att drabbas av kranskärslssjukdom. Man har kunnat ge belägg för att individer med genetiskt betingade låga nivåer av LDL-kolesterol uppvisar en lägre risk för kardiovaskulär sjukdom (3). Å andra sidan löper patienter med den autosom-

## SKRIBENTEN

**Marit Granér**, MD, specialist i inre medicin och kardiologi, Hjärt- och lungcentrum, HUS docent i kardiologi, klinisk lärare, Helsingfors universitet. Ordförande i arbetsgruppen för prevention av hjärt- och kärlsjukdomar, Suomen Kardiologinen Seura.

malt nedärdda blodfettssrubningen familjär hyperkolesterolemi, med livslång exponering av ett förhöjt LDL-kolesterolvärde, upp till 5–10 gånger högre risk för en tidig debut av kranskärslsjukdom jämfört med normalbefolkningen (4). Nyttan av en kolesterolsänkande intervention har bevisats genom mendelska randomiseringsstudier, prospektiva epidemiologiska kohortstudier och randomiserade undersökningar. I en metaanalys gjord av Cholesterol Treatment Trialists, som inkluderade 26 randomiserade kliniska prövningar och sammanlagt 169 138 patienter, fann man att för varje reduktion med 1,0 mmol/l LDL-kolesterolvärdet noterades en 22-procentig (riskkvot [HR] 0,78; 95 % konfidensintervall [KI] 0,76–0,80;  $p < 0,0001$ ) minskning i hjärt- och kärlhändelser, och totalmortaliteten (huvudsakligen kranskärldöd) sjönk med 10 procent (HR 0,90; 95 % KI 0,87–0,93;  $p < 0,0001$ ). Man fann inget tröskelvärde, under vilken minskningen upphörde, och minskningen i risk per mmol/l sänkning av LDL-kolesterol var oberoende av utgångsvärdet. Detta gällde

även högriskpatienter med LDL-kolesterol initialt lägre än 2 mmol/l. Man angav att behandlingen var säker utan tecken på allvarliga biverkningar (5).

Det råder ingen tvekan om att LDL-kolesterol är kausalt relaterat till ökad risk för kranskärslsjukdom. Under de senaste åren har äldre evidens kompletterats med nyare data som ytterligare ger belägg för att en sänkning av LDL-kolesterol till 1 mmol/l förhindrar hjärt-kärlsjukdom och död (6). Således har Europeiska kardiologisällskapet (ESC) tillsammans med European Atherosclerosis Society (EAS) lanserat nya riktlinjer för lipidkontroll (7). Den finländska rekommendationen God medicinsk praxis vid dyslipidemier följer de uppdaterade europeiska riktlinjerna för prevention av kranskärslsjukdom (8). Målvärdet för LDL-kolesterol har ytterligare sänkts för nästan samtliga riskgrupper eftersom evidensen har stärkts för att lägre värden medför lägre risk (6) (tabell 1). Endast målvärdet för LDL-kolesterol hos individer med låg risk för kranskärslsjukdom är oförändrat.

**Tabell 1.** Riskgrupper, klassificering av risk och målvärden vid behandling av hyperlipidemi enligt Europeiska kardiologisällskapets (ESC) och rekommendationerna för God medicinsk praxis (7–8). (Icke-HDL-kolesterol erhålls genom subtraktion av HDL-kolesterol från det totala kolesterolet; apoB, apolipoprotein B).

| Riskgrupp       | Individens riskprofil                                                                                              | Sjukdomsrisik hos friska enligt FINRISKI-räknaren (procent) | Målvärde för LDL-kolesterol (mmol/l) | Målvärde för icke-HDL-kolesterol (mmol/l) | Målvärde för apoB (g/l) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|
| Mycket hög risk | Etablerad kardiovaskulär sjukdom                                                                                   | $\geq 15$                                                   | $< 1,4$                              | $< 2,2$                                   | $< 0,65$                |
|                 | Diabetes med minst tre andra riskfaktorer och/eller organskada                                                     |                                                             |                                      |                                           |                         |
|                 | Kronisk njursjukdom (GFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )                                                       |                                                             |                                      |                                           |                         |
| Hög risk        | Diabetes med annan riskfaktor eller diabetesduration $> 10$ år                                                     | 10,0–14,9                                                   | $< 1,8$                              | $< 2,6$                                   | $< 0,80$                |
|                 | Kronisk njursjukdom (GFR 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )                                                        |                                                             |                                      |                                           |                         |
|                 | Familjär hyperkolesterolemi                                                                                        |                                                             |                                      |                                           |                         |
|                 | Uttalad förhöjning av enstaka riskfaktor (t.ex. LDL-kolesterol $> 4,9$ mmol/l eller blodtryck $\geq 180/110$ mmHg) |                                                             |                                      |                                           |                         |
| Måttlig risk    | Diabetes utan annan riskfaktor och med diabetesduration $< 10$ år                                                  | 2,0–9,9                                                     | $< 2,6$                              | $< 3,4$                                   | $< 1,0$                 |
| Låg risk        | Övriga                                                                                                             | $< 2$                                                       | $< 3,0$                              | -                                         | -                       |

## Riskbedömning

Syftet med behandling av hyperlipidemi är att förebygga (s.k. primär prevention) krans-kärslsjukdom eller att på kort eller lång sikt förhindra (s.k. sekundär prevention) att krans-kärslsjukdomen fortskrider. Innan man tar ställning till en eventuell behandling behövs alltid en grundläggande riskbedömning. Att bedöma risken för kardiovaskulär sjukdom är ett synnerligen viktigt, enkelt och praktiskt redskap i primärpreventivt arbete. Denna riskbedömning bör göras hos män senast vid 40 års ålder och hos kvinnor senast vid 50 år eller i klimakteriet (7). Om det i släkten förekommer tidigt (hos män under 55 år och hos kvinnor under 65 år) debuterande krans-kärslsjukdom förstärks betydelsen av tidig riskbedömning ytterligare. I de uppdaterade rekommendationerna (7) har man graderat risken för krans-kärslsjukdom i fyra nivåer: mycket hög, hög, måttlig och låg risk (tabell 1). Mycket hög risk definieras som förekomst av kardiovaskulär sjukdom, diabetes tillsammans med minst tre andra riskfaktorer och/eller organskada samt svår njursvikt (eGFR < 30 ml/min). Med hög risk avses individer med uttalad förhöjning av enstaka riskfaktorer (såsom högt blodtryck) och/eller diabetes med över 10 års duration eller patienter med moderat kronisk njursvikt (eGFR 30–59 ml/min). Om ingen konstaterad kardiovaskulär sjukdom, diabetes eller njursvikt föreligger rekommenderas det att man använder olika riskalgoritmer eller riskkalkylatorer. I Finland används FINRISKI-räknaren som bygger på finländska befolkningsdata. Med hjälp av FINRISKI-räknaren kan man bedöma risken att en frisk person insjuknar i hjärt- eller hjärninfarkt under de närmaste tio åren. FINRISKI beaktar ålder, kön, rökning, blodtryck, total kolesterol, HDL-kolesterol, diabetes och ärftlig belastning. Om en skenbart frisk och symptomfri individ enligt FINRISKI-räknaren har minst 15 procents risk för att få hjärt- eller hjärninfarkt under de följande åren, hör hen till gruppen med mycket hög risk.

## Diagnostik av hyperlipidemi

Innan man diagnostiserat en eventuell hyperlipidemi krävs analys av lipidvärden eller blodfetter det vill säga total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider. Definitionen av avvikande mängd blodfetter framgår av tabell 2. Enligt de senaste internationella riktlinjerna kan blodprovet tas utan fasta i samband med en allmän riskvärdering. För närmare utredning av hyperlipidemi rekommenderas dock ett fastebloodprov. Diagnosen hyperlipidemi fastställs på basis av blodprov som tagits minst två gånger. Innan man slutligen fastställt diagnosen bör man beakta sjukdomar som kan ge upphov till sekundär hyperlipidemi såsom hypotyreos, nedsatt glukostolerans, diabetes, lever- och njursjukdomar. Livsstilsfaktorer såsom kost-avvikelse, övervikt och hög alkoholkonsumtion kan associera till ogynnsamma lipidvärden. Även vissa läkemedel (t.ex. östrogen, antiandrogener, glukokortikoider, cyklosporin och antipsykotika) kan ge upphov till sekundär hyperlipidemi.

Den uppdaterade europeiska rekommendationen för lipidkontroll (7) lyfter fram betydelsen av icke-HDL-kolesterol (total kolesterol minus HDL-kolesterol) och apoB. Dessa reflekterar förutom LDL-kolesterol även de triglyceridrika komponenterna VLDL och IDL och innefattar med andra ord alla atero-gena lipoproteiner. Användning av icke-HDL-kolesterol och/eller apoB i riskvärderingen kan rekommenderas speciellt hos patienter med hypertriglyceridemi eller blandad hyperlipidemi, såsom vid diabetes och vid metabola syndromet. Lipidprofilen vid metabolt syndrom/diabetes kännetecknas ofta av lågt HDL-kolesterol, förhöjda triglyceridnivåer och till synes normalt/lågt LDL-kolesterol.

Dessutom poängterar den europeiska rekommendationen för lipidkontroll (7) betydelsen av lipoprotein(a). Lp(a) liknar LD-lipoproteiner (low-density) men har en extra proteindel, apolipoprotein(a), bunden

**Tabell 2.** Definitionen av avvikande mängd blodfetter (8). Dessa fyra komponenter kan förekomma var för sig eller tillsammans.

|                                           |              |
|-------------------------------------------|--------------|
| Totalkolesterol                           | > 5 mmol/l   |
| LDL-kolesterol (low-density lipoprotein)  | > 3 mmol/l   |
| HDL-kolesterol (high-density lipoprotein) | < 1,2 mmol/l |
| män                                       | < 1 mmol/l   |
| kvinnor                                   | < 1,2 mmol/l |
| Triglycerider                             | > 1,7 mmol/l |

---

till apoprotein B-100 på LDL-molekylen. Apo(a) påminner om plasminogen och därför har Lp(a) förutom aterogena även pro-trombotiska egenskaper. Idag anses Lp(a) vara en oberoende riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdom (9). Om plasmanivån av Lp(a) överstiger 430 nmol/l anses risken för krans-kärlssjukdom vara förhöjd. Lp(a)-nivåerna är genetiskt styrda och en bestämning av Lp(a) bör övervägas åtminstone en gång i en vuxen människas liv som komplement i riskbedöm-ningen. Förekomst av tidig kranskärlssjukdom i släkten kan ytterligare utgöra en orsak till bestämning av Lp(a). Det kan även vara till nytta att bestämma Lp(a) om den förväntade effekten av behandling med statiner uteblir, eftersom statinerna inte nämnvärt sänker utan rentav kan höja halten av Lp(a) (10).

### **Icke-farmakologisk behandling av hyperlipidemi**

Behandling av hyperlipidemi vid prevention av kranskärlssjukdom omfattar i första hand livsstilsåtgärder, det vill säga behandling som baserar sig på förändringar i levnadssättet oavsett låg eller hög risk för kranskärls-sjukdom. Förutom hyperlipidemi bör man ta hänsyn till eventuella övriga riskfaktorer såsom rökning, riklig användning av salt och alkohol samt brist på motion. Vid övervikt kan redan en viktnedgång på 5–10 procent ge en avsevärd förbättring av lipidvärdena (11). Livsstil innebär främst hälsosam kost och regelbunden motion.

Hälsosam kost omfattar minskat intag av hårt fett (härdat fett och transfetter) och ersät-tande med mjukt fett (raps- och olivolja) och vegetabiliskt fett, undvikande av socker och salt, daglig användning av grönsaker, bär, frukt och fullkornsprodukter samt intag av fisk 2–3 gånger i veckan. Ett dagligt intag av två till tre gram livsmedel som innehåller växtstanoler el-ler växtsteroler minskar LDL-kolesterolhalten med cirka 10 procent. Betaglukaner – en typ av fiber som finns i havre och korn och säljs i pulverform och som flingor – har också visat sig ha positiva effekter på LDL. Effekten av förändrade kostvanor varierar mellan individer och beror på genetiska faktorer, utgångskosten och hur radikal kostomläggning är. Som bäst kan effekten vara upp till 30 procent men i medeltal är effekten på LDL-kolesterolhalten under 10 procent (8). För individer med liten eller måttlig risk för kranskärlssjukdom kan en kostomläggning vara en tillräcklig intervention vid behandling av hyperlipidemi.

Fysisk inaktivitet ökar risken för hjärt-och kärlsjukdomar samt för tidig död (12–13). Den gynnsamma effekten av fysisk aktivitet kan förklaras på många sätt, bland annat i form av förändrad kropps-konstitution samt förbättrad insulinkänslighet, endotelfunktion och lipidprofil. Aerob träning höjer nivån av HDL-kolesterol och sänker halten av trigly-cerider med cirka 5 procent. För att uppnå en höjning av HDL bör man gå en rask promenad 30–60 minuter dagligen under flera månaders tid och komplettera den aeroba träningen med aktivitet som stärker musklerna minst två gånger i veckan. Styrketräning sänker halten av det totala kolesterolet, LDL och icke-HDL med cirka 5 procent, men har ingen nämnvärd effekt på HDL (8).

### **Farmakologisk behandling av hyperlipidemi**

#### *Statiner*

Statinerna blockerar HMGCo-A-reduktas, det hastighetsbegränsande enzymet i koleste-rolsyntesen. Sex olika statiner är registrerade i Finland. Effekten varierar vid de rekom-menderade doserna för preparaten. De mest potenta statinerna, rosuvastatin och atorvas-tatin, sänker LDL-kolesterolhalten maximalt med 50–60 procent. Kolesterolreduktionen är dosberoende. En fördubbling av statindosen ökar kolesterolreduktionen med bara 6 pro-cent. Utöver sänkning av LDL reducerar sta-tiner triglyceriderna med 15–20 procent och höjer HDL-kolesterolet med 5–10 procent. I forskningsstudier har man funnit att statiner även har antiinflammatoriska och endotel-stabiliserande, så kallade pleiotropa, effekter, vilket förklarar statinernas gynnsamma effekt på aterosklerosprocessen.

I allmänhet tolereras statinerna väl. De van-ligaste biverkningarna är muskelsymtom och avvikande leverenzymvärden. Övriga mera sällan rapporterade biverkningar är förstopp-ning, buksmärtor, hudsymtom, ledbesvär och sömnrubbingar. Hög ålder, låg kroppsvikt, njur- eller leversjukdom, ärftliga faktorer eller samtidig användning av andra läkemedel ökar risken för biverkningar och risken accentu-eras om läkemedelsdosen är stor. Exempel på läkemedel som interagerar med statiner är diltiazem, erytromycin, klaritromycin, cy-klosporin, amiodaron, gemfibrozil och vissa svampmedel. Under graviditet och amning rekommenderas ej behandling med statiner.

I register- och observationsstudier har mus-kelsymtom i form av smärta, svaghet, kramper

eller sendrag rapporterats av upp till 29 procent av patienterna (14) och de utgör den vanligaste orsaken till att behandlingen avbryts. I randomiserade studier har däremot patienter med muskelsymtom inte kunnat skilja mellan statiner och placebo (15). Muskelsymtomen är oftast ospecifika och sällan relaterade till en stegring av kreatinkinas (CK). Besvären är ofta dosberoende och kan lindras eller försvinna helt vid dosreduktion eller byte till en annan statin. Vid påtagliga eller långvariga muskelsymtom bör CK alltid kontrolleras. En allvarlig men mycket ovanlig biverkan är rabdomyolys med svåra muskelsmärter, myoglobinuri och CK-stegring till mer än 10 gånger över det övre normalvärdet, och då måste behandlingen med statin avbrytas omedelbart. Om CK-stegringen är mindre än 4 gånger det övre normalvärdet rekommenderas en paus på 2–4 veckor och om CK-stegringen är 4–10 gånger det övre normalvärdet tas en paus på 6 veckor eller ända tills CK-värdet har normaliserats. Man bör ha i åtanke att muskelsymtom med eller utan CK-stegring ofta förklaras av andra orsaker såsom kraftig fysisk ansträngning, hypotyreos och D-vitaminbrist. I oklara fall kan det finnas skäl att kontrollera huruvida det förekommer predisponerande ärftliga orsaker såsom polymorfism i SLCO1B1-genen som kodar för proteinet OATP1B1, ett protein som behövs för transport av statin från plasma till levern. En defekt i denna gen leder till en klart förhöjd risk för myopati, särskilt vid högdosbehandling med statiner.

Vid behandling med statiner kan lätt till måttligt förhöjda nivåer av alaninaminotransferas (ALAT) förekomma hos ett fåtal, men den kliniska betydelsen är oklar eftersom statinerna vanligen inte anses vara levertoxiska. ALAT bör kontrolleras innan behandlingen sätts in. Ett lindrigt förhöjt ALAT (mindre än 3 gånger det övre normalvärdet) före behandlingsstart utgör ingen kontraindikation eftersom detta kan vara förknippat med metabola syndromet eller fettlever. Vid stegring av ALAT med mer än 3 gånger det övre normalvärdet bör behandlingen avbrytas och etiologin till förhöjt värde utredas. Efter en paus och normalisering av ALAT kan man oftast påbörja behandlingen med statin i en lägre dos eller med en annan statin.

Vid en sammanställning av ett stort antal studier har det framkommit att statinbehandling är associerad med en viss ökad risk för typ 2-diabetes (16). I en metaanalys som omfattade över 90 000 personer fann man att den absoluta riskökningen var 0,2 procent och att

”number needed to treat” under fyra år för att inducera ett fall av diabetes var 255. Risken för att utveckla diabetes är dosberoende, det vill säga högre med mera potenta statiner och för personer med riskfaktorer såsom metabola syndromet. Men den sammanlagda nyttan av statinbehandling anses vida överskrida den marginellt ökade risken för diabetes.

### *Kolesterolabsorptionshämmare*

Ofta är effekten av statinbehandlingen otillräcklig. Ezetimib hämmar selektivt upptaget av dietärt och biliärt kolesterol från duodenum genom att blockera ett specifikt transportprotein (Niemann-Pick C1-Like1). Som monoterapi är effekten av ezetimib måttlig med en reduktion av totalkolesterolet i medeltal med 13 procent och LDL-kolesterolet med 19 procent. Som tillägg till statin potentieras den sammanlagda effekten däremot avsevärt. En låg dos av statin tillsammans med ezetimib motsvarar behandling med hög statindos. Ezetimib har också en additiv effekt till en hög dos statin och denna kombinationsbehandling kan sänka LDL-kolesterolet med över 50 procent (17). Ezetimib tolereras ofta väl och inga allvarliga biverkningar har rapporterats (18).

### *PCSK9-hämmare*

I vissa fall är även den kombinerade effekten av statin och ezetimib otillräcklig. Evolokumab och alirokumab tillhör en ny kategori av särskilt effektiva lipidsänkande läkemedel, så kallade PCSK9-hämmare (proteinkonvertas subtilisin/kexin typ 9). Detta protein reglerar blodets LDL-kolesterolnivå genom att interagera med LDL-receptorn på hepatocyten yta. Efter att LDL-receptorn mottagit LDL från cirkulationen omdirigerar PCSK9-proteinet LDL-receptorn till lysosomal degradering och därmed förhindras återtransporten av LDL-receptorn till ytan av hepatocyten (19). PCSK9-hämmare består av monoklonala antikroppar riktade mot proteinet PCSK9 och injiceras subkutant varannan vecka eller alternativt en gång i månaden. Dessa läkemedel sänker LDL i bästa fall med 50–60 procent oavsett samtidig behandling med statiner (20). Till skillnad från statinerna sänker PCSK9-hämmarna även Lp(a) (20). På basis av tillgängliga studier har PCSK9-hämmarna få biverkningar men erfarenhet från långtidsbehandling saknas. PCSK9-hämmarna är dyra med en årskostnad på cirka 7 000 euro och ordination av dessa begränsar sig till patienter som har störst nytta av be-

---

handlingen. För närvarande subventioneras preparaten endast vid familjär hyperkolesterolemi och vid sekundär prevention om LDL är högt trots optimal standardterapi eller vid statintolerans. Läkemedlen får tillsvidare endast ordinerats av specialistläkare i invärtes medicin, kardiologi eller endokrinologi.

### *Farmakologisk behandling vid primär prevention av kranskärslsjukdom*

Utgångspunkten är alltid individuella livsstilsåtgärder, men läkemedelsbehandling blir ofta aktuell vid primär prevention av kranskärslsjukdom. Om individens risk att insjukna i kranskärslsjukdom bedöms som hög och livsstilsåtgärderna inte har gett önskat resultat inom 3–6 månader rekommenderas läkemedelsbehandling.

Statinerna har en obestridd ställning vid behandling av hyperlipidemier och prevention av kranskärslsjukdom. Efter den första stora studien (4S) som publicerades 1994 har man i en lång rad kontrollerade studier och i olika subgrupper kunnat bevisa att utfallet är mycket konsistent med 20–30 procents reduktion i kardiovaskulära händelser och i kardiovaskulär mortalitet (5). Den relativa riskreduktionen är oberoende av LDL-nivå och gäller såväl vid primär som vid sekundär prevention (5, 21). Vad beträffar den absoluta riskreduktionen är den i hög grad beroende av individens totala risk, det vill säga den absoluta riskreduktionen är större för patienter med mycket hög risk än för individer med låg risk. Således bör individer med hög eller mycket hög risk behandlas så intensivt som möjligt med förebyggande läkemedelsbehandling.

### *Riskbedömning hos yngre*

Ateroskleros utvecklas under lång tid och därmed bör preventionen vara långsiktig. Om man vill ha en effektiv prevention av kranskärslsjukdom, måste behandlingen inledas långt före ålderdomen (22). Bedömningen av långtidsrisken underlättas om en ung individ har exempelvis typ 1-diabetes eller familjär hyperkolesterolemi, men att bedöma den individuella långtidsrisken hos unga friska individer med lätt förhöjda eller till synes normala kolesterolnivåer kan vara problematiskt. Riskkalkylatorer såsom FINRISKI har kritiserats eftersom uppskattningen av risk här baserar sig på ett tidsperspektiv på endast tio år och innebär att livstidsrisken undervärderas, särskilt hos yngre. Det har föreslagits en rad olika lösningar på problematiken. Genom

extrapolering till 65 års ålder kan riskkalkylatorer användas för att illustrera hur risken kan utvecklas vid oförändrade riskfaktorer. Ett alternativ är att estimerar den relativa risken, för vilken det finns specifika riskkalkylatorer (7). Den mest omfattande långtidsuppföljningen och nyligen publicerade studien inom Multinational Cardiovascular Risk Consortium har påvisat att icke-HDL-kolesterol hos friska är starkt associerat till långtidsrisken för kranskärslsjukdom (23). Den primärpreventiva studien utgick från nästan 400 000 individer utan konstaterad hjärt- och kärlsjukdom från 19 länder i Europa, Australien och Nordamerika. Åldersmedianen vid studiens början var 51 år och maximal uppföljningstid 43,6 år (median 13,5 år). Sammanlagt 54 542 kardiovaskulära händelser inträffade under uppföljningstiden. Utifrån de 30-åriga incidenskurvorna fann man en successivt ökande frekvens av kardiovaskulär sjukdom vid 75 års ålder med ökande icke-HDL-kolesterol (från 7,7 % för icke-HDL-kolesterol < 2,6 mmol/l till 33,7 % för icke-HDL-kolesterol ≥ 5,7 mmol/l hos kvinnor respektive från 12,8 till 43,6 % hos män). Ökad risk för att insjukna i kranskärslsjukdom noterades i alla åldersgrupper, men den starkaste riskkvoten förelåg hos deltagare som var under 45 år gamla. Dessutom beräknade man den potentiella uppnåbara långtidsrisken vid en hypotetisk 50-procentig minskning av icke-HDL-kolesterol. Hos personer yngre än 45 år med dyslipidemi och ytterligare två riskfaktorer samt ett icke-HDL-kolesterol på 3,7–4,8 mmol/l fann man att risken för att drabbas av kranskärslsjukdom före 75 års ålder minskade från 15,6 till 3,6 procent hos kvinnor respektive från 28,8 till 6,4 procent hos män. Icke-HDL-kolesterol kan således tjäna som ett nytt verktyg vid bedömning av långtidsrisken hos symtomfria individer (7, 8).

### *Riskbedömning hos äldre*

Åldern återspeglar en kumulativ långtidsexponering för riskfaktorer. De äldre hör således nästan automatiskt till gruppen med hög risk för kranskärslsjukdom. Preventiv behandling av hyperlipidemi och den terapeutiska nyttan av att sänka LDL-kolesterol hos personer över 75 år har dock varit omdiskuterad. Inom primär prevention har inga studier selektivt fokuserat på äldre individer. Riskbedömningen försvåras eftersom riskkalkylatorerna inte gäller för personer över 75 år. Dessutom utgör de äldre ofta en mycket heterogen grupp med ökad förekomst av komorbiditet,

nedsatt njur- och leverfunktion, gerasteni och polyfarmaci. Dessa faktorer kan öka risken för biverkningar av lipidsänkande läkemedel.

Nyligen har två studier publicerats som ger ny information visavi preventiv behandling av hyperlipidemi hos äldre. I Copenhagen general population study (24), som omfattade 91 131 personer i åldersintervallet 20–100 år och hade en uppföljningstid på i genomsnitt 7,7 år, fann man att LDL-kolesterol har samma betydelse i alla åldrar, även för de äldre, såväl över 70 år som över 80 år. Vid tidpunkten för inklusion i studien hade deltagarna ingen tidigare hjärt- och kärlsjukdom eller diabetes. Av deltagarna insjuknade 1 515 i hjärtinfarkt och 3 389 i någon form av aterosklerotisk sjukdom under uppföljningstiden. Ett LDL-värde, som är 1 mmol/l högre beräknades vara associerat med 2,5 (80–100 år), 1,3 (70–79 år), 0,7 (60–69 år) respektive 0,5 (50–59 år) gånger fler insjuknanden i hjärtinfarkt per tusen personår. Ytterligare i en metaanalys (25) fann man att den relativa riskreduktionen är densamma för personer över respektive under 75 år. I metaanalysen ingick 244 090 patienter, varav 21 492 var över 75 år. Mediantiden för uppföljningen varierade mellan 2,2 och 6 år. I gruppen över 75 år konstaterades en minskning av risken för kardiovaskulära händelser med 26 procent för varje reduktion av LDL-kolesterol med 1 mmol/l. Dessutom fann man att antalet kardiovaskulära händelser per år var 40 procent högre i den äldre gruppen (>75 år) än i den yngre gruppen. Detta resultat understryker att man med samma relativa riskreduktion uppnår högre absolut riskreduktion hos äldre. Hos äldre är åldern därmed i sig inte någon orsak att avstå från behandling. Om behandlingen av hyperlipidemi har inletts i yngre år ska den inte heller avslutas med hänvisning till tilltagande ålder. Den primärpreventiva behandlingen av hyperlipidemi hos äldre måste dock bedömas individuellt.

#### *Farmakologisk behandling vid sekundär prevention av kranskärslssjukdom*

De nya europeiska riktlinjerna för lipidkontroll (7) anger skärpta behandlingsmål vid sekundär prevention. Hos patienter med mycket hög risk är behandlingsmålet för LDL-kolesterol under 1,4 mmol/l (tidigare 1,8 mmol/l) och vid hög risk under 1,8 mmol/l (tidigare 2,6 mmol/l). Förutom angivet målvärde ska man eftersträva en 50 procents sänkning av utgångsvärdet för LDL-kolesterol i dessa patientgrupper (tabell 1). De skärpta behandlingsmålen baserar sig

på nyttillkommen evidens från övertygande studier med både äldre (statiner) och nyare (ezetimib och PCSK9-hämmare) kolesterol-sänkande läkemedel.

I studien IMPROVE-IT (26) som omfattade sammanlagt 18 144 patienter med akut koronar syndrom/hjärtinfarkt och pågick i medeltal 6,5 år jämförde man 10 mg ezetimib eller inte som tillägg till behandling med 40 mg simvastatin dagligen. Primär effektvariabel definierades som summan av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, sjukhusvård för instabil angina, koronar revaskularisering ( $\geq 30$  dagar efter randomisering) eller stroke. Under uppföljningstiden noterades 2 572 primära händelser (32,7 procent) bland de intensivbehandlade (10 mg ezetimib + 40 mg simvastatin) patienterna mot 2 742 händelser i kontrollgruppen (34,7 procent). Hazardkvoten var 0,936 och statistiskt signifikant ( $p = 0,016$ ). NNT (number needed to treat) var 50 för att förebygga en primär händelse under den tid studien pågick. LDL-kolesterol sjönk i medeltal med 23 procent bland de intensivbehandlade och skillnaden mellan de två behandlingsgrupperna var 1,8 versus 1,4 mmol/l.

Kliniska effekter av de två PCSK9-hämmarna evolokumab och alirokumab har studerats i två stora internationella studier. I studien FOURIER (27) randomiserades 27 564 patienter med hög kardiovaskulär risk och LDL-kolesterol högre än 1,8 mmol/l till behandling med evolokumab eller placebo. Vid randomisering var medianvärdet för LDL-kolesterol 2,4 mmol/l, vilket hade uppnåtts hos merparten med hjälp av högdosstatin. Endast 5 procent använde ezetimib. Den primära effektvariabeln omfattade kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke, sjukhusvårdad angina pectoris samt revaskularisering och den sekundära kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke. Studien var ämnad att pågå i fyra år, men på grund av att antalet inträffade kardiovaskulära händelser var 50 procent högre än förväntat avbröts studien efter mediantiden 2,2 år. I den aktiva behandlingsgruppen sjönk LDL-kolesterolvärdet i genomsnitt för 59 procent till ett medianvärde på 0,78 mmol/l och för hela 87 procent av patienterna minskade LDL-kolesterolvärdet till lägre än 1,8 mmol/l. Incidensen av den primära effektvariabeln var 11,3 procent i placebogruppen och 9,8 procent i den aktiva behandlingsgruppen (HR 0,85; 95 % KI 0,79–0,92;  $p < 0,001$ ) och den sekundära effektvariabeln 5,9 procent versus 7,4 procent (HR 0,80; 95 % KI 0,73–0,88;  $p < 0,001$ ). Trots den omfattande behandlingen och den

relativt korta uppföljningstiden påvisade studien en 15-procentig respektive 20-procentig reduktion av relativ risk. Den påvisade ingen signifikant effekt på kardiovaskulär eller total mortalitet. Biverkningarna var få mellan behandlingsgrupperna; signifikant skillnad noterades endast visavi hudreaktioner på injektionsstället. Ytterligare kan poängteras att 10 procent i den aktiva behandlingsgruppen uppnådde ett LDL-kolesterolvärde under 0,5 mmol/l och 2 procent under 0,26 mmol/l. Det noterades att riskreduktionen ökade kontinuerligt även till dessa nivåer utan ökad risk för biverkningar (28).

I studien ODYSSEY OUTCOMES (29) randomiserades 18 924 patienter med nyligen (< 12 månader) genomgången akut kranskärslsjukdomsattack och ett LDL-kolesterolvärde över 1,8 mmol/l till behandling med 75–150 mg aliokumab varannan vecka eller placebo. Alla patienter behandlades med högeffektiv eller högsta tolerabla statinder. Studien pågick i 2,8 år. I den aktiva behandlingsgruppen drabbades 903 (9,5 procent) av en kardiovaskulär händelse mot 1 052 (11,1 procent) i placebogruppen. Det gav en HR på 0,85 (95 % KI 0,78–0,96;  $p = 0,0003$ ). Trots en relativt kort uppföljningstid kunde ODYSSEY-studien påvisa en lägre total dödlighet med 334 (3,5 procent) i aliokumabgruppen och 392 (4,1 procent) i placebogruppen, HR 0,85 (95 % KI 0,73–0,98;  $p = 0,026$ ). Biverkningarna var få och precis som i studien FOURIER framkom en signifikant skillnad endast visavi hudreaktioner efter subkutan injektion.

Genom dessa studier har vi fått bevis på att PCSK9-behandling utöver behandling med maximal statinder sänker LDL-rentav till värden under 0,5 mmol/l och effektivt minskar risken för hjärt- och kärlsjukdom och död. Nämnas bör dessutom att endast ett fåtal patienter behandlades med ezetimib i dessa studier så man vet inte hur stor behandlingseffekt hade uppnåtts med så kallad trippelbehandling. Däremot kan man med hjälp av behandlingsresultaten utifrån studierna FOURIER respektive ODYSSEY säga att den sista pusselbiten i kolesterolhypotesen har lagts: ju mer LDL-kolesterol reduceras, desto större blir den kliniska vinsten.

### Framtidsutsikter

Det pågår livlig forskning och nya läkemedel mot höga blodfetter framställs nästan på löpande band. EU har nyligen godkänt två läkemedel för behandling av hyperlipidemi.

Inklisiran (Leqvio®) är ett läkemedel som verkar genom ”small interfering RNA” (siRNA) och hämmar syntesen av PCSK9-proteinet i levern. Inklisiran ges som subkutan injektion två gånger om året. Ett annat preparat är bempedinsyra (Nilemdo®), en hämmare av adenosintrifosfatcitratlyas (ACL) som sänker nivåerna av LDL-kolesterol genom att hämma kolesterolsyntesen i levern. Nya läkemedel för att minska halten av aterogent Lp(a) är även under framställning.

### Avslutning

Kranskärslsjukdom utvecklas under loppet av en lång tid och därmed bör preventionen vara långsiktig. Det råder ingen tvekan om att LDL-kolesterol är en viktig och påverkbar riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Behandlingen måste alltid bedömas individuellt och levnadsvanorna är grunden för all behandling. Om risken att insjukna i kranskärslsjukdom bedöms som stor måste farmakologisk behandling inledas i ett tidigt skede. Vid såväl primär som sekundär prevention av hyperlipidemi bör man aktivt eftersträva att nå de skärpta behandlingsmålen för LDL-kolesterol. Där kommer man långt med hjälp av statin och ezetimib. Dock icke att förglömma PCSK9-hämmare till högriskpatienter. Avslutningsvis bör det betonas att vid behandling av hyperlipidemi vid prevention av kranskärslsjukdom gäller att ju högre risk desto lägre nivå av LDL-kolesterol bör eftersträvas.

**Marit Granér**  
marit.graner@hus.fi

*Bindningar: Utbildnings- och konsultations-samarbete med läkemedelsföretagen Amgen, Novartis och Sanofi.*

### Referenser

1. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, Borodulin K et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ* 2016;352:i721.
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:12-85.
3. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-39.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SH, Ginsberg HN et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guideline for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34(45):3478-90.

5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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 (9753):1670-81.
6. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1566-79.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
8. Dyslipidemia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (viitattu 25.01.2021).
9. Eckardstein AV. Lipoprotein(a). *Eur Heart J* 2017;38:1530-32.
10. Tsimikas S, Gordts P, Nora P, Yeang C, Witztum JL. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J* 2020;41:2275-84.
11. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD ym. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circ* 2014;129:S102-138.
12. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis *Circ* 2011;124:789-795.
13. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;175:959-967.
14. Stros ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-22.
15. Joy TR, Monjed A, Zou GY, Hegele RA et al. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann Intern Med* 2014;160:301-310.
16. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742.
17. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis over 21 000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012;223:251-261.
18. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GM, Perrone-Filardi Pasquale. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;201:247-252.
19. Ajufo E, Rader DJ. Recent advances in the pharmacological management of hypercholesterolemia. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:436-446.
20. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:563-567.
21. Gupta K, Ali S, Sanghera RS. Pharmacological options in atherosclerosis: a review of the existing evidence. *Cardiol Ther* 2019;8:5-20.
22. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *Lancet* 2008;371:1547-49.
23. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet* 2019;394:2173-85.
24. Mortensen MB, Nordestgaard BG. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet* 2020;396:1644-52.
25. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon CP et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2020;396:1637-43.
26. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
27. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
28. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a pre-specified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962-71.
29. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107.

## Summary

### ***Treatment of hyperlipidemia in prevention of coronary artery disease***

*Coronary artery disease (CAD) caused by atherosclerosis is the single most common cause of death. Atherosclerosis develops over decades emerging already at young age. Hyperlipidemia plays a key role in the development of atherosclerosis. Risk factor assessment and estimation of lifetime risk for CAD remain cornerstones in the management of hyperlipidemia. Recent evidence suggests that "the lower the cholesterol the better". Accordingly, the treatment goals for hyperlipidemia have been reestablished. Lifestyle changes are important. For drug therapy, statins are first-line treatment, but in the highest risk patients, consideration can be given to adding non-statin drugs including ezetimibe and PCSK9 inhibitors.*