

Information

FRÅN LÄKEMEDELSVERKET

ÅRGÅNG 14 • NR 4 • 2003

Behandling med lipidsänkande medel vid prevention av hjärt-kärlsjukdomar

Läkemedelsverket har vid ett expertmöte i dec 2002 uppdaterat behandlingsrekommendationen från 1999. Patientens totala risk för insjuknandet betonas. Läs hela rekommendationen på **sidan 9**.



Xenical (orlistat) åter subventionerat, men med restriktioner

Läkemedelsförmånsnämnden har beslutat att återinföra Xenical i läkemedelsförmånen. Nya villkor har dock införts för subventioneringen. Läs mer på **sidan 4**.

Ökad säkerhet för patienter med Eudra Vigilance

Eudra Vigilance är ett omfattande projekt som skall leda till en elektronisk biverkningsrapportering med en gemensam farmakologisk databas för länderna inom EU. Härigenom skall biverkningssignaler snabbare kunna identifieras och tolkas.

Läs mer om Eudra Vigilance på **sidan 3**.

Plasmaglukos istället för blodglukos i hemmätare

En övergång från blodvisande till plasmavisande glukosmätare kommer att ske gradvis från juni 2003 till mars 2004. Det är viktigt att patienter får den information de behöver för att övergången skall bli så smidig och riskfri som möjligt. Läs mer på **sidan 5**.

Biverkningsnytt

Zyban (bupropion) två års uppföljning

Zyban godkändes i maj 2000 för rökavvänjning, i kombination med motiverande stöd. Sedan 1999 har 164 biverkningar rapporterats till Läkemedelsverkets databas. Läs mer på **sidan 69**.

Rapporterade läkemedelsbiverkningar hos djur, 2001–2002

Biverkningsrapporteringar utgör en central del av den fortlöpande bevakning av ett läkemedels effekt och säkerhet som vidtar efter att det har godkänts. Under den aktuella perioden har totalt 321 rapporter om läkemedelsbiverkningar har sänts in till Läkemedelsverket. De flesta rör hund, följt av katt, häst och nöt. Läs mer på **sidan 70**.

Nya läkemedel

Asmanex Twisthaler (mometasonfuroat) har godkänts för underhållsbehandling av bronkialastma. Läkemedelsmonografien finns att läsa på **sidan 78**.

Ezetrol (ezetimib) är ett nytt blodlipidsänkande läkemedel, vars verkningsmekanism ej är helt klarlagd. Läs läkemedelsmonografien på **sidan 82**.

Innehåll

Observanda

Ökad säkerhet för Europas patienter med EudraVigilance	3
Nepresol (dihydralazin) avregistreras den 31 juli 2003	4
Xenical (orlistat) är åter subventionerat, men med restriktioner	4
Informera diabetespatienten om skillnaderna mellan blod- och plasmaglukosmätare	5

Behandling med lipidsänkande läkemedel vid prevention av hjärt-kärlsjukdomar

Rekommendationer	9
------------------------	---

Bakgrundsdokumentation

Behandling av hyperlipidemi – nationella och internationella guidelines	21
Primär- och sekundärpreventiva studier	25
Helseøkonomiske aspekter ved primær- og sekundærprevensjon – en systematisk litteraturgjennomgang	29
Behovsbaserad budgetering av kostnader för lipidsänkande behandling	34
Vilka målvärden ska vi ha för lipidsänkande behandling?	37
Kan apolipoproteinmålinger erstatte vanlige lipidbestemmelser?	43
Behandling av olika typer av hyperlipidemi – läkemedelsval	45
Behandling av dyslipidemi vid diabetesjukdomar	50

Effekter av lipidsänkande behandling på risken för stroke	54
Behandling av lipidrubbingar vid essentiell hypertoni	58
Hypercholesterolemia and Alzheimer's Disease: Potential for Pharmacological Intervention?	61
Hormonsubstitusjon og hjerte- og karsykdom	65

Biverkningsnytt

Farmakovigilanssymposiet 2003	69
Zyban (bupropion) två års uppföljning	69
Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2001 och 2002	70
Injektionsplatsrelaterade sarkom hos katt	76

Läkemedelsmonografi

Asmanex Twisthaler (mometasonfuroat)	78
Elidel (pimekrolimus)	79
Ezetrol (ezetimib)	82
Levitra (vardenafil)	87
NuvaRing (etonogestrel/etinylostradiol)	90

Publicerade monografier 2002–2003 ..

Biverkningsblanketter

Biverkningsblankett	95
Vad ska rapporteras?	96
Biverkningsblankett för djur	97



Information från Läkemedelsverket

Box 26, 751 03 Uppsala
Telefon 018-17 46 00
Telefax: 018-54 85 66

Ansvarig utgivare:
Gunnar Alvan

Redaktion:

Brigita Jansson Delslind, Christina Brandt,
Björn Beermann och Malika Hadrati
Ytterligare exemplar kan rekvireras från

Enheten för läkemedelsinformation och läkemedel i användning

ISSN 1001-7104

Elanders Gotab 42774, Stockholm 2003

Ökad säkerhet för Europas patienter med EudraVigilance

Biverkningar av läkemedel rapporteras idag nationellt från patientens läkare till regionala biverkningscentra, för vidare sammanställning i en nationell databas hos Läkemedelsverket. Rapporter för centralt godkända läkemedel förs sedan vidare till European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), den europeiska läkemedelsmyndigheten.

Snabbt och säkert med EudraVigilance

EudraVigilance är ett omfattande projekt med mål att implementera en elektronisk biverkningsrapportering med en gemensam farmakologisk databas och en gemensam procedur för nätverk inom EU.

– Ledtiden från första rapporten om en misstänkt biverkning till verifiering och åtgärd minskar avsevärt med detta system, säger Gunilla Sjölin-Forsberg, chef för Biverkningsenheten. De gemensamma standarderna gör också att vi snabbare kan tolka rapporterna, utan att behöva behärska olika nationella klassificeringssystem.

Systemet stödjer utbyte, utvärdering, kvalitet och signalspaning baserade på de lagstiftande reglerna vad som gäller biverkningsrapportering och berör EMA, Europeiska kommissionen, läkemedelsföretag (MAH) och de nationella myndigheterna (MS).

EudraVigilance ger en snabb och säker biverkningsrapportering för de läkemedelsprodukter som är godkända för både human och veterinär användning. Rapporteringen sker antingen via EMA:s gateway eller via en webbaserad applikation.

Den elektroniska överföringen av biverkningsrapporter, ICH E2B, sker efter ett flertal standardiseringar som har antagits av EMA, MS och MAH.

Standardiserade rapporter med MedDRA

MedDRA är en internationell terminologi för att koda bl.a. sjukdomar, diagnoser, symtom, indikationer, resultat från laboratorieundersökning, individers medicinska och sociala historia etc.

International Conference on Harmonisation (ICH) beslutade redan 1994 att systemet ska använ-

das som standardterminologi för medicinska data i kommunikationen mellan läkemedelsmyndigheterna och läkemedelsföretagen i Europa, USA och Japan.

All biverkningsrapportering, oavsett format, ska från januari 2003 ske med hjälp av MedDRA-terminologin. Med standardiseringen kan biverkningar snabbare uppmärksammas och härledas i ett internationellt perspektiv.

MedDRA baseras på de kodade terminologier som vanligtvis har använts vid kodning av sjukdomar och biverkningar, exempelvis WHO-ART och ICD-9. Ansvaret för att distribuera MedDRA i form av en prenumeration med kontinuerlig uppdatering har ett företag med namnet MSSO (the Maintenance and Support Services Organization).

Testfas startar i vår

Läkemedelsverket har varit delaktig i projektet sedan 2000. Under våren 2003 startar Läkemedelsverket testfaser mot läkemedelsindustrin. Samtidigt planerar EMA och MS att ge utbildning i EudraVigilance för berörda parter.

Information om projektets utveckling publiceras löpande på Läkemedelsverkets webbplats.

Kontaktpersoner

EudraVigilance & E2B:

Åsa Kling

IT-koordinator, systemförvaltare

Biverkningsenheten, Läkemedelsverket

Tel: 018-17 47 71

E-post: asa.kling@mpa.se

Kontaktperson för implementeringen av EudraVigilance är EMAs koordinator. Kontakta EMA för mer information.

MedDRA:

Kerstin Jansson

apotekare, MedDRA-koordinator

Biverkningsenheten, Läkemedelsverket

Tel: 018-17 36 34

E-post: kerstin.jansson@mpa.se

Länkar

- EMEA – European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
- Eudravigilance – policy paper, Guidance for electronic transmission of ICSRs
- FDA – Food and Drug Administration, US
- Cyclone Commerce – Gateway
- ICH Standard
- MedDRA terminologi
- The Rules Governing Medicinal Products in the European Union (Vol 9).

Nepresol (dihydralazin) avregistreras den 31 juli 2003

Tillverkaren av Nepresol (dihydralazin), har beslutat avregistrera produkten Nepresol, vilket numera används i liten omfattning, ges i enstaka fall som en del av den initiala behandlingen av malign hypertoni. I de fall tillfredsställande peroral behandling med godkända läkemedel ej är möjlig eller bedöms behöva kompletteras med parenterala finns bland de godkända alternativen, förutom diuretika och

nitroglycerin även Trandate (labetalol) och Catapresan (klonidin) att tillgå. Andra hypertonimedel tillgängliga i injektionsform är ACE-hämmare (Renitec) och beta-1-receptorblockerare (Seloken, Tenormin), vilka dock sällan torde komma till användning vid malign hypertoni. Nepresol kommer fortsatt att finnas tillgängligt på licens.

Xenical (orlistat) är åter subventionerat, men med restriktioner

Antiobesitasläkemedlet Xenical lanserades i Sverige 1999. Läkemedlet ingick i dåvarande högkostnads-skyddet till dess regeringen i förordningen (1996:1294) om högkostnadsskydd i april 2001 undantog receptbelagda läkemedel för behandling av fetma från högkostnadsskyddet.

Den fjärde juni 2003 beslutade Läkemedelsför-månsnämnden att Xenical åter ska ingå i läkeme-delsförmånerna för behandling av överviktiga pa-tienter som har ett BMI på minst 28 kg/m² och som lider av typ 2 diabetes. I övrigt skall läkemedlet ingå i förmånerna endast för dem som har ett BMI ≥ 35 kg/m². Detta är en skärpning i förhållande till god-

känd indikation som inkluderar patienter med BMI ≥ 30 kg/m² samt patienter med BMI ≥ 28 kg/m² och samtida riskfaktorer.

För subventionering krävs också att godkänd indikation i övrigt följs vilket innebär att behandling med orlistat bör endast påbörjas om enbart diet tidigare har givit en viktminskning på minst 2,5 kg under en period av fyra på varandra följande veckor. Behandling med orlistat bör avbrytas efter 12 veckor om patienterna inte har lyckats gå ner minst 5 procent av den kroppsvikt som uppmättes innan behandling med orlistat påbörjades.

Informera diabetespatienten om skillnaderna mellan blod- och plasmaglukosmätare!

Svensk Förening för Diabetologi (SFD) har uppmärksammat de problem som kan uppstå genom att hemmätare som används vid analys av helblod för patienternas egenkontroll av diabetes visar glukoshalten antingen som blod- eller plasmaglukos (mmol/L). En viktig skillnad mellan dessa metoder är att plasmaglukosvärdet ligger cirka 11% högre än blodglukosvärdet. En arbetsgrupp med representation från SFD, Svensk Förening för Sjuksköterskor inom Diabetesvård, Svensk Förening för Allmänmedicin, Socialstyrelsen och Läkemedelsverket har nu tagit fram information till förskrivare och användare av hemmätare och denna presenteras här (jfr. SFD:s hemsida www.diabetolognytt.se).

Införandet av EU-direktivet för *in vitro* diagnostik (98/79/EC, LVFS 2001:7) har medfört en intensifierad granskning av dokumentationen och produktsäkerheten inom laboratoriemedicin. Kraven på tillverkare har ökat främst genom att tydlig information skall ges i användarinstruktioner i synnerhet för självttestprodukter. Läkemedelsverket, som har tillsynsansvaret för produkter och tillverkare, skall tillse att CE-märkta produkter på den svenska marknaden följer dels de krav som ställs av en enig användarprofession samt att direktivets föreskrivna krav efterlevs. CE-märkningen blir obligatorisk från den 7 december 2003. För alla nya produkter som sätts på marknaden skall produktfunktionen tydligt förklaras vilket för produktgruppen självtester för diabetiker innebär att analyssvaret avseende glukoshalt ges i enheten mmol glukos per liter plasma.

Övergång från blodglukos till plasmaglukos i hemmätare för glukos

Bakgrund

Vid diabetes mellitus rekommenderas egenmätning av blodglukos som en viktig del av egenvård och som ett instrument att styra behandlingen. I Sverige har principen för patientnära mätare (exempelvis mätare på mottagningar och vårdavdelningar) och hemmätare (patientens egen mätare) varit att glukoshalten presenteras som helblodsglukos. Sedan några år finns på marknaden även mätare som är plasmakalibrerade (d.v.s. visar plasmaglukos och ej

blodglukos i displayen). Plasmavärdet är omkring 11% högre än blodglukosvärdet och för patienten kan sammanblandning innebära en risk för feltolkning vid låga glukosnivåer, exempelvis hos gravida med krav på mycket välreglerat glukosläge, inför bilkörning, vid växling mellan blod- och plasmakalibrerade mätare. Internationellt är plasmakalibrerade mätare vanligast. I de nordiska grannländerna har man övergått eller står i begrepp att övergå till plasmakalibrerade mätare. En majoritet av centrallaboratorierna i Sverige har under senare år övergått till plasmaglukos för laboratorieanalyser av glukos. Det är önskvärt med en harmonisering internationellt och mellan olika nivåer i vårdkedjan.

Svensk Förening för Diabetologi (SFD) och Svensk Förening för Sjuksköterskor inom Diabetesvård (SFSD) har därför under hösten 2002 initierat en arbetsgrupp för övergång från blod till plasmaglukos i hemmätarna. Deltagare i arbetsgruppen har varit representanter från de båda föreningarna samt från Apoteket och glukosmätartillverkarna. Informationsmaterial och tillvägagångssätt för övergången har diskuterats med företrädare för Läkemedelsverket, Socialstyrelsen, Diabetesförbundet, Equalis och Svensk förening för Klinisk Kemi (SFKK). SFKK har parallellt behandlat frågan om de cirka 5 000 patientnära blodglukosmätarna i vården (information om detta skickas separat).

Risker vid övergång

Växling från mätare visande glukos i blod till plasmavisande mätare kan innebära risk för oväntade och i värsta fall allvarliga hypoglykemier hos patienter med strikta gränser för glukoskontroll, exempelvis under graviditet eller hos patienter med svårigheter att känna hypoglykemiska varningssymptom. Risker finns också vid bilkörning om patienten kör vid en glukosnivå som tidigare varit "säker" i tro att mätaren visar blodglukos.

Hemmätarna används av anhöriga och vårdpersonal på särskilda boenden/äldreboenden och vid växling från blod- till plasmavisande mätare skulle åtgärd vid hypoglykemi kunna försenas om symtom uppträder vid "ny" glukosnivå.

Vid hög insulinkänslighet kan risk för hypoglykemi möjligen uppstå genom att ett plasmaglukosvär-

de, feltolkat som blodglukosvärde, föranleder en för hög insulindos.

Det är vårdgivarens ansvar att informera patient, anhöriga och vårdpersonal.

Eftersom plasmavisande glukosmätare funnits på marknaden sedan flera år finns ett antal patienter som redan bytt till denna typ av mätare. Övergången torde inte innebära några problem hos patienter med ett stabilt glukosläge med höga värden av glukos där avvikelser mellan prover tagna med samma instrument kan vara större än den 11% skillnaden mellan plasma och blodglukos.

CE-märkning av in vitro diagnostiska produkter

Från och med den 7 december 2003 skall alla IVD-produkter som sätts på marknaden vara

CE-märkta (jfr. Läke-medelsverkets Föreskrifter 2001:7 och 2001:8). Produkter utan CE-märke som redan satts på marknaden får tas i bruk under ytterligare två år. Det skall dock tydligt framgå i användarinstruktionen hos en produkt, oavsett om den har CE-märke eller ej, vilken mätprincip som gäller. En produktförändring skall tydligt meddelas på ett sätt som säkerställs i tillverkarens riskanalys. Patienten/användaren skall göras uppmärksam på vilken mätstorhet som tillämpas.

Tidsplan

Övergång från blodvisande till plasmavisande glukosmätare/stickor kommer att ske successivt från juni 2003 och beräknas vara avslutad mars 2004, den tidpunkt när blodvisande glukosstickor/mätare ej längre kommer att distribueras eller försäljas.

Genomförande

Vårdgivare med ansvar för patienter med diabetes skall i de fall som berörs informera om övergången. Uppgift om tidpunkten för övergång för de olika produkterna lämnas till vårdgivarna direkt av företagen eller via Apoteket AB.

Övergången sker antingen genom byte till ny typ av teststicka eller genom inbyte av mätaren. För några blodvisande mätare av äldre modell kommer teststickor för plasmaglukos ej att tillhandahållas utan mätaren måste bytas till en senare modell.

I tabellen finns uppgifter om vilka mätare som idag visar blod- respektive plasmaglukos och vad

övergång från blod till plasmaglukos innebär för respektive modell.

På apoteket

För de modeller där teststickan byts ut kommer ett unikt varunummer för plasmaglukosstickor att användas. Patient med hjälpmedelskort gällande blodglukosstickor (äldre varunummer) eller hjälpmedelskort där varunummer saknas kommer att få de ersättande plasmaglukosstickorna (nytt varunummer) på apoteket. Apotekspersonalen ombesörjer i dessa fall att skriftlig och muntlig information ges till patienten om övergången.

Övergång från blodglukos till plasmaglukos i patientnära mätare på avdelningar och mottagningar

På en mottagning eller vårdavdelning bestäms glukosnivån på patienter med känd diabetes med acceptabel precision med patientnära mätare. Tempot i övergången från blodglukos till plasmaglukos bestäms av ansvarig vårdenhetsöverläkare/vårdcentralschef tillsammans med i förekommande fall centrallaboratoriet. De enheter som använder Hemocue® kommer också successivt tillsammans med företaget och/eller centrallaboratoriet att gå över till plasmaglukos.

För diabetesdiagnostik krävs som tidigare provtagning i omedelbar närhet till centrallaboratorium för omedelbar analys eller en patientnära apparat med hög noggrannhet, Hemocue®. Denna apparat kommer efter övergång till plasmaglukos att ha kvar sin noggrannhet för diagnostik, d.v.s diabetes definieras då som plasmaglukos 7,0 mmol/L eller högre efter åtta timmars fasta upprepat en gång.

Vidare information

Information om övergång från blodglukos till plasmaglukos i egenmätare för glukos finns att läsa på: www.diabetolognytt.nu/update/index.html

Viktig information till dig som mäter blodsocker!

Under 2003 kommer alla blodsockermätare för hemmabruk att övergå till att visa plasmaglukos (i stället för blodglukos)

Detta innebär att Du:

Plasmakalibrerade mätare och teststickor

Genera/agent för mätare	Mätare	Teststicka	Leverantör av teststickor	CE-märkning
Abbott/Medisense AB	Precision Xtra	Precision Xtra Plus Medisense	Abbott/Medisense AB	JA
Abbott/Medisense AB	Precision Easy		Abbott/Medisense AB	JA
Abbott/Medisense AB	Soft-sense	Soft-sense	Abbott/Medisense AB	JA
		Precision Plus Electrodes	Abbott/Medisense AB	Inom 1 - 3 månader
		Precision Plus Electrodes	Cross Pharma AB	NEJ
		Precision Plus Electrodes	Medartuum AB	NEJ
		Precision Plus Electrodes	Netpharma AB	NEJ
		Precision Plus Electrodes	Paranova AB	NEJ
		Precision Xtra Plus	Cross Pharma AB	NEJ
		Precision Xtra Plus Paranova	Paranova AB	NEJ
LifeScan	Euroflash	Euroflash	LifeScan	JA
		Euroflash	Cross Pharma AB	NEJ
LifeScan	One Touch Ultra	One Touch Ultra	LifeScan	JA
		One Touch Ultra	Cross Pharma AB	NEJ
LifeScan	InDuo (One Touch Ultra)		LifeScan	JA
LifeScan	GlucoTouch	GlucoTouch	LifeScan	JA
		GlucoTouch	Cross Pharma AB	NEJ
		GlucoTouch Medartuum	Medartuum AB	NEJ
		Euroflash Medartuum	Medartuum AB	NEJ
		Euroflash Paranova	Paranova AB	NEJ
Meda	Prestige IQ	Prestige IQ	Meda	JA
Rubin Medical	GlucoMen Glyco	GlucoMen Sensor	Rubin Medical	JA, dec 03
	GlucoMen PC			

Helblodskalibrerade mätare och teststickor

Genera/agent för mätare	Mätare	Teststickor	Leverantör av teststickor	Vid övergång till plasma:	CE-märkning
Abbott/Medisense AB		Exactech Medisense	Abbott/Medisense AB	försvinner	
Bayer AB	Ascensia DEX II	Ascensia Autodisc	Bayer AB	Mätarbyte	JA
Bayer AB	Ascensia Elite (tidigare namn: Glucometer Elite)	Glucometer Elite	Bayer AB	Ny teststicka	JA
Bayer AB	Ascensia XL	Glucostix Bayer	Bayer AB	försvinner	
Bayer AB	Gluki	Glucostix Medartuum	Medartuum AB	försvinner	
		Glucometer Elite Cross Pharma	Cross Pharma AB		NEJ
		Glucometer Elite Medartuum	Medartuum AB		NEJ
		Glucometer Elite Netpharma	Netpharma AB		NEJ
		Glucometer Elite Paranova	Paranova AB		NEJ
Disetronic Medical Systems AB	Freestyle	Freestyle	Disetronic Medical Systems AB	Mätarbyte	JA
		Freestyle	Cross Pharma AB		NEJ
HaeMedic AB	GlucoSure II	GlucoSure	HaeMedic AB	Ny teststicka	JA (före 030701)
HaeMedic AB	GlucoSure Plus		HaeMedic AB	Ny teststicka	JA (före 030701)
HemoCue AB	HemoCue	HemoCue	HemoCue AB	Mätarkalibrering	JA
LifeScan	OneTouch	One Touch LifeScan	LifeScan	Ny teststicka	JA
		One Touch Cross Pharma	Cross Pharma AB		NEJ
		One Touch Medartuum	Medartuum AB		NEJ
		One Touch Netpharma	Netpharma AB		NEJ
		ONDIAB	Medartuum AB		NEJ
Roche Diagnostics	Accu-Chek Sensor (tidigare namn: Accutrend Sensor)	Accu-Chek Sensor Comfort Glucose	Roche Diagnostics	Ny teststicka	JA
Roche Diagnostics	Accu-Chek Compact	Accu-Chek Compact Glucose	Roche Diagnostics	Ny teststicka	JA
		Accu-Chek Compact Glucose	Cross Pharma AB		NEJ
Roche Diagnostics	AccuChek Inform	AccuCheck Sensor Comfort Glukos	Roche Diagnostics		JA
		Accu-Chek Sensor Comfort Glucose	Cross Pharma AB		NEJ
		Accutrend-glucose Cross Pharma	Cross Pharma AB	försvinner	
		Accu-Chek Sensor Comfort Glucose	Medartuum AB		NEJ
		Accu-Chek Sensor Comfort Glucose	Paranova AB		NEJ
		Accutrend-glucose Paranova	Paranova AB	försvinner	
Blodvisande mätare som ej längre försäljs och för vilka blodvisande stickor försvinner					
Abbott/Medisense AB	Exactech	Exactech	Abbott/Medisense AB	försvinner	
		Exactech Medartuum	Medartuum AB	försvinner	
Roche Diagnostics	Accutrend Alpha		Roche Diagnostics	försvinner	
Roche Diagnostics	Accutrend Mini		Roche Diagnostics	försvinner	
Roche Diagnostics	Reflux		Roche Diagnostics	försvinner	
		BM-test Glycemie 1-44 Medartuum	Medartuum AB	försvinner	

eva.toft@ersta.se

2003-05-14

1) Får nya teststickor från apoteket om Du har någon av följande mätare:

- Elite, Elite XL, Glucosure, One Touch, Accu-Check Sensor, Accu-Check Compact

2) Via tillverkaren får byta Din mätare kostnadsfritt om Du har någon av följande mätare:

- Dex, Freestyle, HemoCue (omställning av mätaren)

Efter byte av teststickor eller mätare kommer det nya plasmavärdet att visas i mätaren. Ingen åtgärd krävs av Dig.

Plasmaglukosvärdet är 8%–12% högre än blodglukosvärdet beroende på vilken mätare Du har.

Vad som gäller just Din mätare finns angivet på bipacksedeln till teststickorna eller till den nya mätaren.

Exempel på omräkning från blodglukos till plasmaglukos om plasmavärdet är 10% högre:

Blodglukosvärde 10,0 mmol = plasmaglukosvärde 11,0 mmol

Blodglukosvärde 2,5 mmol = plasmaglukosvärde 2,8 mmol

För de flesta kommer övergången inte att märkas, men ökad vaksamhet krävs vid låga blodsocker.

Har Du frågor kontakta Din diabetessjuksköterska/läkare eller företaget som säljer mätaren.

Information kan även hämtas på:

<http://www.diabetologytt.nu/update/index.html>

*Christian Berne, ordförande
Svensk Förening för Diabetologi,
SFD*

*Margareta Nilsson, ordförande
Svensk Förening för Sjuksköterskor
inom Diabetesvård, SFS*

*Gunnar Carlgren, Svensk
Förening för Allmänmedicin,
SEAM*

*Jan Reuterby,
Läkemedelsverket*

Behandlingsrekommendation

Behandling med lipidsänkande läkemedel vid prevention av hjärt-kärlsjukdomar

Sedan de föregående rekommendationerna om behandling av hyperlipidemi publicerades 2000 från Läke-medelsverket har ny dokumentation om statinernas effekt tillkommit. Trots all ny kunskap måste dock en del rekommendationer också baseras på klinisk erfarenhet och extrapolering från interventionsstudier. Ett multifaktoriellt synsätt vid handläggning har vunnit erkännande, och behandlingen bör inriktas på patientens totala kardiovaskulära risk och inte endast baseras på resultat av lipidanalyser.

Målgrupper för mätning av blodlipider

Det är främst motiverat att mäta lipider hos individer med manifest kranskärlssjukdom eller annan aterosklerotisk kärlsjukdom samt hos personer med ökad risk på grund av:

Diabetes mellitus; rökning; hypertoni; övervikt, framför allt bukfetma; kronisk njursjukdom. Förekomst av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom som debuterat tidigt hos föräldrar, syskon och/eller barn (män före 55 år, kvinnor före 65 år).

Förekomst av uttalad hyperkolesterolemi ($>7,5$ mmol/L) hos föräldrar och/eller syskon.

Befolkningsinriktad screening av hyperkolesterolemi saknar idag ett vetenskapligt underlag vad beträffar klinisk nytta och kostnadseffektivitet.

Vilka lipidanalyser är motiverade?

Totalkolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider. Vid förhöjda värden är upprepat fastprov önskvärt. Bestämning av apolipoprotein B och A I kan för den specialintresserade tillföra ytterligare information för bedömningen av riskprofilen.

Riskgrupper

Bedömning av lipidvärden

Vid bedömning av uppmätta lipidvärden och inför ställningstagande till behandling måste hänsyn tas till vilken riskgrupp patienten tillhör.

Dessa är:

1. Patienter med mycket hög risk på grund av
 - etablerad kranskärlssjukdom (CHD)
 - annan aterosklerotisk sjukdom såsom genom-

gången TIA, ischemisk stroke eller perifer kärlsjukdom

- diabetes mellitus.

2. Personer med hög risk för utveckling av CHD, på grund av
 - Hypertoni
 - Rökning
 - Övervikt, särskilt bukfetma
 - Kronisk njursjukdom inklusive njurtransplantation.
3. Personer med ärftliga faktorer, dvs. om föräldrar, syskon och/eller barn har tidig debut av CHD eller annan aterosklerotisk sjukdom (män före 55 år, kvinnor före 65 år).

Generellt sett ökar risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom med åldern, men samtidigt minskar risken av en förhöjd kolesterolnivå något. Förhöjt kolesterolvärde är en starkare riskindikator hos män än hos kvinnor.

För sammanvägning av de olika riskfaktorerna hänvisas till olika system för beräkning av "riskscore" (t.ex. www.escardio.org/scinfo/Guidelines/98prevention.pdf, www.chd-taskforce.com, alternativt European Heart Journal 2003). Utifrån data från Framinghamstudien har en 20-procentig risk för insjuknande i CHD inom en tvåårsperiod föreslagits som värde för profylaktisk behandling (primärprevention). I första hand används då livsstilsåtgärder.

Faktaruta 1

Önskvärd nivå

Kolesterol

<5,0 mmol/L*

LDL kolesterol

<3,0 mmol/L*

Indikatorer för ökad risk

Triglycerider

>2,0 mmol/L

HDL kolesterol

<1,0 mmol/L

Triglycerider >2 mmol/L och HDL-kolesterol <1,0 mmol/L kan stärka indikationerna för behandling.

*Hos patienter med mycket hög risk kan behandlingsindikation föreligga även vid lägre värden.

Övriga undersökningar vid förhöjda lipidnivåer

För att kunna utesluta sekundär hyperlipidemi bör den laborativa minimiutredningen omfatta: S-kreatinin, U-protein (albumin), aminotransferaser, GT, S-urat, faste-B-glukos samt TSH.

Vårdnivå avseende utredning och behandling

Sjukvårdsorganisationen bör i första hand ta hand om de patienter med förhöjd risk för aterosklerotiska komplikationer som redan behandlas inom sjukvårdens ram, dvs. patienter som har aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom och patienter som behandlas för t.ex. diabetes eller hypertoni. I görligaste mån bör därför kontrollerna av hyperlipidemi samordnas med kontroller planerade av annat skäl. Innan medikamentell behandling påbörjas, bör betydelsen av både den relativa och den absoluta risken samt av livsstilsförändringar övervägas och patienten informeras om detta.

De flesta individer med hyperlipidemi kommer att handläggas inom primärvården, där även de flesta patienter med hypertoni och diabetes omhändertas. Det är viktigt att samarbetet med det lokala sjukhusets medicinska klinik är väl etablerat, att lokala handlingsprogram utarbetas och att komplicerade fall, eller sådana som ej svarar tillfredställande på behandling, kan remitteras till särskilt kunnig och intresserad läkare.

Behandling

Livsstilsåtgärder

Den vetenskapliga grunden för livsstilsåtgärder har ytterligare stärkts. Flera kontrollerade randomiserade studier har visat klara effekter på lipider och kardiovaskulär sjukdom. Mot bakgrund av att övervikt och därtill relaterade metabola rubbningar ökar i den svenska befolkningen finns en stor potential för livsstilsintervention. Livsstilsintervention kan utnyttjas vid alla former av hyperlipidemi, i alla åldrar och saknar allvarliga biverkningar. Behovet av läkemedel kan minska (evidensgrad 1a).

Rökning

Den viktigaste enskilda åtgärden för en individ med hög risk för hjärt-kärlsjukdom är att undvika tobaksrökning.

Mat

De principer för kostbehandling som gäller vid hyperlipidemi är i allt väsentligt desamma som vid diabetes mellitus och hypertoni. De överensstämmelser i huvudsak med de rekommendationer som gäller för hela befolkningen. Det är dock särskilt angeläget att dessa rekommendationer följs vid nämnda metabola rubbningar. Även en liten till måttlig viktnedgång har stor betydelse. Det är viktigt att aktivt stödja patienten genom att tillhandahålla lättillgänglig skriftlig information om bra matvanor samt att aktivt följa upp hur livsförändringar kan genomföras.

Faktaruta 2 Kostråd i praktiken*Ät mer av*

- Grönsaker, bönor och rotfrukter
- Fukt och bär
- Fiberrikt bröd, pasta, ris och gryn
- Fisk och magert kött

Ät mindre av

- Fet ost, grädde, feta desserter
- Hårda matfetter som hushållsmargarin och smör, som bör ersättas av mjukt eller flytande matfett, t ex mjuka bordsfetter, raps- eller olivolja, flytande margarin
- Feta kött- och charkuteriprodukter
- Snacks, kaffebröd, socker och godis.

Motion

Det är väsentligt att betona den stora betydelsen av upprepad och regelbunden motion, helst dagligen men minst två till tre gånger per vecka, gärna av måttlig intensitet under en halv till en timme, t.ex. promenader eller cykling, simning, joggning eller skidåkning. Motion har en generell betydelse för att minska sjuklighet och död i hjärt-kärlsjukdomar. De positiva effekterna förmedlas via många mekanismer, exempelvis påverkas glukos-insulinomsättning och lipoproteinmetabolism. Information om fysisk aktivitet finns på hemsidan <http://bli.fysisktaktiv.nu>

Alkohol

Bland personer med höga blodfetter, särskilt bland dem med hypertriglyceridemi, finns en anhopning av individer med överkonsumtion av alkohol. Detta leder ofta även till övervikt. Däremot synes måttliga mängder alkohol ha en gynnsam effekt på risken för koronarsjukdom.

Allmänna farmakoterapeutiska synpunkter på lipidsänkande läkemedel

Sex principiellt skilda grupper av lipidsänkande läkemedel finns tillgängliga i Norge och Sverige (skillnader mellan Norge och Sverige framgår av Tabell I): kolesterolsynteshämmare (statiner), gallsyrabindare (resiner), fibrater, nikotinsyrapreparat, omega-3-fettsyror och kolesterolsorptionshämmare.

Kolesterolsynteshämmare (statiner)

Statiner är idag förstahandspreparat vid behandling av hyperlipidemi för att minska risken för hjärt-kärlsjukdom hos vuxna med hög risk.

Aktuella läkemedel: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin.

Verkningsmekanism: Statiner verkar genom att hämma HMG-CoA-reduktas, det enzym som katalyserar det hastighetsbegränsande steget i kolesterolsyntesen. Den minskade syntesen av kolesterol leder till ökad LDL-receptoraktivitet i levern, vilket i sin tur ökar katabolismen av plasma-LDL med lägre LDL-kolesterolnivå som följd. Dessutom finns visst stöd för att statinerna kan ha andra effekter som motverkar uppkomsten och konsekvenserna av ateroskleros.

Effekt: Vid hyperkolesterolemi kan statiner dosberoende sänka plasmakolesterol med upp till 50%. Denna sänkning beror framför allt på en reduktion av LDL-kolesterol med upp till 70%. Triglyceriderna reduceras beroende på utgångsvärde. Personer med normala triglyceridnivåer får en reduktion med cirka 10–20%, medan personer med förhöjda triglyceridnivåer uppnår en upp till 40%-ig reduktion av dessa. HDL-kolesterol kan stiga med omkring 5–10% (beroende på preparat och dosering) (alla evidensgrad 1).

Simvastatin och pravastatin har i flera studier visats minska kardiovaskulär morbiditet och mortalitet samt total mortalitet hos patienter med aterosklerotisk kärlsjukdom. Simvastatin har dessutom visats minska risken för kardiovaskulära händelser hos diabetiker utan känd CHD. I en studie har även atorvastatin visats ha effekt hos patienter med

hypertoni och flera andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Fluvastatin har i en studie visats minska risken för icke-fatal hjärtinfarkt samt kardiell mortalitet hos njurtransplanterade patienter. Alla de godkända preparaten har gynnsamma effekter på olika markörer för aterosklerosprocessen inklusive angiografiska resultat. I primärpreventiva studier har atorvastatin, lovastatin, pravastatin, och simvastatin visats reducera koronar morbiditet och mortalitet. Statiner kan även minska risken för stroke och då främst icke-fatal stroke (alla evidensgrad 1).

Biverkningar: Enligt nuvarande erfarenheter tolereras statiner i regel väl men gastrointestinala besvär är vanliga. Lättare öknings av aminotransferaser och kreatinkinaser har noterats och är dosberoende. Lätta muskelsmärter förekommer utan ökning av kreatininas. I mycket sällsynta fall (<0,1%) har rabdomyolys uppträtt med en mortalitet på cirka 10%. Risken för rabdomyolys är dosberoende.

Interaktioner: Statiner kan interagera med bl.a. ciklosporin, erytromycin, cimetidin och svampmedel som innehåller azolderivat, vilket kan leda till höga statinkoncentrationer. Detta ökar risken för muskelbiverkningar. Fluvastatin, pravastatin och rosuvastatin bedöms utifrån kunskap om metabolismvägar ha färre interaktioner än övriga. Fall av allvarliga muskelbiverkningar (rabdomyolys) finns också rapporterade vid samtidig behandling med statiner och fibrater eller nikotinsyra. Om kombinationen bedöms indicerad bör ökad observans avseende biverkningar iakttagas.

Monitorering: Aminotransferaser mäts före insatt behandling och inom tre månader efter behandlingsstart eller vid dosändring, och därefter vid lipidkontrollerna. Hos patienter som får muskelsymtom skall CK mätas.

Säkerhetsvärdering: Se ovan under Biverkningar. Tillgänglig dokumentation talar för att säkerheten är tillfredsställande även vid långtidsanvändning hos patienter upp till 70 år.

Vid analyser av de stora statinstudierna har ingen ökning av "icke hjärtrelaterad" död eller sjuklighet noterats. En något ökad risk för cancer hos pravastatinbehandlade patienter i åldersgruppen över 70 år har nyligen rapporterats i en studie (PROSPER). En fortsatt utvärdering av denna studie pågår för närvarande. Vad avser uppkomsten av diagnostiserad cancer visade metaanalyser av alla pravastatinstudier, andra statsstudier och alla statinstudier sammantagna ingen ökad risk. Det är möjligt att de

skillnader i antal fall av cancer mellan placebo- och behandlingsgrupper som noterats i enstaka studier beror på slumpen. Den högre åldern hos patienterna i PROSPER, jämfört med andra studier, kan även ha haft betydelse. Det bör dock noteras att studiernas längd varit begränsad (upp till fem år). Längre tids uppföljning behövs för att säkerställa det verkliga förhållandet.

Gallsyrabindare (resiner)

Gallsyrabindande resiner används sällan som monoterapi, utom ibland till barn/ungdomar med familjär hyperkolesterolemi. Resiner kan kombineras med statiner när man inte når behandlingsmålen med enbart statin.

Aktuella läkemedel: Kolestyramin och kolestipol.

Verkningsmekanism: Resinerna binder gallsyror i tarmen och bryter deras enterohepatiska kretslopp. Den ökade gallsyrautsöndringen leder till en kompensatorisk aktivering av gallsyrasyntesen i levern och en ökad kolesterolkatabolism. Det förhöjda kolesterolbehovet i levercellerna stimulerar LDL-receptoraktiviteten och ökar också kolesterolsyntesen i levern. Nettoeffekten blir en sänkning av LDL-kolesterolnivån.

Effekt: Resiner sänker totalkolesterol på ett dosberoende sätt. Vid normal dosering sänker resiner totalkolesterol med cirka 20%. Patienter som behandlas med statiner kan erhålla en ytterligare sänkning av totalkolesterol vid tillägg av resin. HDL-kolesterol stiger något. Hos patienter med höga triglyceridnivåer finns risk för ytterligare ökning av dessa. Kolestyramin har i en stor primärpreventiv studie på män visats reducera morbiditeten i ischemisk hjärtsjukdom. I studier med koronarangiografi har resiner, ensamma och framför allt i kombination med andra lipidsänkande läkemedel, visats kunna påverka aterosklerosprocessen gynnsamt.

Biverkningar: Resiner kan vara besvärliga att ta på grund av obehaglig smak och konsistens. Förstoppning, illamående och diffusa magbesvär är vanliga. Dessa besvär kan ofta minskas genom en långsam dosökning och noggranna instruktioner om beredning och dosering samt genom tillägg av bulklaxativ vid behov.

Interaktioner: Resiner interagerar framför allt genom att minska absorptionen av ett flertal olika läkemedel, som t.ex. orala antikoagulantia, vissa statiner,

Behandling med lipidsänkande läkemedel vid prevention av hjärt-kärlsjukdomar

nikotinsyra, fibrater, digoxin och tyreoidhormoner.

Monitorering: Ej nödvändig avseende säkerheten.

Säkerhetsvärdering: Tillgänglig dokumentation talar för att långtidsbehandling med dessa läkemedel är säker.

Fibrater

Fibrater kan användas för behandling av patienter med kombinerad hyperlipidemi och vid hypertriglyceridemi.

Aktuella läkemedel: Bezafibrat, fenofibrat och gemfibrozil.

Verkningsmekanism: Fibrater har multipla effekter på lipoproteinmetabolismen, bl.a. medierad via aktivering av cellkärnereceptorn PPAR-alfa. Perifert aktiveras även lipoproteinlipas. Kolesterolutsöndringen ökar i gallan.

Effekt: I stora kliniska studier med fibrater sänktes plasmakolesterol med 6–11% och triglycerider med 20–50%. HDL-kolesterol höjdes med 10–20%. Förhöjt LDL-kolesterol reduceras vid behandling med bezafibrat och fenofibrat, men inte av gemfibrozil. Direkta jämförelser saknas emellertid. Vid dysbetalipoproteinemi (typ III hyperlipoproteinemi) kan en kolesterolreduktion upp till 50% och triglyceridreduktion upp till 80% erhållas. Vid en mer uttalad reduktion av triglyceriderna kan samtidigt en måttlig ökning av LDL-kolesterolvån ses. Behandling med gemfibrozil har i studier på män resulterat i reducerad morbiditet i kranskärlssjukdom, framför allt vid kombinerad hyperlipidemi och vid dyslipidemi efter hjärtinfarkt (alla evidensgrad 1).

Biverkningar: Gastrointestinala biverkningar såsom buksmärtor, illamående och diarré förekommer. Dessutom föreligger ökad risk för gallstenssjukdom.

Interaktioner: Fibrater interagerar med perorala anti koagulantia och förstärker deras effekt på koagulationen. Angående interaktioner med statiner, se ovan.

Monitorering: Kontroll av aminotransferaser rekommenderas före insatt behandling och därefter i samband med lipidkontroller.

Säkerhetsvärdering: I sällsynta fall kan rabdomyolys uppkomma, speciellt i kombination med statiner,

varför patienten noggrant måste upplysas om denna möjliga komplikation.

Nikotinsyrapreparat

Nikotinsyrapreparat är fortfarande användbara alternativ vid behandling av hyperkolesterolemi och vid kombinerade hyperlipidemier.

Aktuella läkemedel: Nikotinsyra och niceritrol (prodrug till nikotinsyra).

Verkningsmekanism: Nikotinsyrans huvudsakliga verkningsmekanism är hämning av lipolysen i fettväven. Detta leder till minskad frisättning av fettsyror, vilket i sin tur leder till minskad syntes och utsöndring av VLDL från levern.

Effekt: Vid behandling med nikotinsyra ses en dosberoende reduktion av plasmatriglycerider med 20–80%, framför allt beroende på en sänkning av VLDL. Vid förhöjd LDL-kolesterohalt reduceras LDL-kolesterol med 20–30% och totalkolesterol med 10–20%. HDL-kolesterol kan stiga med 10–20% och ännu mera vid behandling av patienter med uttalad hypertriglyceridemi.

Vid kranskärlsjukdom med hyperlipidemi medför behandling med nikotinsyra, ensamt eller i kombination med fibrat, minskad morbiditet och mortalitet i kranskärlssjukdom och sannolikt även minskad totalmortalitet. Nikotinsyra har också använts i flera s.k. regressionsstudier där det ensamt eller i kombination med andra läkemedel visats påverka aterosklerosprocessen när den studerats med koronarangiografi.

Biverkningar: Nästan alla patienter upplever en intensiv flush som kan försvåra användningen. Denna flush, som framför allt uppträder initialt, kan minskas genom långsam dosökning och fördosering med acetylsalicylsyra. Dyspeptiska besvär är också vanliga. Hudsymtom förekommer, bland annat i form av klåda och hyperkeratos. Andra biverkningar är nedsatt glukostolerans, förhöjd urinsyra (gikt kan utlösas) samt leverpåverkan.

Monitorering: Mätning av fB-glukos, urinsyra och aminotransferaser bör utföras före insatt behandling och regelbundet därefter anpassat efter individen.

Säkerhetsvärdering: Nikotinsyrapreparat har visats vara säkra vid långtidsbehandling.

Fiskolja

Fiskolja används som monoterapi vid behandling av hypertriglyceridemi eller i kombination med statiner vid behandling av kombinerad hyperlipidemi.

Aktuella medel: Omacor. Dessutom finns ett antal triglycerid- och etylesterkoncentrat med omega-3-fettsyrainnehåll från 12–90%.

Verkningsmekanism: Fiskolja verkar bl.a. genom att hämma syntesen av VLDL i levern.

Effekt: Omega-3-fettsyror har en triglyceridsänkande effekt som är dosberoende och relaterad till den initiala triglyceridnivån. Vid de olika typerna av hypertriglyceridemi kan man förvänta en reduktion på 15–60% vid doser överstigande 2 g dagligen. Effekten på LDL- och HDL-kolesterol är obetydlig i klinisk praxis. I en större postinfarktstudie där omega-3-fettsyror gavs, sågs en signifikant minskning av dödsfall relaterade till kardiovaskulär sjukdom (evidensgrad 1b).

Biverkningar: Gastrointestinala biverkningar är vanligast.

Monitorering: Krävs ej

Säkerhetsvärdering: Fiskolja kan förlänga blödningstiden, varför viss försiktighet bör iaktas vid behandling med trombocythämmare och antikoagulantia.

Kolesterolabsorptionshämmare

Nyligen har ezetimib godkänts för behandling av primär hyperkolesterolemi, homozygot familjär hyperkolesterolemi, samt homozygot sitosterolemi.

Aktuella medel: Ezetimib

Verkningsmekanismer: Medlet hämmar selektivt upptaget av kolesterol och närbesläktade steroler i tarmen.

Effekt: När en låg dos ezetimib ges tillsammans med en låg dos statin uppnås en effekt på lipidvärdena som är jämförbar med den som erhålls med enbart statin i hög dos (evidensgrad 1a). Data avseende effekten på insjuknande i hjärt-kärlsjukdom och död saknas. Se f.ö. läkemedelsmonografi i Information från Läkemedelsverket 2003:4 (se sidan 82).

Läkemedelsval

Statiner är idag den bäst dokumenterade läkemedelsgruppen. Bland olika statiner rekommenderas de som i kontrollerade interventionsstudier visat sig ha dokumenterad effekt på mortalitet och morbiditet och där antalet patienter och interventionstid (patientår) är sådant att allvarliga biverkningar i största mån kunnat uteslutas. Simvastatin och pravastatin har för närvarande den mest omfattande dokumentationen.

Lipidreglerande medikamentell behandling under pågående graviditet bör undvikas. Resiner är enda undantag hos vissa kvinnor med familjär hyperkolesterolemi.

Behandling av patienter med mycket hög risk

A. Patienter med etablerad kranskärlsjukdom eller annan aterosklerotisk kärlsjukdom (sekundärprevention)

Lipidsänkande behandling har visats minska dödlighet och sjuklighet i kardiovaskulär sjukdom hos patienter med etablerad aterosklerotisk kärlsjukdom.

Faktaruta 3 Läkemedelsval för prevention av hjärt-kärlsjukdom vid lipidstörningar

Lipidrubbnig	Rekommenderat läkemedel	Alternativt läkemedel	Kombinationsbehandling
Isolerad hyperkolesterolemi	Statin	Resin	Statin + Resin Alt. Statin + ezetimib
Kombinerad hyperlipidemi	Statin	Fibrat**	Statin + Fibrat
Uttalad isolerad hypertriglyceridemi	Fibrat**	Nikotinsyra**, Omega-3*	

* Ej godkänt läkemedel i Sverige

** Ej godkänt läkemedel i Norge

Behandling med lipidsänkande läkemedel vid prevention av hjärt-kärlsjukdomar

Tabell I Översikt över registrerade lipidsänkande läkemedel (ATC-grupp C10A) som används i Norge (N) och Sverige (S).

Läkemedelsgrupp	Substans	Läkemedelsnamn	Beredningsform, styrka
Statiner	atorvastatin	Lipitor (N, S)	tabl: 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg
	fluvastatin	Canef (N, S)	kapsel: 20 mg, 40 mg
		Lescol (N, S)	kapsel: 20 mg, 40 mg, 80 mg
	lovastatin	Mevacor (N)	tabl: 20 mg, 40 mg
	pravastatin	Pravachol (N, S)	tabl: 20 mg, 40 mg
	simvastatin	Zocord (S)	tabl: 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg
		Zocor (N)	tabl: 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg
	rosuvastatin	Crestor (S)	tabl: 10 mg, 20 mg, 40 mg
Fibrater	bezafibrat	Bezalip (S)	tabl: 200 mg
		Bezalip retard (S)	depottabl: 400 mg
	gemfibrozil	Lopid (S)	tabl: 450 mg, 600 mg; kapsel: 300 mg
	fenofibrat	Lipanthyl (S)	kapsel: 200 mg
Resiner	kolestyramin	Questran (N, S)	dospulver: 4 g
		Questran Loc (N, S)	dospulver: 4 g
	kolestipol	Lestid (N, S)	dospulver: 5 g, 10 g;
		Lestid orange (S)	tabl: 1 g dosgranulat: 5 g
Nikotinsyra och derivat	niceritrol nikotinsyra	Percit (S) Nicangin (S)	tabl: 500 mg brustablett 1 g
Omega-3-fettsyror	eicosapentaensyra- och docosahexaensyraetyl ester	Omacor (N)	kapsel: 840 mg
		Handelspreparat (N, S)	kapsel, flytande
Kolesterolabsorptions-hämmare	ezetimib	Ezetrol (N, S)	tabl: 10 mg

Farmakologisk behandling bör alltid kombineras med anpassade livsstilsmodifierande åtgärder (rekommendationsgrad A). Även kostförändring och annan livsstilsintervention har visat sig ha gynnsam effekt på överlevnad och sjuklighet i några studier (evidensgrad Ib). Avsikten är att även minska den kardiovaskulära risken via andra mekanismer ut-

över att påverka lipidvärdena i gynnsam riktning. En meningsfull vinst av lipidsänkande terapi förutsätter i regel att patienten accepterar behandling under en längre tid och att följsamheten är god. Vid sekundärprevention krävs som regel livslång behandling. Behandlingsprinciperna bör vara detsamma för män och kvinnor när det gäller den som tidi-

gare insjuknat i aterosklerotisk kärlsjukdom (rekommendationsgrad A) eller diabetes (rekommendationsgrad B).

Av olika lipidsänkande läkemedel har statiner bäst dokumenterad effekt, visad i flera stora, randomiserade studier (evidensgrad 1a). Gynnsamma långtidsresultat vad gäller överlevnad och sjuklighet föreligger vid behandling med simvastatin (20–40 mg/dag) och pravastatin (40 mg/dag). Behandlingsvinster finns dokumenterade för både män och kvinnor som varit upp till omkring 80 år gamla vid inklusion samt i subgrupper med typ 2-diabetes och njursjukdom.

I studier av kärlsjuka individer har andelen kvinnor varit cirka 25%. Risken för hjärthändelser har minskat signifikant hos såväl män som kvinnor, men på grund av begränsat antal kvinnor i flertalet studier samt deras något lägre kardiovaskulära risk har det inte gått att påvisa en statistiskt signifikant reduktion av total mortalitet hos kvinnor.

Hos patienter med manifest kranskärlsjukdom eller annan aterosklerotisk kärlsjukdom föreligger indikation för behandling med statin (rekommendationsgrad A). Kvarstående värden över 3,0 mmol/L för LDL-kolesterol under behandling indikerar en ökad risk för nya kardiovaskulära händelser. I dessa fall görs en individuell bedömning av om intensifierad behandling bör erbjudas. Leverpåverkan och allvarliga muskelbiverkningar är sällsynta men dosberoende, vilket bör uppmärksammas om man beslutar att öka dosen.

I den nyligen publicerade Heart Protection Study (HPS) inkluderades patienter med aterosklerotisk kärlsjukdom samt patienter med diabetes eller behandlad hypertoni. Inklusionskriterium var därutöver totalkolesterol $\geq 3,5$ mmol/L. Patienterna i behandlingsarmen fick 40 mg simvastatin/dygn. Man fann en signifikant riskminskning avseende insjuknande i kardiovaskulära komplikationer vare sig initialt totalkolesterol var < 5 mmol/L eller > 6 mmol/L och initialt LDL-kolesterol $< 3,0$ eller $> 3,4$ mmol/L. I alla analyserade subgrupper minskade LDL-kolesterol med cirka 1 mmol/L.

I HPS-studien, som omfattande drygt 5 000 kvinnor, erhöll kvinnor och män samma relativa riskreduktion (men kvinnorna en lägre absolut riskreduktion) avseende hjärthändelser med simvastatinbehandling.

Resultaten i HPS-studien talar för att indikationen för behandling i denna högriskgrupp kan behöva utsträckas till alla patienter med totalkolesterol $> 3,5$ mmol/L. I flera pågående studier kommer

frågan om nedre gränsvärden för statinbehandling att belysas. Även om HPS-studien är en väl genomförd studie, bör resultaten från ytterligare studier inväntas innan man generellt kan rekommendera en stor förändring av indikationen för statinbehandling.

Behandling av hyperlipidemi hos äldre (> 70 år) med kardiovaskulär sjukdom bör följa samma principer som hos yngre (rekommendationsgrad A). Den reducerade risken för hjärt-kärlsjuklighet i den äldsta åldersgruppen vid sekundärpreventiv behandling med statiner torde uppväga den möjliga överrisken för andra sjukdomar, såsom cancer. Lipidreglerande behandling hos äldre bör individualiseras med hänsyn till bakgrundsfaktorer som samsjuklighet, polyfarmaci och livskvalitet.

Behandling med gemfibrozil (600 mg x 2) har i en selekterad manlig patientgrupp haft gynnsam effekt på överlevnad och sjuklighet (evidensgrad 1b).

Lågt HDL-kolesterol ($< 1,0$ mmol/L) och hypertriglyceridemi ($> 2,0$ mmol/L) är oberoende riskmarkörer som kan påverka behandlingsindikationen och preparatval. Orsaken kan vara ogynnsam livsstil eller tillstånd som insulinresistens, nedsatt glukostolerans eller diabetes, särskilt vid bristande glukoskontroll. Förbättringar bör i första hand eftersträvas med hjälp av livsstilsförändringar som ökad motion, förbättrad kost och vid behov glukossänkande farmakologisk behandling. Behandling med fibrat gav en signifikant reduktion av kardiovaskulära händelser i en grupp med lågt HDL-kolesterol (VA-HIT).

B. Patienter med diabetes

Kardiovaskulär sjukdom är den viktigaste orsaken till morbiditet och mortalitet vid diabetes. Den absoluta risken för CHD hos diabetiker är mycket hög, även om den är lägre än för individer med etablerad CHD. Den höga absoluta risken för olika kardiovaskulära katastrofer hos diabetiker motiverar emellertid att dessa fortfarande klassas i Riskgrupp 1, något som också sker i aktuella amerikanska riktlinjer. Behandlingsindikationen avgörs emellertid även för dessa patienter av den totala kardiovaskulära risken. Data från flera studier tyder sammantaget på att statiner ger relevanta absoluta riskreduktioner under fem år (evidensgrad 1a). Behandling av patienter med typ 2-diabetes är på grund av den höga incidensen av hjärt-kärlhändelser effektiv, eftersom den absoluta riskreduktionen blir stor (evidensgrad 1a). Även hos individer med typ 2-diabe-

tes i högre ålder kan det finnas ett värde av behandling. För patienter med typ 1-diabetes innebär samtidig förekomst av mikroalbuminuri eller manifest nefropati en ökad kardiovaskulär risk varför lipid-rubbning (framför allt hyperkolesterolemi) kan utgöra indikation för lipidsänkande behandling (rekommendationsgrad C).

Behandling av patienter med hög risk (primärprevention)

Profylaktisk behandling av personer utan påvisad kärlsjukdom är aktuell när den absoluta risken för att drabbas av kardiovaskulär sjukdom inom tio år uppskattas till minst 20% (bygger på data från Framinghamstudien). För bedömning av den sammanvägda kardiovaskulära risken finns tabeller som baseras på riskalgoritmer.

(www.escardio.org/scinfo/Guidelines/98prevention.pdf, www.chd-taskforce.com)

Under 2003 kommer ett europeiskt riskscoresystem baserat på 12 europeiska kohortstudier ("The Score Project") att publiceras i *European Heart Journal* 2003;24:987–1003. Detta riskscoresystem ger absoluta risker för fatala vaskulära händelser (både hjärtinfarkt och stroke). Olika riskscorer finns även för olika populationer, dels för dem med låg CVD-risk, som i medelhavsländer, dels för dem med hög CVD-risk, som i Väst- och Nordeuropa. Sedan högriskpatienter identifierats bör indikation för behandlingen bedömas.

Aktiva livsstilsmodifierande åtgärder är i denna grupp extra viktiga för att individen om möjligt skall slippa livslång läkemedelsbehandling. Om den absoluta risken inte minskar med hjälp av livsstilsförändringar bör farmakologisk behandling övervägas.

De väldokumenterade vinster som finns när behandling med statiner ges till redan kärsljuka individer (sekundärprevention) kan inte tas som intäkt för en omfattande behandling av individer utan påvisad hjärt-kärlsjukdom. Visserligen har det i en primärpreventiv studie med pravastatin till män påvisats en relativ riskreduktion i samma storleksordning som i de sekundärpreventiva undersökningarna, men på grund av den betydligt lägre incidensen bland personer utan känd hjärt-kärlsjukdom är den absoluta riskreduktionen avsevärt mindre. Liknande resultat fann man i en primärpreventiv studie med lovastatin där både män och kvinnor ingick.

Erfarenheterna från primärprevention bland kvinnor är begränsade och underlaget för rekommendationer därför mindre säkert. Kvinnors lägre absoluta risknivå bör beaktas vid ställningstagande till medikamentell primärpreventiv profylax. Hos äldre kvinnor med hög risk har ingen säkerställd effekt på totalmortalitet eller hjärthändelser kunnat påvisas med pravastatinbehandling (PROSPER).

Lipidsänkande primärpreventiv behandling av äldre är sällan aktuell på grund av att dokumentationen talar för en marginell effekt.

Behandling vid speciella former av lipidrubbningar

Familjär hyperkolesterolemi

Personer med familjär hyperkolesterolemi och samtidig familjär anhopning av hjärt-kärlsjukdom bör behandlas intensivt med läkemedel. Målvärden kan vara svåra att uppnå, varför maximala doser av statiner och/eller resiner brukar bli aktuella.

Hos barn bör behandling insättas av specialist. Behandling är ibland indicerad redan före puberteten. Studier av ungdomar som behandlats med statiner har visat god LDL-sänkning och tillfredställande säkerhet.

Kombinerad hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi

Med kombinerad hyperlipidemi avses ett tillstånd hos personer med en familjär ansamling av hjärt-kärlsjukdomar och serumkolesterol i storleksordningen (5)–8 mmol/L och fastande serumtriglycerider >2 mmol/L. Lågt HDL-kolesterol (<1,0 mmol/L) förekommer ofta och indikerar ökad risk. Kombinerad hyperlipidemi ses vid vissa ärftliga tillstånd och ofta som en del av det metabola syndromet. Tillståndet medför en ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och bör därför behandlas aktivt. Patienterna svarar ofta bra på livsstilsmodifierande behandling med kost, motion och viktreduktion. Farmakologisk behandling kan övervägas hos högriskpatienter när livsstilsåtgärder ej givit önskat resultat.

Isolerad hypertriglyceridemi

Sekundär hypertriglyceridemi skall uteslutas. Alkoholrestriktion rekommenderas och vid övervikt viktreduktion. Inga studier har genomförts avseende preventiv effekt på hjärt-kärlsjukdom vid behandling av isolerad hypertriglyceridemi. Farmakologisk behandling kan bli aktuell då tillståndet

uppträder tillsammans med förhöjt kolesterol och är då en angelägenhet för specialintresserade läkare.

Vid triglycerider >10 mmol/L föreligger risk för pankreatit, varför patienten bör hänvisas till speciallist.

Behandling av vissa patientgrupper

Patienter med hypertoni

Patienter med hypertoni löper en ökad risk för kardiovaskulära händelser, framför allt stroke och ischemisk hjärtsjukdom. Observationsstudier har visat att hypertoniker ofta uppvisar en samtidig lipidrubbning och att kliniska vinster kan förväntas om systoliskt blodtryck, totalkolesterol och rökning kan bringas under kontroll (evidensgrad 2b). I två kontrollerade interventionsstudier har man undersökt kliniska effekter av statinbehandling hos hypertoniker med förhöjd risk: ASCOT (atorvastatin och placebo) och ALLHAT (pravastatin och ”sedvanlig behandling”). Resultaten i ASCOT har visat på möjligheten att reducera kardiovaskulära händelser med behandling (evidensgrad 1b). Patienterna i ASCOT hade emellertid en relativt låg kardiovaskulär risk, sannolikt beroende på en effektiv behandling av deras höga blodtryck. Bevisvärdet i lipiddelen i ALLHAT är lägre (evidensgrad 2b). Patientens absoluta risk bör vara vägledande för behandlingsindikation.

Patienter med njursjukdom

Hjärt- och kärlkomplikationer är mycket vanligt förekommande vid njursjukdom hos såväl patienter med njursvikt som hos njurtransplanterade. Dessa individer utgör en högriskgrupp ur kardiovaskulär synpunkt och bör liksom andra högriskgrupper behandlas aktivt (för njurtransplanterade rekommendationsgrad A, övriga B). Det finns i nuläget inga skäl att ha andra riktlinjer för blodfettssänkande behandling hos njursjuka än hos njurfriska. Risken för interaktion måste beaktas speciellt vid behandling med cyklosporin.

Förebyggande av stroke

Baserat på resultat av epidemiologiska studier (MRFIT, Framingham) föreligger det ett samband mellan kolesterolnivåer, koronarsjukdom och ischemisk stroke. Genomgående har också den relativa risken för stroke reducerats med cirka 25% då pati-

enter med koronarsjukdom behandlats med statiner. I PROSPER-studien med en äldre population kunde dock ingen effekt på stroke påvisas. Den absoluta riskreduktionen i ett oselektat patientmaterial med ökad risk för hjärt-kärlödd (HPS) har dock varit avsevärt mindre, endast 1,4% efter fem år när aktiv behandling jämförts med placebo (evidensgrad 1b). För sekundärprevention, dvs. förhindrande av nytt slaganfall, saknas fortfarande data. Koronarsjukdom förekommer ofta hos patienter med stroke, och hjärt-kärlödd är, näst efter hjärnskadan, den vanligaste dödsorsaken i denna patientkategori. De kriterier som gäller för koronarsjuka patienter bör också tillämpas för behandling av strokepatienter med känd kranskärlssjukdom.

Östrogener och hjärt-kärlsjukdom

Den premenopausala kvinnan har, med undantag för kvinnor med diabetes och familjär hyperkolesterolemi, en lägre absolut risk än den jämnåriga mannen att insjukna i kardiovaskulär sjukdom. Efter tidig menopaus ökar incidensen av hjärtkärlsjukdom. Hormonsubstitution i primär- och sekundärpreventivt syfte (WHI, HERS) för kardioprotektion rekommenderas ej (rekommendationsgrad A) på grund av utebliven effekt (HERS) eller till och med ökad risk för hjärt-kärlhändelser (WHI) trots att hormonsubstitution kan ha positiva lipideffekter (evidensgradering 1a).

Förebyggande av Alzheimers sjukdom

Enligt epidemiologiska studier finns det ett samband mellan hyperkolesterolemi och risken för Alzheimers sjukdom. I observationsstudier har noterats att personer som behandlas med statiner har lägre risk för Alzheimers sjukdom (evidensgradering 2b). I två interventionsstudier (HPS, PROSPER) med relativt kort observationstid i demenshänseende kunde någon preventiv effekt på kognitiv funktionsnedsättning ej påvisas (evidensgrad 2b). Det saknas således stöd för att lipidsänkande behandling förhindrar en försämring av kognitiva funktioner. Studier med demensutveckling som primärt effektmått pågår.

Hälsoekonomiska överväganden

Hälsoekonomiska analyser har framför allt gjorts vad gäller effekter av medikamentell behandling vid sekundärprevention hos både män och kvinnor.

Behandling med lipidsänkande läkemedel vid prevention av hjärt-kärlsjukdomar

Dessa analyser har visat att statinbehandling, oavsett ålder (studierna omfattar patienter upp till 75 års ålder) och kön, är kostnadseffektiv baserat på beräkningen av kostnad per vunnet levnadsår, vid behandling efter hjärtinfarkt, koronarkärlsångrepp och angina pectoris.

Flera hälsoekonomiska analyser visar att primärpreventiv statinbehandling ger en acceptabel kost-

nadseffektivitet endast hos personer med särskilt hög risk för hjärt-kärlsjukdom, men kunskapsunderlaget är ännu inte tillräckligt för att ge generella rekommendationer. Statinbehandling vid diabetes och familjär hyperkolesterolemi synes vara kostnadseffektiv. Kostnadseffektivitet kan bara beräknas på de i studierna givna doserna.

Kvalitetsgradering av evidens

(efter NHS Research and Development, 1999; <http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>)

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- A Baseras på evidensgrad 1a, b eller c
- B Baseras på evidensgrad 2a, b och c samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5

Deltagarförteckning

Professor	Bo Angelin	CME, M63 Huddinge Universitets- sjukhus 141 86 Stockholm	Avdelningsöverlege	Steinar Madsen	Statens Legemiddelverk Sven Oftedals vei 8 0950 Oslo
Professor	Björn Beer mann	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Professor	Arne Melander	Stiftelsen Nepi Medicinskt forskning- centrum Universitetssjukhuset MAS 205 02 Malmö
Professor	Göran Berglund	Avdelningen för medicin Inst för medicin, kirurgi och ortopedi Lunds Universitets- sjukhus MAS 205 02 Malmö	Docent	Peter Nilsson	Avd för medicin Inst för medicin, kirugi och ortopedi Univeritetssjukhuset MAS 205 02 Malmö
Professor	Christian Berne	Medicincentrum Akademiska Sjukhuset 751 85 Uppsala	Professor	Anders G Olsson	Universitetssjukhuset Linköping Endokrinheten, EM-kliniken 581 85 Linköping
Projektsamordnare	Christina Brandt	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Overlege	Leiv Ose	Lipidklinikken Rikshospitalet 0027 Oslo
Professor	Leif Erhardt	Kardiologiska kliniken Kardiologiska fors- ningsenheten Universi- tetsjukhuset MAS 205 02 Malmö	Professor	Åsmund Reikvam	Institutt for farmako- terapi Universitetet i Oslo Postboks 1065 Blindern 0316 OSLO
Docent	Mats Eriksson	CME, M63 Huddinge Universitets- sjukhus 141 86 Stockholm	Konsulent	Heidi Reinnel	Statens legemiddelverk Sven Oftedals vei 8 N-0950 Oslo
Professor	Ulf de Faire	Hjärt-kärllab, Kardiologkliniken Karolinska sjukhuset 171 76 Stockholm	Ass prof	Karin Schenck- Gustafsson	Kardiologkliniken Karolinska sjukhuset 171 76 Stockholm
Med. dr.	Lennart Forslund	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Seniorforsker	Ivar Sønbo Kristiansen	SMM SINTEF Unimed Postbox 124, Blindern 314 Oslo
Professor	Anders Hamsten	Kardiologkliniken Karolinska sjukhuset 171 76 Stockholm	Docent	Andreas Terént	Strokeksktionen Medicincentrum Akademiska sjukhuset 751 85 Uppsala
Docent	Mai-Lis Helenius	Hjärt- och kärllabora- toriet, N5:00 Karolinska sjukhuset 171 76 Stockholm	Overlege	Serena Tonstad	Avd för preventiv kardiologi Klinikk for forebyggande medisin Ullevål universitets- sykehus 0407 Oslo
Distriktsläkare	Anders Hernborg	Vårdcentralen Centrum Hasselgränd 312 31 Laholm	Specialistläkare	Ingrid Trolin	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Dr. med.	Sofie Hexeberg	Statens legemiddelverk Avd. for legemiddel- godkjenning Sven Oftedalsvei 8 0950 Oslo	Professor	Olov Wiklund	Wallenberglaboratoriet SU/Sahlgrenska 413 45 Göteborg
Professor	Paul Hjemdahl	Karolinska sjukhuset Klin farm avd 171 76 Stockholm	Docent	Qun-Ying Yue	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala
Distriktsläkare	Jan Håkansson	Krokoms Hälsocentral Genvägen 5 835 31 Krokoms			
Docent	Owe Johnson	Hjärtcentrum Norrlands Universitets- sjukhus 901 85 Umeå			
Doktor	Miia Kivipelto	Älreentrum Olivecronasväg 4 Box 6401 113 82 Stockholm			

Bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken *Bakgrundsdocumentation* är författarnas manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen.

Behandling av hyperlipidemi – nationella och internationella guidelines

ULF DE FAIRE OCH BO ANGELIN

I det expertmöte om behandling av hyperlipidemi, som Läkemedelsverket i februari 1999 anordnade i samarbete med Statens Legemiddelverk i Norge (1), reviderades rekommendationerna från 1995, där diabetiker nu jämfördes med patienter med etablerad kranskärslsjukdom och annan aterosklerotisk sjukdom avseende risk (Tabell I). I jämförelse med rekommendationerna från 1995 sänktes också behandlingsmålet för kolesterol och sattes lika med önskvärd nivå för kolesterol och LDL-kolesterol (<5,0 respektive <3,0 mmol/L). I behandlingsre-

kommendationerna från 1999 har man också helt lämnat de tidigare LDL/HDL-kvoterna för bedömning av behandlingsindikation.

Det betonades också att risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom ökar med åldern och att förhöjt kolesterol är en starkare riskindikator hos män än hos kvinnor. Vidare hänvisades till nomogram för beräkning av absolut risk, baserat på Framingham Risk Score.

Tabell I Sammanfattning av rekommendationer från Läkemedelsverket 1999

Riskgrupper

1. Patienter med
 - etablerad kranskärslsjukdom, CHD
 - annan aterosklerotisk sjukdom
 - diabetes mellitus typ 2
2. Personer med hög risk för utveckling av CHD, p.g.a. följande tillstånd
 - Hypertoni
 - Rökning
 - Övervikt, särskilt bukfetma
 - Kronisk njursjukdom inklusive njurtransplantation
 - Tidig menopaus (<40 år)
3. Föräldrar, syskon och/eller barn med tidig debut av CHD eller annan aterosklerotisk sjukdom (<65 års ålder)

Läkemedelsbehandling

Önskvärd nivå:

Kolesterol

<5,0 mmol/L

LDL-kolesterol

<3,0 mmol/L

Behandlingsmålet är lika med önskvärd nivå av kolesterol och LDL-kolesterol.

Indikatorer för ökad risk

Triglycerider

>2,0 mmol/L

HDL-kolesterol

<1,0 mmol/L

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för kranskärslsjukvård

I Socialstyrelsens dokument från 1999 (2) angavs behandlingsmål för kolesterol (<5,0 mmol/L) och LDL-kolesterol (<3,0 mmol/L) vid etablerad kranskärslsjukdom och dessa riktlinjer ansluter väl till rekommendationerna från Läkemedelsverket, men man anger inga specifika målvärden när det gäller indikationsnivåer. Någon uppdatering av de nationella riktlinjerna avseende behandlingsmål vid hyperlipidemi har därefter inte skett.

Europeiska riktlinjer

I de europeiska riktlinjer, som publicerades 1998 (3) och som utgick från European Atherosclerosis Society, European Society of Cardiology och European Society of Hypertension, angavs målvärden för total kolesterol på <5,0 (190 mg/dl) och för LDL-kolesterol på <3,0 mmol/L (115 mg/dl) som sedan också kom att användas som målvärden i rekommendationerna från Läkemedelsverket 1999. Målvärdena var desamma för alla individer, oberoende av kön och ålder. Man definierade fyra riskgrupper, där manifest kranskärslsjukdom eller annan aterosklerosjukdom utgjorde den högsta riskgruppen. För övrigt, var god se genomgång från föregående workshop. De europeiska riktlinjerna är nu under uppdatering och förväntas bli publicerade under hösten 2003. Riskbedömningarna är här baserade på ett europeiskt riskscoresystem ("The Score Project") som bygger på 12 europeiska kohortstudier (4). Tioåriga riskestimat för fatala kardiovaskulära händelser har tagits fram, dels för populationer med låg absolut (medelhavsländer) och dels för populationer med hög CVD-risk (Väst- och Nordeuropa). Den högsta riskgruppen i score-systemet har en femtonprocentig risk över tio år.

Amerikanska riktlinjer

Som framhölls redan vid expertmötet 1999 har tidigare amerikanska riktlinjer (5,6) varit mer aggressiva än såväl tidigare svenska/norska riktlinjer som europeiska. Aktuella amerikanska riktlinjer från det s.k. "National Cholesterol Education Programme", *The Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, ATP III)*, utgör en uppdatering av tidigare rekommendationer för kolesteroltestning och omhändertagande (7). Rekommenda-

tionerna finns i sin fulla text på nätet (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>) och är en utveckling av det tidigare ATP II-programmet från 1993 och 1994 (8).

I ATP III fastställdes tre målnivåer för behandling av LDL-kolesterol (Tabell II).

Tabell II Risknivåer och mål med LDL-kolesterolsänkning, ATP III

Riskenivå	LDL-C mål
CHD och CHD-riskequivivalent	<2,6 mmol/L (<100 mg/dL)
Multipla (2+) riskfaktorer	<3,4 mmol/L (<130 mg/dL)
0-1 riskfaktorer	<4,1 mmol/L (<160 mg/dL)

Principerna för behandling baseras på konceptet att ju högre risk för CHD, desto intensivare behandling krävs (Tabell III–V).

Personer med CHD och CHD-riskequivallenter har mycket hög risk för framtida CHD-händelser (tioårig risk >20%). Till CHD-riskequivallenter räknas annan klinisk aterosklerotisk sjukdom som perifer artärsjukdom, abdominell aortaaneurysm, carotisengagemang (tidigare stroke med carotisursprung eller >50% stenosis på angio eller ultraljud), och andra former av klinisk aterosklerotisk sjukdom, som exempelvis renal artärsjukdom. I ATP III räknas även diabetes typ 2 som CHD-riskequivallent. Personer med multipla riskfaktorer (2+) med tioårig risk >20% enligt riskscore handläggs som CHD-patienter avseende LDL-mål och interventioner. Riskberäkningarna är baserade på Framingham riskscore. Definitionen av en person med multipla (2+) riskfaktorer är baserad på följande riskfaktorer: Cigarettrökare, hypertoni, lågt HDL-kolesterol (<40 mg/dl), familjaritet för prematur CHD (män <55 år och kvinnor före 65 år). Tioårsriskerna för CHD beräknas från nomogram på liknande sätt som tidigare gjorts i de europeiska riktlinjerna. De behandlingsmässiga principerna skiljer sig naturligtvis, beroende på vilken riskkategori man tillhör.

ATP III skiljer sig inte från ATP II vad gäller målvärden, men fokuserar mer på multipla riskfaktor-rubbningar och lyfter patienter med typ 2-diabetes utan CHD till samma riskenivå som CHD-patienter, d.v.s. jämställer diabetikerna med CHD-riskequivallenter. Detta ansluter ju också till de rekommendationer vi i Sverige/Norge utarbetade 1999. Vidare

Tabell III Behandlingsprinciper hos personer med CHD eller CHD-riskekvivalenter, ATP III

LDL-kolesterolnivåer	Målnivå	Start av kostråd	Start av farmakologisk behandling
≥3,4 mmol/L (≥130 mg/dL)	<2,6 mmol/L (<100 mg/dL)	≥2,6 mmol/L (≥100 mg/dL)	Start av farmakologisk behandling samtidigt med kostråd
2,6–3,3 mmol/L (100–129 mg/dL)	<2,6 mmol/L (<100 mg/dL)	≥2,6 mmol/L (≥100 mg/dL)	Överväg farmakologisk behandling
<2,6 mmol/L (≤100 mg/dL)	<2,6 mmol/L (<100 mg/dL)	Kostråd och livsstilsintervention med tonvikt på viktkontroll och fysisk aktivitet	Farmakologisk behandling ej indicerad

Tabell IV Behandling av personer med multipla (2+) riskfaktorer, ATP III

Tioårig risk	LDL-mål	Start av livsstilsmodifikationer	Start av farmakologisk behandling
>20%	<2,6 mmol/L (<100 mg/dL)	≥2,6 mmol/L (≥100 mg/dL)	Som för CHD- och CHD-riskekvivalentpatienter
10–20%	<3,4 mmol/L (<130 mg/dL)	≥3,4 mmol/L (≥130 mg/dL)	≥3,4 mmol/L (≥130 mg/dL)
<10%	<3,4 mmol/L (<130 mg/dL)	≥3,4 mmol/L (≥130 mg/dL)	≥4,1 mmol/L (≥160 mg/dL)

Tabell V Handläggning av personer med 0-1 riskfaktorer, ATP III

Riskkategori	LDL-mål	Start av livsstilsmodifierande åtgärder	Att överväga farmakologisk behandling (efter start av livsstilsmodifierande åtgärder)
0-1 riskfaktor	<4,1 mmol/L (<160 mg/dL)	≥4,1 mmol/L (>160 mg/dL)	≥4,9 mmol/L (≥190 mg/dL)

identifieras LDL-kolesterolnivåer <2,6 mmol/L (100 mg/dl) som optimalt. Man har också valt att höja gränserna för lågt HDL från <35 mg/dl till <40 mg/dl. Man rekommenderar dessutom ett bredare lipoproteinbatteri (totalkolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider) som initial lipidtest snarare än screening för totalkolesterol och HDL.

Kommentarer

Sedan föregående expertmöte i Läkemedelsverkets regi, 1999, har enbart amerikanska riktlinjer, ATP III, uppdaterats, men med relativt små förändringar jämfört med tidigare. Europeiska riktlinjer är nu under uppdatering. Huvudbudskapet från de amerikanska riktlinjerna är att optimal LDL-kolesterolnivå skall ligga under 2,6 mmol/L och att man mer än tidigare betonar absolut tioårig CHD-risk, base-

rat på Framingham risk score. Det finns dock vissa problem med att applicera Framingham score på skandinaviska populationer, något som framhölls redan 1999. Framingham scoren har sämre precision att predicera risk i det låga riskscoreintervallet hos skandinaviska och europeiska populationer, men fungerar tillfredsställande vid högre risknivåer (4). Riskgrupperingar baserade på Framingham scoren kan dock tjäna som bra modeller för nationellt anpassade riskscoreberäkningar. Det europeiska riskscoresystemet, anpassat för populationer med varierande CVD-risk, ger sannolikt mer adekvata absoluta riskestimater avseende fatala kardiovaskulära händelser än Framingham scoren, men båda riskscoresystemen är användbara för att identifiera individer med hög absolut risk. Uppföljningsdata av stora hälsokontrollundersökningar i Sverige, den s.k. AMORIS-studien, kan tyda på att apo-B och apo A-1 samt kvoten apo-B/apo A-1 skulle kunna

ytterligare förbättra prediktionen av CHD-risk, även inom intervaller med normala eller låga LDL-kolesterolvärden (9). Det behövs emellertid ytterligare epidemiologiska och kliniska data för att säkrare fastställa deras värden som riskprediktorer i förhållande till konventionella gränsvärden för LDL-kolesterol.

Implementeringen av de amerikanska ATP III-riktlinjerna har nyligen diskuterats (10) mot bakgrund av att ytterligare klinisk dokumentation tillkommit, bl.a. från MIRACL (11) och HPS (12). Det framhålls i denna kommentar (10) att vi mer än tidigare bör betrakta underliggande CHD-risk som styrinstrument för behandlingsintensiteten snarare än kolesterolnivåerna i sig. I HPS (12) sågs ju också positiva statineffekter med signifikanta riskreduktioner även hos individer med LDL-kolesterolvärden under 2,6 mmol/L. Detta skulle hypotetiskt kunna tillskrivas andra gynnsamma effekter av statinbehandling på kärlväggen (antiinflammatoriska effekter, effekter på endotelial dysfunktion m.m.). Resultaten från MIRACL (11) och även observationella analyser av det svenska RIKS-HIA-materialet (13) med gynnsamma akuta effekter av statinbehandling vid akut koronart syndrom talar också för att statinbehandling för optimal effekt bör initieras redan i samband med det primära insjuknandet.

Referenser

1. Behandling av hyperlipidemi; rekommendationer. 1999. *Information från Läkemiddelsverket* 7:99.
2. Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer för kranskärlsjukvård*. 1999. www.sos.se
3. Wood D, de Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434–503.
4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al, on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003. In press.
5. Grundy SM et al. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the Task Force on risk reduction. *Circulation* 1997;95:2329–31.
6. Fuster V et al. 27th Bethesda Conference: Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. *JACC* 1996;27: 957–1047.
7. Executive summary of the 3rd report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
8. 3rd Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov>.
9. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026–33.
10. Ansell BJ, Waters DD. Reassessment of National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III guidelines: one year later. *JACC* 2002; 90:524–25.
11. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–18.
12. Heart Protection Study Collaborative Group, 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.
13. Steneström U, Wallentin L, for the Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430–36.

Primär- och sekundärpreventiva studier

MATS ERIKSSON

I flera stora populationsstudier har det klart visats att en sänkning av plasmas kolesterolhalt minskar incidensen av kranskärtsjukdom (CHD). Resultaten har varit relativt entydiga vare sig kolesterolhalten bringats ned genom dietförändringar, ”ileal by pass operation” eller läkemedel med olika verkningsmekanismer såsom gallsyrebindande resiner, fibrater, nikotinsyra och statiner. I ett antal studier har också den aterosklerotiska processen utvärderats med angiografi före och under pågående läkemedelsbehandling. Dessa studier har indikerat att lipidreglerande och kolesterolsänkande behandling minskar aterosklerosprogressen samt reducerar uppkomsten av nya aterosklerotiska plack. Ett annat mycket viktigt fynd i flera angiografiska studier har varit att antalet kliniska händelser minskar betydligt mer än vad som förväntats från de ofta mycket små förändringarna som noterats i koronarkärlens angiografiskt framställda innerdiameter. Dock har så gott som alla angiografistudier visat på regress eller åtminstone minskad progress av aterosklerosgraden oavsett vilka läkemedel och kombinationer av läkemedel som givits. Sammantaget talar detta för att inte bara plackstorlek och aterosklerosgrad har betydelse utan att andra faktorer såsom stabilisering av plaque också är en viktig faktor. Detta har i viss mån också konfirmerats i studier där intrakoronart ultraljud används som metod att utvärdera given behandling.

De tidigare studierna har talat för att de mest centrala är att sänka ”low density lipoprotein” – kolesterol (LDL-kolesterol). LDL transporterar cirka 70% av plasmas kolesterol. Det definitiva genombrottet för kolesterol- och LDL-kolesterol-sänkande behandling kom när HMG-CoA-reduktashämmarna blev tillgängliga. Dessa s.k. statiner hämmar kompetetivt det hastighetsreglerande steget i kolesterolsyntesen till priset av en låg frekvens av biverkningar. Med dessa läkemedel blev det plötsligt möjligt att reducera plasmakolesterolnivån med upp till 70%.

Ett fynd som noterats genomgående i de stora statinstudierna är att de positiva effekterna kommit relativt snabbt, ofta redan efter ett halvt till ett års behandling. En tidsperiod som anses kort för att substantiellt påverka aterosklerosprocessen. I den s.k. Miracelstudien studerades effekten av högdossta-

tin given till mycket svårt sjuka hjärtpatienter med instabil angina under endast fyra månader. I studien fann man att strokeincidensen halverades och en positiv effekt noterades också på en kombinerad ”end-point” bestående av död, hjärtinfarkt, hjärtstopp och kärlkramp som krävde sjukhusvård (1).

Dessa fynd tillsammans med de tidigare fynden från de angiografiska studierna talar för att, förutom regression av aterosklerosgraden och stabilisering av placken, andra faktorer som förbättrad endotelfunktion, minskad metalloproteinaktivitet och minskad grad av inflammation också kan vara av betydelse. Dessa fynd talar också för att statinerna i sig kan ha LDL-oberoende effekter s.k. pleotrofiska effekter. Flera studier har visat att statinerna har antiinflammatoriska effekter som ses i form av en minskning av CRP. Denna statineffekt förefaller vara oberoende av den samtidiga LDL-sänkningen.

Många studier med andra farmaka än statiner har visat goda resultat framförallt vad avser kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Den fortsatta redogörelsen inskränker huvudsakligen sig till primär- och sekundärpreventiva statinstudier. Följsamheten till behandlingen har varit mycket god i alla dessa studier och biverkningsfrekvensen låg under de fem till sex år studierna pågått. Alla är analyserade enligt principen ”intention to treat” varför resultaten sannolikt är en underskattning av verkligheten.

De primärpreventiva statinstudierna är ”the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)” och ”the Air/Force/Texas Coronary Arteriosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)”. De sekundärpreventiva studierna är Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), ”the Cholesterol and Recurrent Event Study (CARE)”, ”the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)” och den senast publicerade ”the Heart Protection Study (HPS)” se tabell I.

Primärpreventiva studier

Behandling av blodfettsubbningar primärpreventivt är fortfarande kontroversiellt utom i fall med ärftliga blodfettsubbningar och tidiga hjärtinfarkter i släkten. Här kan det till och med bli aktuellt att behandla ungdomar med sådana rubbningar.

Trots detta är primärprevention mycket angelä-

Tabell I De viktigaste kontrollerade randomiserade statinstudierna

	Primär prevention			Sekundär prevention		
	WOSCOPS (2)	AFCAPS/ TexCAPS (3)	4S (5)	CARE (6)	LIPID (7)	HPS (8)
Population						
Män	6 595	3 583	3 617	3 583	7 498	15 454
Kvinnor	0	997	827	576	1 516	5 082
Ålder	45–64	45–73	35–70	21–75	31–75	40–80
Läkemedel	Pravastatin	Lovastatin	Simvastatin	Pravastatin	Pravastatin	Simvastatin
Dos (mg)	40	20–40	20–40	40	40	–
Studie duration	5	5	5	5	6	5
LDL-C						
Basalt (mmol/L)	5,0	4,0 ^a	4,9	3,6	3,9	3,4
Behandling (mmol/L)	4,1	3,0 ^a	3,2	2,5	2,9	2,7
Fatal och icke fatal MI (%)						
Placebo	7,9	5,6 ^b	28,0	13,2	15,9	11,8
Intervention	5,5	3,3 ^b	19,4	10,2	12,3	8,7
Relativ riskreduktion (%)	31	40	34	24	24	26
Absolut riskreduktion (%)	2,4	2,3	8,6	3,0	3,6	3,1

^a medelvärde

^b per 1000 patienter/år

gen då cirka 30% av dem som drabbas av hjärtinfarkt fortfarande avlider i akutskedet. En bedömning av den enskilda patientens globala risk är nödvändig för att bedöma om blodfetsreducerande terapi är indicerad ur primärpreventiv synvinkel.

I ”the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)” behandlades 6 595 män med LDL-kolesterol basalt på 5,0 mmol/L med 40 mg pravastatin eller placebo under fem år (2). En primära kombinerad ”end-point” i form av icke-fatal hjärtinfarkt och CHD-död minskade med 31% medan totalmortaliteten reducerades med 22% vilket dock inte var signifikant ($p < 0,052$). Emellertid visade en analys fyra månader efter studiens slut att totalmortaliteten signifikant minskat i behandlingsgruppen. Behovet av kranskärlsintervention minskade i WOSCOPS i samma storleksordning som noterats i de sekundär preventiva studierna. Ett faktum som ej tillräckligt beaktats.

I ”the Air/Force/Texas Coronary Artheroscle-

rosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)” utvärderades effekten av lovastatin 20–40 mg och placebo primärpreventivt hos sammanlagt 6 605 patienter med lätt till måttligt förhöjt LDL-kolesterol på 4,0 mmol/L och med HDL hos män mindre än 1,16 mmol/L och hos kvinnor mindre än 1,21 mmol/L (3). I studien ingick 997 kvinnor. En kombinerad ”end-point” bestående av fatal och icke fatal hjärtinfarkt, instabil angina och plötslig hjärt-död reducerades med 37% efter fem års behandling. Patienterna som ingick i studien var ”friskare” än ”medelamerikanen” i samma åldersgrupp – färre behandlades för hypertoni och färre var rökare. Regelbunden motion ingick i både placebo- och behandlingsgrupp. Riskreduktionen i studien var oberoende av initial LDL-kolesterolnivå. Totalmortaliteten var lägre i behandlingsgruppen men skillnaden jämfört med placebo var inte signifikant. Det är värt att notera att om inklusionskriterierna i denna studie används för att välja ut behandlings-

krävande individer ur populationen kommer ett betydande antal personer att behöva behandlas som idag rekommenderas utifrån gällande riktlinjer

Sekundärpreventiva studier

Resultaten från the "Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)" innebar det definitiva genombrötet för att kolesterolsänkande terapi leder till minskad mortalitet till följd av hjärt-kärlkomplikationer. Den har följts av ett antal studier där effekten av kolesterolsänkande behandling undersökts hos redan hjärtsjuka och högriskindivider. Resultaten har varit entydiga. Effektiv kolesterolsänkande behandling leder till minskad mortalitet, färre nysjuknanden i hjärtinfarkt, mindre behov av karskärlsintervention och färre fall med "stroke". Statinbehandling i sekundärpreventivt syfte har också utvärderats ur ekonomiskt hänseende och befunnits vara "lönsam" (4).

I 4S-studien ingick 4 444 deltagare med CHD och relativt kraftigt stegrad LDL-kolesterol 4,9 mmol/L (5). Dessa behandlades med antingen simvastatin 20-40 mg och diet eller placebo och diet under fem år. LDL-kolesterol minskade från 4,9 mmol/L till 3,2 mmol/L samtidigt som mortaliteten minskade med 30% och koronara händelser med 34%. I 4S-studien var relationen mellan LDL-kolesterolsänkning och minskningen i koronara händelser kurvilinear ner till LDL-kolesterol mindre än 2,6 mmol/L.

I den följande "the Cholesterol and Recurrent Events Study (CARE)" randomiserades 4 259 med genomgången hjärtinfarkt och LDL-kolesterol mellan 3,0 mmol/L och 4,5 mmol/L till behandling med pravastatin 40 mg eller placebo under fem år (6). Pravastatin minskade signifikant mortaliteten och incidensen av icke fatal hjärtinfarkt med 24%. I CARE sågs ingen ytterligare minskning av koronara händelser när LDL-kolesterol bringats ner under 3,2 mmol/L och således förelåg inget kurvilinear förhållande.

I "the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" jämfördes placebo med pravastatin 40 mg hos 9 014 CHD-patienter under sex år (7). Inklusionsnivån av LDL-kolesterol låg i ett brett spann mellan 4,0 och 7,0 mmol/L. Koronara händelser minskade i behandlingsgruppen med 29%, koronardöd minskade 24% och mortaliteten 23%. Inte heller i LIPID sågs ett kurvilinear förhållande mellan LDL-kolesterolsänkning och koronara händelser.

I HPS-studien undersöktes förutom effekterna av blodfettsänkning också resultaten av behandling med antioxidativa vitaminer såsom förebyggande vaskulära komplikationer (8). Vitaminerna gavs i form av en cocktail bestående av 600 mg vitamin E, 250 mg vitamin C och 20 mg betakaroten dagligen. Ingen positiv effekt överhuvudtaget noterades av sådan behandling. Det var t.o.m. så att LDL-kolesterol och triglycerider i plasma ökade under vitaminbehandlingen. Sålunda bör inte vitaminbehandling användas för prevention av hjärt-kärlsjukdomar.

I HPS-studien har en bredare population av högriskindivider undersökts. I studien ingick 20 536 engelska vuxna i åldern 40-80 år med koronar hjärtsjukdom, perifer kärlsjukdom eller diabetes mellitus. Potentiella deltagare gick in i en pre randomiseringsperiod ("run in") omfattande fyra veckors placebobehandling efterföljd av en fyra till sex veckors behandlingsperiod då deltagarna erhöll 40 mg simvastatin dagligen.

Behandlande doktor informerades om lipidvärden under "run in"-fasen och bestämde om det hos den enskilda patienten förelåg en klar indikation för statinbehandling eller kontraindikation för statinbehandling. I så fall uteslöts patienten. De som gick in i studien randomiserades till antingen behandling med 40 mg simvastatin dagligen eller placebo.

I 1 609 individer sorterades bort under "run in"-fasen. Detta har betydelse för tolkningen bl.a. när det gäller uppkomsten av biverkningar under simvastatinbehandlingen då sannolikt ett antal patienter som uppvisade biverkningar under "run in"-fasen exkluderades.

Skillnaden i LDL-kolesterol mellan de statinbehandlade och placebo var i genomsnitt under studien cirka 1 mmol/L. Analys av levertransaminaser och kreatininkinas visade något fler fall med förhöjda nivåer samt något fler med myopati hos patienter som fått simvastatin. Skillnaderna mellan statin- och placebogrupp var emellertid inte statistiskt signifikanta. Inte heller förelåg det någon säkerställd skillnad i antalet cancerfall mellan grupperna. Sammantaget var biverkningsfrekvensen i behandlingsgruppen låg.

Resultaten av studien visade på en signifikant minskning i totalmortalitet till följd av en minskad vaskulär mortalitet. Även strokeincidensen och behovet av koronar revaskularisering minskade påtagligt. Vad avser uppkomsten av stroke så var det uteslutande en minskning av "ischemisk stroke" utan stegring av incidensen "hemorragisk stroke".

Primär- och sekundärpreventiva studier

De goda resultaten sågs både hos män och kvinnor likväldigt var resultaten lika bra oberoende av ålder. Effekterna var också likvärdiga hos patienter med diabetes mellitus och cerebravaskulär sjukdom. Förutom detta noterades positiva resultat hos patienter som också behandlades med acetylsalicylsyra, betablockerare samt ACE-hämmare.

Sammantaget bekräftar HPS-studien de positiva resultat som noterats i de tidigare stora statinstudierna. Dessutom visar HPS-studien på klara behandlingsfördelar oavsett kön, ålder, och basal LDL-kolesterolnivå hos patienter med mer än 20% risk att utveckla hjärtinfarkt inom en tioårsperiod. Möjligen var effekten av behandlingen hos diabetikerna något mindre än förväntat. Detta kan tala för att triglyceridnivån och HDL-nivån är av särskilt stor betydelse hos diabetikerna och möjligen även hos patienter med perifer kärlsjukdom. Något som ytterligare stöder detta är att i VA-HIT-studien med fibrat påverkades inte LDL-kolesterol medan triglyceriderna sjönk och HDL-kolesterol steg (9). Detta var en sekundärpreventiv studie av 2 531 män med LDL-kolesterol mindre än 3,6 mmol/L och HDL-kolesterol mindre än 1 mmol/L. Minskningen i risk för en fördefinierad händelse var 4,4%. I den studien ingick 625 diabetiker. Den relativa riskreduktionen hos diabetikerna i VA-HIT var lika stor som hos icke-diabetikerna medan den absoluta riskreduktionen var större i diabetesgruppen.

Den relativa riskreduktionen med blodfettsänkande statinbehandling är cirka 30%. Läggs behandling med acetylsalicylsyra, betablockerare och ACE-hämmare till behandlingen av riskindivider kan den sammanlagda riskreduktionen för vaskulära komplikationer uppgå till så mycket som 75% (10).

Referenser

1. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study; a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711–8.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301–7.
3. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615–22.
4. Johannesson M, Jönsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1997;336:332–36.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart diseases: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–89.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–9.
7. The long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
8. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *The Lancet* 2002;360:7–21.
9. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ et al. VA-HIT Study Group. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585–91.

Helseøkonomiske aspekter ved primær- og sekundærprevensjon – en systematisk litteraturgjennomgang

IVAR SØNBØ KRISTIANSEN OCH
TORBJØRN FOSEN WISLØFF

Sammendrag

I Norge utgjør forbruket av lipidsenkende legemidler ca 1 milliard kroner per år eller 1% av helsetjenestens totale kostnader. Økonomisk evaluering har til hensikt å vurdere om en bestemt behandling har en rimelig effekt i forhold til kostnadene. Et systematisk søk etter kostnad-effekt-analyser resulterte i 28 artikler som tilfredstilte prespesifiserte kriterier. Alle studier av statiner til pasienter med etablert koronarsykdom, diabetes type II og familiær hyperkolesterolemi konkluderte at slik behandling er kostnadseffektiv. Når det gjelder primærprevensjon, er resultatene motstridende, men de tyder på at bruk av statiner kan være kostnadseffektive også hos pasienter uten etablert koronarsykdom når de har betydelig forhøyet risiko for sykdom pga lipidnivå, alder, røykevaner eller blodtrykk. Studiene gir neppe grunnlag for å hevde at et patentert statin er mer kostnadseffektivt enn et annet. Derimot er det grunn til å anta at patenterte statiner ikke vil være kostnadseffektive når ikke-patenterte og billigere statiner blir tilgjengelige. Da vil patenterte statiner trolig bare være kostnadseffektive når bivirkninger eller interaksjoner gjør bruk av patenterte statiner nødvendig.

Innledning

Atherosklerose gir opphav til en serie komplikasjoner, først og fremst fra hjernen, hjerte og underekstremiteter. I år 2000 var hjerte-kar-sykdommer årsak til ca. 41% av alle dødsfall i Norge (1). Selv om en del av disse dødsfallene ikke er relatert til atherosklerose, er det ingen tvil om at denne sykdomsprosessen påfører pasientene betydelig lidelse, redusert livskvalitet og for tidlig død. Det er derfor en viktig samfunnsoppgave å utsette atherosklerotiske komplikasjoner, først og fremst hjerneslag, angina pectoris og hjerteinfarkt, for å utsette lidelse og død. Atherosklerose er imidlertid en sykdomsprosess som finnes hos de fleste voksne mennesker, og det er kanskje ikke mulig å forebygge prosessen. Derimot kan prosessen forsinkes, f.eks. med lipidsenkende behandling. I tråd med dette kan effektene av inter-

vensjoner tolkes som utsettelse av hendelser (hjerteinfarkt, hjerneslag, etc.) snarere enn total forebygging.

Fra en økonomisk synsvinkel er to spørsmål sentrale ved intervensjoner mot atherosklerose og andre kroniske sykdomsprosesser. For det første; hva er pasientens preferanser mht. til aktuelle intervensjoner. For det andre; gir intervensjonene en rimelig behandlingsgevinst i forhold til nytten når det offentlige skal finansiere intervensjonene.

Valide mål for pasientens preferanser kan ikke oppnås med mindre pasienten er godt informert om effektene av intervensjonene. Det er en vanskelig oppgave å informere pasienten så hun eller han forstår effekten. Dersom pasienten selv dekker alle behandlingkostnader og pasienten forstår hva en intervensjon (f.eks. bruk av et statin) innebærer mht. effekt, bivirkninger, kostnader, tidsbruk etc., mener mange at pasienten selv bør bestemme om intervensjon skal gjennomføres eller ikke. Number-needed-to-treat (NNT) har blitt anbefalt som et lettforståelig effektmål, men nyere forskning tyder på at legfolk i liten grad forstår dette begrepet (2). Et alternativt effektmål er livsforlengelse som er lettere å forstå for legfolk.

Når det offentlige finansierer deler av eller hele intervensjonen, får samfunnet også en legitim interesse av å påvirke intervensjonsvalg og må vurdere om ressursinnsatsen står i et rimelig forhold til helsegevinsten. Dette blir typisk analysert ved økonomisk evaluering der man kvantifiserer kostnader og nytte av intervensjonen.

Det finnes flere typer økonomisk evaluering. De adskiller seg først og fremst ved måten man måler nytte på. I en cost-benefit-analyse måler man nytten i en monetær enhet (kroner, Euro, dollar, etc.). Man verdsetter med andre ord helseforbedringer i kroner. Fordi folk flest har liten erfaring med slik verdsetting, blir målingene oftest lite valide, og cost-benefit analyser brukes i praksis nesten ikke. I cost-effectiveness analyser uttrykkes derimot nytten av intervensjoner i ”naturlige enheter” så som vunne leveår, unngåtte hjerteinfarkt og lignende. Innenfor området hyperlipidemi, er det gjort mange cost-effectiveness analyser, og nesten samtlige har brukt leveår som nyttemål. Leveår er i prinsippet enkelt å måle, og det innebærer ikke vesentlige verdsettings-

Helseøkonomiske aspekter ved primær- og sekundærprevensjon – en systematisk litteraturgjennomgang

problemer. Behandling av hyperlipidemi innebærer imidlertid ikke bare forlenget levetid, men også forbedret livskvalitet fordi pasienten utsetter angina pectoris, hjerneslag, hjerteinfarkt, etc. Dersom man ønsker å fange opp denne type nytte i økonomisk analyse, vil hovedregelen være at man bruker såkalte kvalitetsjusterte leveår som nyttemål (engelsk: Quality Adjusted Life Years – QALYs). QALY er et nyttemål som fanger opp økning av såvel livskvalitet som livslengde. Denne type analyser kalles ofte for cost-utility analyser.

Enten man velger å bruke cost-effectiveness analyser eller cost-utility analyser, uttrykker man resultatet som kostnad per effektenhet. Man sier at et tiltak er kostnadseffektivt dersom kostnad per vunnet (kvalitetsjustert) leveår er under en veiledende grense. I Norge har grensen 350 000 kroner vært foreslått som veiledende grense. Dette tilsvarer ca 45 000 amerikanske dollar. Dersom et tiltak forebygger store behandlingskostnader, kan tiltaket samlet sett bli kostnadsbesparende, men dette hører med til unntakene i medisinsk praksis.

I det følgende vil vi først beskrive metode for et systematisk søk etter økonomiske analyser av lipidsenkende behandling med statiner, dernest fremstille resultatet av søket og til slutt diskutere implikasjonene av funnene.

Metode

Vi søkte i databasen Ovid Medline med en detaljert søkestrategi for å fange opp relevant litteratur for perioden 1965 frem til dags dato. Søkestrategien kan fåes ved henvendelse til forfatterne. Vi søkte dessuten i to databaser som bare omfatter økonomiske analyser: OHE-HEED og NHS-EED. I NHS-EED brukte vi søkeordene hypercholesterolemia, hyperlipidemia og statin, mens vi i OHE-HEED brukte søkeordene hypercholesterolemia, hyperlipidemia og de generiske navn for hver av de seks statiner. Søkene i disse 3 databasene ga i alt henholdsvis 896, 321 og 157 abstracts.

Alle abstracts ble gjennomlest av to personer med forskningserfaring innenfor kardiovaskulær epidemiologi og økonomi (Randi Selmer og Ivar Sønbo Kristiansen). Dersom én (eller begge) granskere trodde det kunne være en mulighet for at den aktuelle artikkel var en relevant økonomisk analyse, ble artikkelen innhentet. Dette gjaldt 229 artikler. I tillegg ble det bestilt artikler man fant i referanselister eller på annen måte ved gjennomgang av materialet. I alt ble 234 artikler eller bokkapitler innhentet

for nærmere granskning. Artikkelen ble vurdert etter pre-spesifiserte inklusjons- og eksklusjonskriterier. For hver inkludert studie ble det registrert en rekke data om metode og resultater. Detaljert informasjon om dette fåes ved henvendelse til forfatterne.

Resultater

Av i alt 234 artikler/bokkapitler som ble nærmere vurdert, ekskluderte vi 206. De resterende 28 artikler som fylte kvalitetskriteriene, legger grunnlaget for konklusjonene i det følgende.

I alt 14 studier presenterte analyser av lipidsenkende behandling hos personer uten kjent hjertesykdom (primærprevensjon) (3;15). Et fellestrekk ved alle undersøkelser er at kostnad per (kvalitetsjustert) vunnet leveår varierer betydelig etter kjønn, alder, lipidnivå, tilstedeværelse av andre risikofaktorer (høyt blodtrykk, røyking), behandlingsvarighet og medikamentdose. Kostnad per vunnet leveår er lavere hos menn, hos eldre, ved økende lipidnivå, med økende antall risikofaktorer og lavere medikamentdose. De fleste studiene konkluderte at kostnad per vunnet leveår var over \$45.000 eller tilsvarende i andre valutaer. Dette var tilfelle i nesten alle pasientgrupper i Prossers studie (14). Det finnes imidlertid viktige unntak (8;10). I Caros analyse av WOSCOPS-undersøkelsen var kostnad per vunnet leveår ca £20.000 (8). Dette var en primærpreventiv studie, men pasientene hadde nok likevel forholdsvis høy risiko.

Noen av de nevnte studiene av primærprevensjon omfattet også analyser av medikamentell behandling av pasienter med symptomatisk hjertesykdom. I tillegg gjaldt en del studier utelukkende sekundærprevensjon (16–24). Fordi pasienter med angina pectoris eller tidligere infarkt alle har en høy risiko for nye kardiovaskulære hendelser, blir helsegevinstene betydelige ved sekundærprevensjon. Kostnaden per vunnet leveår er derfor under \$50 000 i alle pasientgrupper, og statinbehandling kan endog bli kostnadsbesparende i grupper med særlig høy risiko.

De fleste økonomiske analyser har tatt utgangspunkt i en eller flere randomiserte undersøkelser og ekstrapolert resultatene andre pasientgrupper med lengre behandlingsvarighet. Dette gir mulighet til å estimere levetidsgevinstene og ikke bare uttrykke effektene som risikoreduksjoner. Et eksempel på dette er van Houts studie (23). Her estimerte man leveårgevinstene i studiene 4S, CARE, WOSCOPS, LIPID, AFCAPS/TexCAPS. Forfatterne fant at 5 års behandling med statin ga en leveårgevinst som

*Helseøkonomiske aspekter ved primær- og sekundærprevensjon
– en systematisk litteraturgjennomgang*

var henholdsvis 0,05, 0,01, 0,02, 0,05 og ca 0,005 år i hver av de fem studiene. Livslang behandling med samme medikamenter og samme pasientgrupper ville derimot gi gevinster på 2,01, 0,86, 0,59, 0,97 og 0,29 leveår bedømt etter ekstrapolering fra de kliniske studier. Man må således anta at livslang statinbehandling sjelden gir en gjennomsnittlig livsforlengelse på mer enn to år. Det kan imidlertid tenkes at noen pasienter vinner mer enn dette, men da vil andre få tilsvarende mindre gevinst.

I fire ulike studier av statinbehandling blant pasienter med diabetes type II fant man at kostnaden per vunnet leveår var \$52.000 eller lavere (25-28). Dette gjaldt pasienter uten kjent hjertesykdom.

Heterozygot familiær hyperkolesterolemi gir høy risiko for kardiovaskulær sykdom, og en amerikansk studie viste at lovastatin 20 mg daglig ville være kostnadsbesparende både for menn og kvinner i alderen 35-44 år (29). Kostnaden per vunnet leveår var \$70.000 for menn og 120.000 for kvinner uten risikofaktorer med lovastatin 40 mg daglig, men lavere med én eller flere risikofaktorer. Basert på en liten klinisk studie fant Krobot at simvastatin er kostnadseffektivt (\$1,050 per vunnet leveår) gitt til hjer-

tetransplanterte for å forebygge ”graft vessel disease” (30).

Hvor mange er kandidater for statin-behandling i Norge?

Det finnes ikke norske registre for forekomst av hjerteinfarkt eller angina pectoris. Ved Tromsø-undersøkelsen, som er en befolkningsundersøkelse rettet primært mot hjerte-karsykdom, ble respondentene i 1994 spurt om de hadde hatt hjerteinfarkt eller om de hadde angina pectoris. Tabell I viser andelen som svarte ja på ett eller begge av disse spørsmål fordelt etter alder og kjønn (personlig meddelelse Egil Arnesen, Universitetet i Tromsø). I størrelsesorden 75% møtte frem til undersøkelse. Tidligere undersøkelser har vist at gjennomgått hjerteinfarkt og angina er noe hyppigere blant dem som ikke møter enn dem som møter (personlig meddelelse Egil Arnesen). Andelen med hjertesykdom kan derfor antas å være noe underestimert, men forøvrig er Tromsø-tallene trolig forholdsvis representative for landet som helhet. På denne basis ville man tro at i størrelsesorden 220.000 pasienter har klinisk manifest hjertesykdom og således være aktuelle kandida-

Tabell I Estimert antall pasienter i Norge med manifest koronarsykdom basert på pasientens egne opplysninger

Alder	Menn			Kvinner		
	I alt*	%-andel med infarkt eller angina**	Antall med infarkt eller angina (estimert)	I alt*	%-andel med infarkt eller angina**	Antall med infarkt eller angina (estimert)
25-29	162.549	0,07	114	158.341	0,00	0
30-34	179.218	0,26	466	172.463	0,00	0
35-39	172.394	0,55	948	163.995	0,06	98
40-44	162.884	1,13	1.841	156.633	0,35	548
45-49	156.659	3,00	4.700	151.504	0,78	1.182
50-54	155.657	5,67	8.826	148.834	1,41	2.099
55-59	131.492	10,65	14.004	128.435	3,51	4.508
60-64	93.467	18,64	17.422	96.490	8,04	7.758
65-69	78.035	22,75	17.753	85.954	12,85	11.045
70-74	73.664	24,66	18.166	88.261	18,97	16.743
75-79	63.676	31,38	19.982	88.555	24,34	21.554
80-84	41.475	32,89	13.641	71.524	23,29	16.658
85-89	18.562	27,91	5.181	41.208	32,08	13.220
90-	6.477	17,65	1.143	19.936	8,33	1.661
Totalt	1.496.209		124.185	1.572.133		97.073

*Kilde: Statistisk Sentralbyrå **Kilde: Tromsø-undersøkelsen (personlig meddelelse E. Arnesen)

Helseøkonomiske aspekter ved primær- og sekundærprevensjon – en systematisk litteraturgjennomgang

ter for lipidsenkende medikasjon. Dersom man antar at medikamentkostnaden er 4 200 kroner per år, skulle tallene tilsi et årlig forbruk av statiner på i størrelsesorden 924 millioner. Ca 40% av dette ville gjelde pasienter over 75 år.

I Norge tilsvarte omsetningen av lipidsenkende legemidler 953 millioner kroner i 2001. Det er rimelig å anta at en betydelig del av dette forbruket gjelder primærprevensjon fordi sekundærprevensjon neppe finner sted i stort omfang hos gamle pasienter med etablert koronarsykdom.

Diskusjon

Denne systematiske litteraturgjennomgang viser at behandling med statiner har moderate kostnader per vunnet leveår blant pasienter med etablert koronarsykdom, med diabetes type II og familiær hyperkolesterolemi. Det er derfor liten tvil om at statiner vil være en kostnadseffektiv behandlingsform i disse pasientgrupper.

Når det gjelder primærprevensjon, er situasjonen mer uavklart. De fleste studiene konkluderer at kostnad per vunnet leveår ligger tildels langt over hva man anser for akseptabelt selv i rike industriland. Det finnes imidlertid unntak. To forskergrupper har uavhengig av hverandre kommet til at kostnaden per vunnet leveår i den såkalte WOSCOPS-studien lå godt under 350 000 kroner per vunnet leveår (8,23). I WOSCOP-studien var 10-års risiko for infarkt og død ca 18% i kontrollgruppen (23), og pasientgruppen hadde således relativt høy risiko selv om ingen hadde kjent hjertesykdom ved studiestart. Dette kan tyde på at også primærprevensjon kan være kostnadseffektiv dersom 10-årsrisikoen for hjertehendelser er høy. I fall var var den relative risikoreduksjon en påfallende konstant på tvers av pasientgrupper i Heart Protection Study (31), og dette skulle tyde på at den absolutte risikoreduksjon er høy når 10-års-risikoen er høy.

Det er verdt å legge merke til at litteraturgjennomgangen ikke gir sikre svar på alle praktisk viktige spørsmål. For det første, ved hvilket kolesterolnivå er behandlingen kostnadseffektiv? Alle studier viser at kostnadseffektiviteten blir bedre jo høyere total kolesterol eller LDL-kolesterol er, men resultatene spriker for mye til at man kan trekke sikre kolesterolgrenser for kostnadseffektivitet. For det andre, hvilket statin i hvilke doser er mest kostnadseffektive? På dette området spriker studiene. Man kan likevel generelt si at kostnadseffektiviteten avtar med økende doser. Riktignok øker effekten på kolesterol

med økende dose, men effekten øker ikke i takt med kostnaden. Fra en helseøkonomisk synsvinkel er det derfor ingen grunn til å satse på høye doser. Prisforskjellene mellom statiner kan bli betydelig ettersom patentene utgår på dem som har vært lengst i markedet. Sålenge det ikke foreligger god klinisk dokumentasjon i head-to-head-trials for at ett statin er bedre enn et annet, bør man velge det billigste med mindre særlige grunner skulle tale for noe annet. For det tredje, i hvilken alder bør behandlingen starte, og hvor lenge bør den pågå? Et gjennomgående funn er at behandlingen blir lite kostnadseffektiv dersom den startes mange år før pasientene er utsatt for klinisk hjertesykdom. Det er likevel ikke mulig å anbefale en startalder på grunnlag av de helseøkonomiske beregninger. Dessverre angir bare et fåtall av de helseøkonomiske studier hvor lenge behandlingen har pågått, men man må anta at forfatterne har modellert livslang behandling med mindre annet er angitt.

Endelig kan det være verdt å legge merke til at kostnadseffektiviteten ikke bare påvirkes av medikamentkostnader, men også av kontrolloppleggets kostnader. Dersom legene lager et omfattende opplegg med mange legekonsultasjoner og laboratorieprøver, kan kostnadene ved dette komme til å bli like høye som ved legemiddelet selv.

Referanser

1. <http://www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak>.
2. Kristiansen IS, Gyrd-Hansen DE, Nexoe JF, Nielsen JB. Number needed to treat: easily understood and intuitively meaningful?. Theoretical considerations and a randomized trial. *J Clin Epidemiol* 2002;55: 888–92.
3. Oster G, Epstein AM. Cost-effectiveness of antihyperlipemic therapy in the prevention of coronary heart disease. The case of cholestyramine. *JAMA* 1987;258:2381–7.
4. Martens LL, Rutten FF, Erkelens DW, Ascoop CA. Clinical benefits and cost-effectiveness of lowering serum cholesterol levels: the case of simvastatin and cholestyramine in The Netherlands. *Am J Cardiol* 1990;65:27F–32F.
5. Glick H, Heyse JF, Thompson D, Epstein RS, Smith ME, Oster G. A model for evaluating the cost-effectiveness of cholesterol-lowering treatment. *Int J Technol Assess Health Care* 1992;8:719–34.
6. Pharoah PD, Hollingworth W. Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre-existing coronary heart disease: life table method applied to health authority population. *BMJ* 1996;312:1443–8.

*Helseøkonomiske aspekter ved primær- og sekundærprevensjon
– en systematisk litteraturgjennomgang*

7. Perreault S, Hamilton VH, Lavoie F, Grover S. A head-to-head comparison of the cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors and fibrates in different types of primary hyperlipidemia. *Cardiovasc Drugs & Therapy* 1997;10:787–94.
8. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Norrie J, Pettitt D et al. The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *BMJ* 1997;315:1577–82.
9. Huse DM, Russell MW, Miller JD, Kraemer DF, D'Agostino RB, Ellison RC et al. Cost-effectiveness of statins. *Am J Cardiol* 1998;82:1357–63.
10. Perreault S, Hamilton VH, Lavoie F, Grover S. Treating hyperlipidemia for the primary prevention of coronary disease. Are higher dosages of lovastatin cost-effective? *Archiv Intern Med* 1998;158:375–81.
11. Plans-Rubio P. Cost-effectiveness analysis of treatments to reduce cholesterol levels, blood pressure and smoking for the prevention of coronary heart disease. *Pharmacoeconomics* 1998;13:623–43.
12. Grover SA, Abrahamowicz M, Joseph L, Brewer C, Coupal L, Suissa S. The benefits of treating hyperlipidemia to prevent coronary heart disease. Estimating changes in life expectancy and morbidity. *JAMA* 1992;267:816–22.
13. Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, Payne N, Haq IU, Yeo WW et al. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart* 1999;82:325–32.
14. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, Williams LW, Hunink MG, Goldman L et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Annals Intern Med* 2000;132:769–79.
15. Berto P, Munro V, Gaddi A, Negrini C, Hutton J and Mast O. Cost-effectiveness analysis for statin therapies in the primary prevention of coronary heart disease in Italy. *Clin Drug Investig* 2000;20:109–21.
16. Ashraf T, Hay JW, Pitt B, Wittels E, Crouse J, Davidson M et al. Cost-effectiveness of pravastatin in secondary prevention of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996;78: 409–14.
17. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:332–6.
18. Riviere M, Wang S, Leclerc C, Fitzsimon C, Tretiak R. Cost-effectiveness of simvastatin in the secondary prevention of coronary artery disease in Canada. *CMAJ* 1997;156:991–7.
19. Grover SA, Coupal L, Paquet S, Zowall H. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in the secondary prevention of cardiovascular disease: forecasting the incremental benefits of preventing coronary and cerebrovascular events. *Archives Int Med* 1999;159:593–600.
20. Elliott WJ, Weir DR. Comparative cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitors in secondary prevention of acute myocardial infarction. *Am J Health-System Pharmacy* 1999;56:1726–32.
21. Ganz DA, Kuntz KM, Jacobson GA, Avorn J. Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme. A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2000;132:780–7.
22. Tsevat J, Kuntz KM, Orav EJ, Weinstein MC, Sacks FM, Goldman L. Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with average cholesterol levels. *Am Heart J* 2001;141: 727–34.
23. van Hout BA, Simoons ML. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors; whom to treat? *Europ Heart J* 2001;22:751–61.
24. Nyman JA, Martinson MS, Nelson D, Nugent S, Collins D, Wittes J et al. Cost-effectiveness of gemfibrozil for coronary heart disease patients with low levels of high-density lipoprotein cholesterol: the Department of Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial. *Archives Intern Med* 2002;162:177–82.
25. Jonsson B, Cook JR, Pedersen TR. The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: results from the 4S trial. *Diabetologia* 1999;42:1293–301.
26. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Dorais M. Cost-effectiveness of treating hyperlipidemia in the presence of diabetes: who should be treated? *Circulation* 2000;102:722–7.
27. Russell MW, Huse DM, Miller JD, Kraemer DF, Hartz SC. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition in Canada. *Canadian J Clin Pharmacol* 2001;8:9–16.
28. The CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287:2542–51.
29. Goldman L, Goldman PA, Williams LW, Weinstein MC. Cost-effectiveness considerations in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia with medications. *Am J Cardiol* 1993;72:75D–9D.
30. Krobot KJ, Wenke K, Reichart B. Simvastatin after orthotopic heart transplantation. Costs and consequences. *Pharmacoeconomics* 1999;15:279–89.
31. 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.

Behovsbaserad budgetering av kostnader för lipidsänkande behandling

PAUL HJEMDAHL

Förhöjda kolesterolhalter och vissa dyslipidemier har prognostiska implikationer avseende risken att drabbas av hjärtinfarkt och andra aterosklerotiska komplikationer. Nationella och internationella riktlinjer definierar vilka lipidvärden som är önskvärda och i vilka situationer som lipidsänkande behandling kan bli aktuell. Riktlinjerna väger in olika patientkategoriers risknivå och man förordar generellt medikamentell lipidsänkande behandling till högriskpatienter med förhöjda lipidnivåer. Beträffande läkemedelsval är HMG-CoA-blockerarna (statinerna) tveklöst de mest använda och bäst dokumenterade lipidsänkande läkemedlen (>90% av försäljningen av lipidsänkande läkemedel) (1), varför jag i denna diskussion fokuserar på statinanvändning.

Läkemedelsverkets workshop 1999 (2) rekommenderade i första hand statinbehandling till patienter med hög risk, s.k. sekundärprevention. Det senare begreppet vidgades till att avse alla patienter med manifestationer av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom och patienter med diabetes eller njursjukdom; patienter med kraftigt förhöjda lipidnivåer (familjära dyslipidemier) prioriterades givetvis också. Behovet av en övergripande riskbedömning, inkluderande hereditet och andra kardiovaskulära riskindikatorer diskuterades, men det övergripande budskap som nått ut i sjukvården synes vara att sekundärprevention enligt definitionen ovan skall prioriteras. På grund av bristen på dokumentation avseende patienter över 75 års ålder manade man till restriktivitet med förskrivning till dessa patienter. Beträffande lipidnivåer rekommenderades eftersträva totalkolesterol <5 mmol/L, LDL-kolesterol <3 mmol/L och triglycerider <2 mmol/L. HDL-kolesterol som riskmarkör diskuterades, men betydelsen av HDL-kolesterolnivån för initiering och styrning av behandlingen tonades ned. Mot denna bakgrund och med anledning av de stora och snabbt ökande kostnaderna för statiner i Stockholms Läns Landsting (SLL) genomförde LÄKSAK:s expertgrupp för hjärt-kärlsjukdomar, som utfärdar rekommendationer avseende hjärt-kärl-läkemedel för SLL, en inventering av behoven av lipidsänkande behandling i SLL och en bedömning av vilka ekonomiska resurser som skulle krävas

för en fullgod behandling enligt gällande riktlinjer (1).

SLL-inventeringens resultat

Inventeringen av de troliga behoven av lipidsänkande behandling i SLL utgick från ovannämnda rekommendationer från 1999 och försökte identifiera hur stora patientgrupper som finns i länet (total befolkning knappt två miljoner invånare) med totalkolesterol >5 mmol/L och en ålder <75 år. I bedömningen av läkemedelsbehov utgick expertgruppen från att cirka 10% av patienterna skulle uppnå målvärden för kolesterol med icke-farmakologisk behandling. I beräkningarna togs hänsyn till att patienter kunde ha mer än ett kvalificerande kriterium, så att de inte skulle dubbelräknas. För referenser och epidemiologiskt underlag till resultaten, se (1).

Efter avdrag för den andel patienter som skulle klara sig med icke-farmakologisk behandling och patienter som redan inkluderats i tidigare kategorier kom utredningen fram till följande prevalenser avseende individer som kunde vara aktuella för läkemedelsbehandling i SLL (antal <75 år):

- genomgången hjärtinfarkt – 12 500
- angina pectoris – 26 000
- perifer artärsjukdom – 7 000
- slaganfall/TIA – 3 500
- diabetes mellitus typ 2 – 25 000
- familjära hyperlipidemier – 10 000
- antalet njursjuka med förhöjda blodlipider var svårbedömt men relativt litet; de räknades ej in.

Läkemedelskostnaden för behandling av dessa 84 000 individer skulle bli 405–450 mkr om man använde simvastatin eller pravastatin i doseringar som dokumenterats i studier av morbiditet och mortalitet som publicerats t.o.m. år 2000. Om man skulle inkludera individer ≥ 75 år inom ovannämnda kategorier och skulle förskriva enligt aktuell förskrivningsstatistik avseende olika åldrar skulle kostnaden öka med ytterligare cirka 110 mkr. Om man skulle vidga indikationerna för behandling av äldre skulle kostnaderna öka ytterligare. Beträffande andra riskkategorier kan nämnas att utredningen

identifierade cirka 50 000 individer med hypertoni och total kolesterol >6,5 mmol/L och en ålder <75 år. Kostnaden för behandling av dessa skulle bli cirka 250 mkr. För individer med familjär hyperlipidemi är kostnaden lågt räknad (endast normal statinkostnad) enär dessa individer ofta fordrar högre doser av statiner och kombinationsbehandling med andra läkemedel.

Kostnaderna för lipidsänkande behandling i SLL hade de senaste åren ökat med 30–35%/år och var 187 mkr (varav 175 mkr avsåg statiner och 144 mkr avsåg patienter <75 år) år 2000. Mot bakgrund av inventeringen av individer som torde vara aktuella för läkemedelsbehandling konstaterade expertgruppen att en underbehandling förelåg – den behovsbaserade budgeteringen av kostnader för lipidsänkande läkemedel borde vara två till tre gånger högre än den aktuella förskrivningen om aktuella riktlinjer skulle tillämpas fullt ut.

SLL-inventeringens bedömningar och slutsatser

Inventeringens resultat kan diskuteras utifrån olika perspektiv (1). Även om exakta prevalenser ej kunnat bestämmas var det tydligt att en underbehandling förelåg och att man endera måste budgetera avsevärt ökade ekonomiska ramar för statinbehandling i SLL eller ändra riktlinjerna för statinbehandling. Expertgruppen ifrågasatte om man ej skulle räkna med en ökad behandling av individer ≥ 75 år, dels eftersom individer med insatt behandling ej torde få denna avbruten vid 75 år ålder, dels eftersom den kardiovaskulära risken (och därmed den absoluta riskreduktionen) ökar med ökande ålder (1). Om även äldre skulle behandlas skulle beräkningarna underskatta behoven.

Avgörande för en behandlingseffektivitet är den absoluta riskreduktion (= nytta) som behandlingen medför. Expertgruppen jämförde därför numbers needed to treat (NNT) och kostnaderna för att förhindra en allvarlig händelse (definierat som hjärtdöd eller icke-fatal hjärtinfarkt) med fem års statinbehandling enligt de då tillgängliga morbiditetsstudierna (1). Enligt 4S-studiens resultat var NNT 13 och kostnaden för att förhindra en definierad händelse 314 000 kr med simvastatinbehandling (medeldos 27 mg/dag); risknivån var hög i 4S-studien (3,8% årlig risk för en händelse med placebobehandling). Postinfarktstudierna med pravastatin (40 mg/dag) inkluderade patienter med lägre risknivå (2,6% årlig risk) och hade en lägre relativ

riskreduktion med statinbehandling; NNT blev därför 32–33 i dessa studier och kostnaden för att förhindra en definierad händelse cirka 850 000 kr. Primärpreventiva statinstudier hade ännu högre NNT (43–45) och kostnader kring 1,2 mkr för att förhindra en händelse; risknivån i studierna var 1,1–1,4%/år. Av dessa enkla beräkningar kan man se att risknivån är viktig för kostnaderna för att förhindra allvarliga komplikationer och att patientgrupper inom samma kategori (sekundärprevention) kan ha mycket olika risk och därmed olika kostnadseffektivitet. Beräkningarna gör inte anspråk på att vara en hälsoekonomisk analys, men ger en fingervisning om kostnadseffektiviteten i olika grupper.

Kostnaderna i ovannämnda beräkningar skulle kunna minska med 17% (simvastatin) eller 30% (pravastatin) om man skulle räkna på i Sverige förskrivna doser, vilka är lägre än studiedoserna. Expertgruppens (inklusive undertecknads) åsikt var emellertid att de doser som dokumenterats i morbiditetsstudier bör vara måldoser för behandling med de dokumenterade läkemedlen – man kan inte räkna med att få effekterna i studierna om man inte använder läkemedlen på samma sätt som i studierna. En bidragande faktor till detta ställningstagande var att statinerna ej synes verka enbart genom kolesterolsynteshämning; även andra s.k. ”pleiotropa” effekter, vars dos-responskurvor och betydelse ej är klarlagda, kan bidra (1). Olika effekter av de olika statinerna på HDL-kolesterol kan även vara en faktor att beakta. Dosering efter en ”surrogatvariabel” som LDL-kolesterol kan leda till suboptimala effekter och en försämrad hälsoekonomi i praktiken.

Man bör enligt (1) överväga om inte kategorisering enligt 1999 års riktlinjer (2) borde ersättas av indikationer för statinbehandling som är mer baserade på individens risknivå, även om individuell riskbedömning är mer komplicerad än en enkel kategorisering. Frågan är då var ”ribban” skall läggas. Europeiska riktlinjer anger en risknivå om 2–4%/år som indikation för medikamentell behandling. I England har man valt att rekommendera risknivån 3%/år och man har beräknat att en risknivå om 1,5%/år för statinbehandling skulle leda till att 90% av Englands budget för läkemedel skulle behöva investeras i statiner (3). Eftersom läkemedelskostnaderna numera är integrerade i sjukvårdsbudgeten i Sverige kommer en oändamålsenlig läkemedelsanvändning få konsekvenser för den övriga sjukvården. Samtidigt måste man avsätta tillräckliga ekonomiska resurser för att tillhandahålla

patienterna välmotiverad och kostnadseffektiv läkemedelsbehandling.

Post scriptum för SLL-inventeringen

SLL-inventeringen genomfördes och publicerades innan HPS-studiens resultat blev tillgängliga (i november 2001) och senare publicerade (4). Resonemangen i (1) har förstärkts av HPS-studien, som bl.a. har visat att simvastatinbehandling (40 mg/dag) ger en betydande riskreduktion även för äldre patienter. De som var 75–80 år vid inklusion i studien minskade sin femårsrisk för ”major cardiovascular events” från 32,3 till 23,1% (utan kompensation för överkorsningseffekter mellan behandlingsgrupperna; med hänsyn tagen till öppen statinbehandling i placebogruppen torde behandlingsvinsten bli ännu större). Äldre patienter har en högre risk och behandling medför en god riskreduktion. Således torde man ej längre kunna motivera någon åldersgräns på 75 år.

I HPS-studien medförde simvastatinbehandling en likartad relativ riskreduktion vare sig kolesterolnivån vid inklusion var normal eller förhöjd. Dessutom fanns ingen relation mellan riskreduktion och individuell kolesterolsänkande effekt av testbehandling med simvastatin innan randomiseringen; patienter som erhöll <38%, 39–47% eller ≥48% sänkning av LDL-kolesterol med studiedoseringen hade likartad relativ riskreduktion i studien. Således kan man efter HPS-studien ännu tydligare än i (1) ifrågasätta kolesterols värde som surrogatvariabel för ställningstagande till insättning och dosering av statinbehandling av patienter med risk för hjärt-kärlsjukdom (och utan kraftigt förhöjda lipidnivåer). Kostnadseffektiviteten vid statinbehandling synes bero mer av den behandlade individens risknivå än av behandlingens effekt på kolesterolhalten i blodet. Åsikten att medlen bör doseras enligt morbiditetsstudierna (1) stöds av HPS-studiens fynd att graden av kolesterolsänkning ej predicerar nyttan med behandling på lång sikt. HPS medför att rekommendationen avseende simvastatindosering snarare bör vara 40 mg/dag än 20–40 mg/dag, vilket skulle göra behandlingen något dyrare än i ovannämnda beräkningar om prisnivån skulle vara stabil. Generisk konkurrens under 2003 kommer emellertid att göra simvastatin betydligt mer kostnadseffektivt än tidigare och dokumentationen för medlet har kraftigt förstärkts med tillgången till HPS-studiens resultat.

Expertgruppen har under 2001–2002 rekommenderat en ökad statinförskrivning i SLL, men även en ökad fokusering på individens risknivå. Rekommendationer avseende läkemedelsval och dosering har baserats på dokumentation av morbiditetsreduktion och studiedoseringar.

Kostnadsökningen för statiner fortsätter i oförminskad takt, eftersom prognosticerade kostnader för år 2002 är cirka 265 mkr i SLL. Samtidigt finns ett politiskt uttalande att kostnadsökningstakten för läkemedel i SLL måste minska. Den förestående generiska konkurrensen för simvastatin är gynnsam ur ekonomisk synvinkel och kan göra det lättare för beslutsfattare att acceptera en medicinskt motiverad ökad förskrivning. Det blir således allt viktigare att prioritera statinbehandling i förhållande till andra åtgärder i sjukvården, samt att klargöra motiven för att bibehålla och eventuellt ytterligare öka denna stora budgetpost

Sammanfattande kommentar

Statinbehandling av högriskpatienter har god dokumentation avseende nytta i form av riskreduktion. Behandlingen måste emellertid, av kostnadseffektivitetsskäl, förbehållas de individer som har den största risken och därmed den största nyttan. Vid utformande av riktlinjer bör man eftersträva att de patienter som har den största chansen att slippa allvarliga hjärt-kärlhändelser (d.v.s. störst absolut riskreduktion med statinbehandling) prioriteras framför de med lägre risknivåer. Riskerna för olika individer inom en kategori (t.ex. postinfarktpatienter eller typ-2 diabetiker) kan skilja sig markant, varför en enkel kategorisering – trots de pedagogiska fördelarna med denna – kan leda till en behandling som ej är optimalt kostnadseffektiv. Nya riktlinjer bör eftersträva att definiera en risknivå som medför en kostnadseffektiv statinbehandling, vilken kan försvaras i ett sjukvårdsekonomiskt perspektiv med minskande utrymme för kostnadsökningar för läkemedel. Modeller för individuell riskbedömning borde användas i högre utsträckning än vad som är fallet i praktisk sjukvård idag.

Val av statin och dosering av denna bör baseras på dokumentation avseende morbiditetsreduktion i studier för att optimera möjligheten till en god kostnadseffektivitet. För närvarande saknas direkta jämförelser av olika statiner i jämförbara kolesterolsänkande doser, varför man ej kan utgå från att statinernas effekter är ”klassspecifika”. Surrogatvariabeln kolesterol har värde för bedömning av indivi-

dens risk (HDL-kolesterol bör då även bedömas), men man kan ifrågasätta om denna variabel skall styra statinbehandlingen på det sätt som sker idag. När statiner sätts in bör man följa upp att behandlingen bibehålls under lång tid, enär behandling under kortare tid ej medför den nytta man eftersträvar (det finns en "lag-phase" om cirka ett år i de flesta studierna innan riskreduktionen manifesterar sig) och kostnadseffektiviteten med behandlingen därmed går förlorad (1).

Medikamentell behandling av högriskpatienter är således väl motiverad och argumenten för denna måste tydliggöras för beslutsfattare som måste prioritera mellan olika medicinska behov. Primär prevention är mycket viktig för att minska (eller reducera ökningstakten för) problemen på lång sikt. Denna primärprevention bör bl.a. av kostnadsskäl emellertid ej vara baserad på medikamentell behandling, utan på andra åtgärder som minskar riskfaktorbelastningen i befolkningen.

Vilka målvärden ska vi ha för lipidsänkande behandling?

ANDERS G OLSSON

Inledning

En lägre dödlighet i kranskärslsjukdom (CHD) föreligger vid lägre kolesterolnivåer över hela populationens kolesteroldistribution. I befolkningar med relativt låga kolesterolvärden, t.ex. Kina och Japan ses lägre CHD-dödlighet även vid kolesterolnivåer omkring 3,8 mmol/L. Data från kliniska studier med lipidsänkande farmaka stöder dessa epidemiologiska fakta. Studier med HMGCoA reductashämmare har entydigt demonstrerat en minskning av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos patienter med etablerad CHD liksom hos patienter utan kliniska tecken på denna sjukdom men med lipidrubbnings av olika slag och svårighetsgrad (Figur 1).

Subgruppsanalyser av Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) har visat en direkt relation mellan den LDL-sänkning som erhöles och risken för framtida insjuknande i CHD (1,2). Tertindelning av procentuell reduktion av LDL-kolesterol (K) som erhållits efter ett års behandling visade att 10,6% av

Referenser

1. Wettermark B, Hjemdahl P (för LÄKSAK:s expertgrupp för hjärt-kärlsjukdomar): Har vi råd med en bra kolesterolsänkande behandling? Underlag för en behovsbaserad budgetering av kostnader för statiner i Stockholms Läns Landsting. *Läkartidningen* 2001;98: 5472–83.
2. Behandling av hyperlipidemi – Rekommendationer. Info från Läkemedelsverket 7:99, sid. 15–21. Webadress: <http://www.mpa.se/workshops/reko/hyperlipidemi.html>
3. Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, Payne N, Haq IU, Yeo WW et al.: Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart* 1999; 82:325–32.
4. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.

patienterna med LDL-K-reduktioner mellan 44% och 70% hade en ischemisk händelse jämfört med 13,8% av patienterna där LDL-K minskade med 34% till 44% och 18,2% bland patienter som minskade sitt LDL-K med mindre än 34%. En enkel linjär analys visade att 1% reduktion av LDL-K var förenat med 1,7% minskning av CHD. Subgruppsanalys av genomförda studier talar således för att ju bättre LDL-K-sänkning som genomförs, desto mindre är risken för framtida CHD-händelser.

Vad säger aktuella riktlinjer?

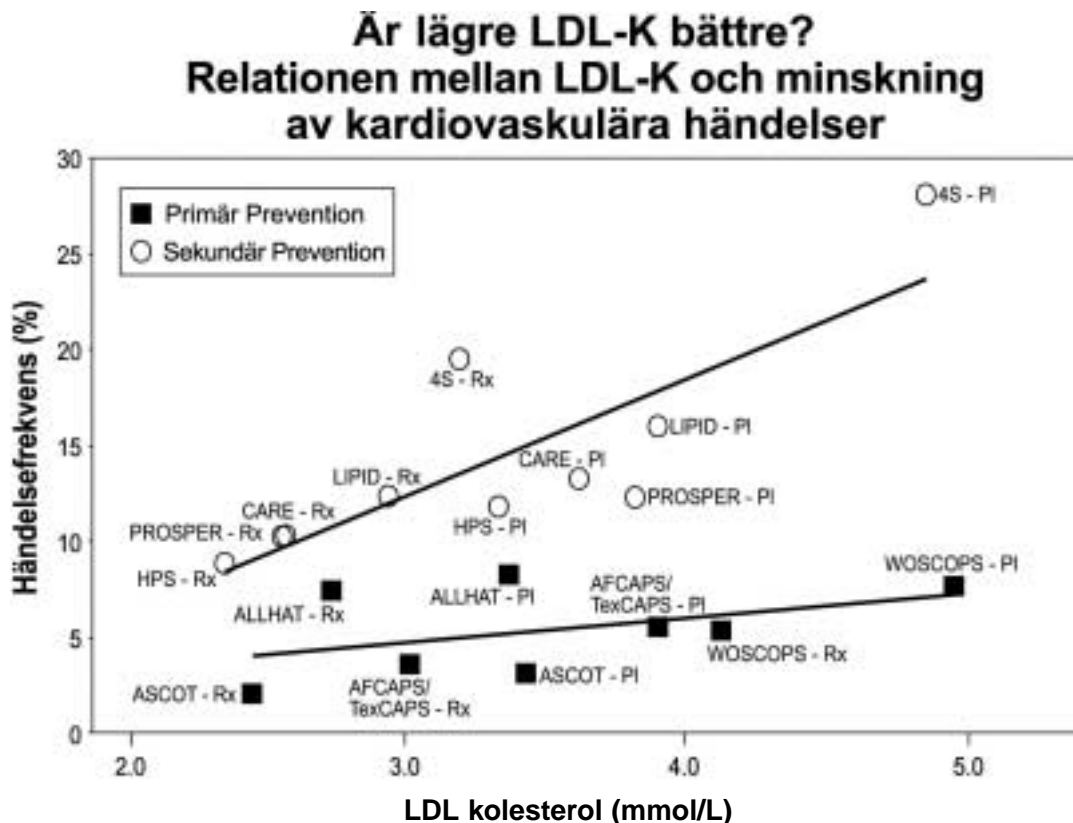
Läkemedelsverkets riktlinjer av 1999

De senaste svenska riktlinjerna utgavs av Läkemedelsverket 1999 (3). Dessa riktlinjer följer i huvudsak de europeiska riktlinjerna, som utkom 1998.

Europeiska riktlinjer

I de europeiska riktlinjerna (4) gäller ett mål för total kolesterol konstant under 5,0 mmol/L och LDL-kolesterol under 3,0 mmol/L vid både primär

Figur 1



och sekundär prevention. Triglycerid- och HDL-kolesterolkoncentrationerna används inte som mål för terapi. Däremot anses ett HDL-kolesterol under 1,0 mmol/L och ett fastevärde på triglycerider över 2,0 mmol/L vara markörer för ökad risk.

NCEP-III

År 2001 utkom de amerikanska National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP III) (5). Då dessa riktlinjer utkommit efter de senaste svenska riktlinjerna förtjänar de amerikanska att lyftas fram något mer.

LDL i NCEP-III

En sammanfattning av målen för LDL-K för patienter med eller utan CHD i NCEP III ges i tabell I.

Justeringar i målvärden i NCEP III i jämförelse med NCEP II är att man sätter LDL-K målet till under 2,6 mmol/L inte siffran som sådan, således en viss skärpning i målformuleringen beträffande LDL-K.

Triglycerider i NCEP-III

I NCEP-III tar man upp ”vinster utöver LDL-sänkning” och innefattar i detta det metabola syndromet som ett sekundärt mål i behandlingsstrategien. Man definierar normala triglycerider som <1,7 mmol/L, gränsvärden för triglycerider mellan 1,7 och 2,2 mmol/L, höga som mellan 2,2 och 5,6 mmol/L och mycket höga däröver. Dessa gränser är skärpningar jämfört med föregående riktlinjer. Man konstaterar att höga triglycerider är en oberoende riskfaktor för CHD p.g.a att de indikerar närvaron av aterogena ”remnant”-lipoproteiner, som bäst definieras med koncentrationen av VLDL-kolesterol. Detta lipoprotein skulle alltså kunna bli föremål för kolesterolsänkande behandling. NCEP-III föreslår att inklusionen av VLDL-kolesterol i behandlingsmålet enklast göres genom att använda non-HDL-kolesterol som mått. Om non-HDL-kolesterol används är målen 0,3 mmol/L högre än om enbart LDL-K används. För patienter med höga triglycerider enligt ovan blir därför non-HDL-K ett sekundärt mål i behandlingen. I första hand bör detta ske med hjälp av livsstilsåtgärder i form av kost och motion, i andra hand med höjning av dosen LDL-

Vilka målvärden ska vi ha för lipidsänkande behandling?

Tabell I

Riskkategori	LDL-K mål (mmol/L)	LDL-K nivå att starta behandling med livsstilsråd (mmol/L)	LDL-K-nivå att överväga läkemedelsbehandling (mmol/L)
CHD eller CHD ekvivalent (10-årsrisk >20%)	<2,6	=>2,6	=>3,4
=>2 riskfaktorer (10-årsrisk 0<20%)	<3,4	=>3,4	10-årsrisk 10%–20%: =>3,4 10-årsrisk <10%: =>4,2
0 till 1 riskfaktor	<4,2	=>4,2	=>4,9 (4,2 till 4,9 eventuellt LDL-K-sänkande läkemedel)

Tecknen => innebär lika eller högre

K-sänkande läkemedel (statin), i tredje hand med andra läkemedel såsom nikotinsyra eller fibrat.

HDL-K i NCEP-III

Lågt HDL-K är en stark oberoende riskfaktor för CHD. I NCEP-III har man skärpt definitionen av lågt HDL-K till <1,0 mmol/L (40 mg/dl) från tidigare 0,90 mmol/L (35 mg/dl). I de nya riktlinjerna modifierar ett lågt HDL-K målet för LDL-K-sänkning samt används för att definiera tioårsrisken för CHD.

NCEP-III specificerar inget mål för HDL-K. Evidensen anses alltför svaga för att precisera terapimål. Däremot rekommenderar man en åtgärdsordning vid lågt HDL-K. I första hand ska NCEP-III målvärde för LDL-K följas. I andra hand bör åtgärder mot metabola syndromet genomföras såsom viktreduktion och motion. Om höga triglycerider förekommer är en sekundär prioritet att nå non-HDL-K-målet.

Diabetisk dyslipidemi i NCEP-III

I NCEP-III höjs personer med diabetes utan CHD, av vilka de flesta har multipla riskfaktorer till samma riskkategori som personer med CHD.

Diabetisk dyslipidemi är en aterogen dyslipidemi vid typ 2 diabetes. Fastän höga triglycerider, lågt HDL-K eller båda är vanliga vid diabetes har LDL-K varit föremål för behandling med statin i flera stora studier där en del av patienterna haft diabetes. I majoriteten av studier har god effekt på kliniska händelser noterats i denna patientkategori. Ett undantag utgör lipidarmen av ASCOT-studien, i vilken atorvastatin testades (6). Författarna föreslår att orsaken till det negativa utfallet i ASCOT var få

händelser och därmed låg power att testa effekten vid typ 2 diabetes. Eftersom diabetes betraktas som en CHD-ekvivalent är LDL-K målet hos dessa patienter under 2,6 mmol/L. Om LDL-K är över 3,4 mmol/L torde läkemedelsbehandling i de flesta fall bli nödvändig samtidigt med livsstilsråd. När triglyceriderna är över 2,2 mmol/L är non-HDL-K ett sekundärt mål i behandlingen.

Publicerade evidensbaserade kliniska interventionsstudier sedan föregående riktlinjer

Heart Protection Study (HPS)(7)

20 536 vuxna briter mellan 40 och 80 år med CHD, annan ockluderande artärsjukdom, eller diabetes randomiserades att ta 40 mg simvastatin eller placebo dagligen under fem år. Effektvariabel var dödlighet och dödlig och icke dödlig vaskulär händelse. Totaldödligheten minskade signifikant med 18% ($p=0,0003$).

Vissa i detta sammanhang viktiga subgruppsanalyser utfördes i HPS-studien. Det har föreslagits att en tröskel skulle föreligga för LDL-K vid cirka 3,2 mmol/L, under vilken nivå ingen ytterligare behandlingsvinst skulle föreligga (8,9). HPS visade klart, att en minskning av LDL-K från basalvärden under 3 mmol/L till under 2 mmol/L minskar vaskulär sjukdom med i procentuellt samma storleksordning som 1 mmol/L reduktion från högre LDL-K nivåer. I HPS hade omkring 3 500 deltagare LDL-K-värden före behandling under 2,6 mmol/L, d.v.s. målvärdet för NCEP-III (se ovan). Om man t.o.m. begränsade sig till deltagare med 2,5 mmol/L under behandling med placebo och till 1,7 mmol/L bland dem som tog simvastatin, så fick man samma

Vilka målvärden ska vi ha för lipidsänkande behandling?

storleksordning på behandlingseffekten som bland patienter med höga initiala LDL-K. Författarna synes stärka i sin hypotes, att den tröskel för LDL-K, under vilken med bibehållen säkerhet någon ytterligare vinst inte stod att finna, är mycket lägre. Författarna påpekar också, att nuvarande riktlinjer på ett felaktigt sätt kan leda till en omfattande underbehandling av högriskpatienter, som har initialt LDL-K-nivåer omkring 2,6 mmol/L enligt NCEP, eller 3,0 mmol/L enligt hittills gällande svenska och europeiska riktlinjer.

I HPS resulterade 1 mmol/L LDL-K-minskning från 4 mmol/L till 3 mmol/L en cirka 25%-ig reduktion av CHD, och detsamma gjorde en LDL-K-minskning från 3 till 2 mmol/L. Detta utfall kunde förväntas utifrån den ungefärligt loglinjära relationen i observationella studier mellan kärlsjukdomsincidens och "vanlig" (usual) LDL-K-nivå. Dessa resultat ger indirekta – men endast indirekta – evidens för att större LDL-K-minskningar bör leda till större reduktioner i kardiovaskulära händelser. Den senare frågan är föremål för pågående interventionsstudier (se nedan).

Sammanfattningsvis kan resultaten i HPS ej utgöra grund för att förändra målvärdena för lipidsänkande behandling. Dock kan övervägas om patienter med kranskärlssjukdom och LDL-K omkring 3,0 mmol/L skall ha statinbehandling med mål att sänka LDL-K till 2,5 mmol/L.

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) (6)

Över 10 000 patienter med hypertoni randomiserades till atorvastatin 10 mg dagligen eller placebo. Utöver hypertoni och totalkolesterol på 6,5 mmol/L eller lägre fordrades närvaro av ytterligare tre riskfaktorer i denna primärpreventiva studie. Initialt LDL-K var 3,4 mmol/L och reducerades med 35% av atorvastatin till cirka 2,2 mmol/L, vilket ledde till en skillnad i LDL-K mellan placebogruppen och den aktivt behandlade gruppen på 1,2 mmol/L. Det primära effektmåttet icke dödlig infarkt inklusive tyst hjärtinfarkt och dödlig kranskärlssjukdom var 36% lägre i den atorvastatinbehandlade gruppen. För att utröna betydelsen av utgångsvärdet för kolesterol för utfallet indelade man patienterna i en grupp med kolesterol under 5,0 mmol/L, en grupp med kolesterol mellan 5,0 och 5,99 mmol/L och den över 6 mmol/L. Den relativa riskminskningen i de tre grupperna var 37, 38 och 31 procent, sålunda ganska jämnt över ingångskolesterol.

ASCOT-LLA utökar erfarenheten med dokumenterade primärpreventiva effekter på kranskärlssjukdom i ännu lägre utgångsvärden för kolesterol än i den tidigare publicerade AFCAPS/TexCAPS-studien men tillför inget nytt vad gäller målvärden i för närvarande tillgängliga data (Figur 1). Intressant ny kunskap är således att vid stark riskfaktorexponering i primärprevention atorvastatinbehandling synes ha en förebyggande effekt på kranskärlssjukdom och stroke även i kolesteroldistributionens lägre omfång.

PROSPER (10)

Randomiserad kontrollerad interventionsstudie med 40 mg pravastatin dagligen eller placebo under tre år till 5 804 män och kvinnor i åldern 70–82 år. Initialt LDL-K var 3,8 mmol/L och reducerade med 34% jämfört med placebo till 2,5 mmol/L under pravastatin. Relativa riskminskningen var 15%. Effekten var likartad vid alla initiala LDL-K-nivåer (<3,41, 3,41–4,11 eller >4,11 mmol/L). Studien kan ej besvara om målnivåer ska ändras men ökar erfarenheten av statinbehandling till äldre.

ALLHAT-LLT (11)

Över 10 000 patienter med antihypertensiv behandling och med initialt medelvärde för kolesterol på 5,8 mmol/L, LDL-K på 3,8 mmol/L, HDL-K på 1,20 mmol/L och triglycerider på 1,7 mmol/L randomiserades till pravastatin 40 mg dagligen eller vanlig behandling. Medelåldern var 66 år och ungefär lika många kvinnor som män deltog. Medeluppföljningstiden var 4,8 år. Cirka 30% av deltagarna i kontrollgruppen med vanlig behandling fick statin, vilket resulterade i en skillnad i totalkolesterol och LDL-K mellan grupperna på bara 9% och 17% (Figur 1). Ingen skillnad i dödlighet sågs mellan grupperna. Inte heller förelåg någon statistiskt säker skillnad i kranskärlshändelser mellan grupperna. Författarna drar slutsatsen att orsaken till det negativa utfallet i ALLHAT-LLT var den lilla skillnaden i total och LDL-K mellan grupperna. ALLHAT-LLT kan ej utgöra grund till att modifiera uppsatta målvärden för kolesterol.

Publicerade icke evidensbaserade subgruppsstudier av interventionsstudier

AFCAPS/TextCAPS

År 2000 publicerades en subgruppsanalys av relationen mellan utgångsvärden, värden under behandling och kliniska händelser i AFCAPS/TextCAPS (12). AFCAPS/TextCAPS är en primärpreventiv studie, som utvärderade effekten av lovastatin 20–40 mg dagligen på CHD hos deltagare med normalt serumkolesterol och lågt HDL-K. Resultatet på primärt effektmått (dödlig och icke dödlig hjärtinfarkt, instabil angina eller plötslig död) var en 37%-ig reduktion i lovastatingruppen. Subgruppsanalysen visade att den kliniska effekten sågs i alla tertiler av utgångs-LDL-K. I placebogruppen inträffade de flesta händelserna i tertilen med de högsta LDL-K-nivåerna och den lägsta HDL-K-tertilen men i en Cox modell var effektstorleken oberoende av utgångsvärdena för LDL-K eller HDL-K. Vidare uppvisade inte total-K eller LDL-K-värdena under behandling någon relation till risken för en ny händelse. Ettårskoncentrationernas relation till det primära effektmåttet var signifikanta endast för apoA1, apoB, och kvoten apoB/apoA1. Procentuella förändringen av apoA1 och apoB/apoA1 utföll också signifikant.

AFCAPS/TextCAPS subgruppsanalys kan ej ligga till grund för ändrade riktlinjer vad gäller målvärden för lipidbehandling. Ett intressant fynd är de generellt bättre relationerna till utfall som erhöles med apolipoproteiner än med lipoproteiner.

VA-HIT

En subgruppsanalys av relationen mellan lipider och utfall har också publicerats i VA-HIT-studien (13). Mot bakgrunden av kunskapen om ett lågt HDL-K som riskfaktor för CHD genomfördes Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention trial (VA-HIT). Den visade att CHD-händelser signifikant minskade efter 5,1 års behandling med gemfibrozil 1 200 mg dagligen av patienter med lågt HDL-K. I VA-HIT ökade HDL-K med 6%, triglyceriderna sjönk med 31% medan LDL-K-koncentrationen förblev oförändrad i den gemfibrozilbehandlade gruppen. Subgruppsanalysen visade, att minskningen i det primära effektmåttet var starkt korrelerad till HDL-K-koncentrationen under behandlingen men ej till triglycerider eller LDL-K.

Det bör påpekas att VA-HIT endast gällde män och att exklusionskriterier användes både beträffande LDL-K och triglycerider.

VA-HITs resultat kan knappast i sig själva utgöra grund för att införa målvärden för HDL-K. Det är dock av intresse, att såväl AFCAPS/TextCAPS som VA-HITs subgruppsanalyser pekar på relationer mellan HDL-K/apoA1 och kliniskt utfall.

Pågående evidensbaserade målvärdesdefinierande studier

Tre pågående storskaliga interventionsstudier med avsikt att fastställa målvärden för lipidbehandling pågår.

IDEAL

Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) har planerats för att undersöka huruvida ytterligare klinisk nytta kan erhållas med större procentuell minskning av LDL-K än som uppnås vid standardbehandling av patienter med CHD. Detta möjliggörs genom tillkomst av effektivare HMGCoA-reduktashämmare, som också kan ges i högre dos än vanligt. Avsikten med IDEAL är att undersöka om långtidsbehandling med atorvastatin 80 mg dagligen förbättrar prognosen i jämförelse med simvastatin 20 till 40 mg dagligen hos patienter med CHD. Studien avses bestämma relationen mellan kolesterolnivå och risk för CHD. Kontrollgruppen behandlas som den aktiva gruppen i 4S, således med dositering av simvastatin till 40 mg om inte målvärdet total-K på 5,0 mmol/L nås på 20 mg.

Studien är multicenter, randomiserad, med öppen förskrivning av läkemedel. Det är en stratifierad randomisering i block per center och med blind diagnosklassificering (PROBE-design: Prospective, Randomized Open-label Blinded Endpoint). Effektmått är icke dödlig akut hjärtinfarkt och koronar död. 8 888 patienter har randomiserats och studien beräknas vara avslutad 2004–2005. Studien är industrisponsrad och genomförs i Norden och Nederländerna.

TNT

Studien Treat New Targets (TNT), som huvudsakligen genomförs i USA utvärderar den kliniska nytan av atorvastatin 80 mg mot 10 mg hos 10 000

Vilka målvärden ska vi ha för lipidsänkande behandling?

patienter med CHD. Den beräknas också vara slutförd 2004-2005. Studien sponsras av tillverkaren.

SEARCH

Studien Study of the Effectiveness of Additional Reductions of Cholesterol and Homocystein (SEARCH) jämför simvastatin 80 mg mot 20 mg hos 12 000 individer med CHD. Genomförs av "Oxford-gruppen" (Clinical trial Servit Unit, Radcliffe Hospital, Oxford) och sponsras av tillverkaren. Beräknas också vara klar 2004-2005.

Bedömning

Flera publikationer av intressanta lipidbehandlande studier har gjorts sedan Läkemedelsverket senast utfärdade riktlinjer för behandling av hyperlipidemi. Framst har HPS-studien och ASCOT-studien ådragit sig stor uppmärksamhet. Nyheten i HPS (sekundärprevention) och ASCOTs (primärprevention) (Figur 1) resultat är att statinbehandling gör nytta även vid låga utgångsvärden av LDL-K. Emellertid är inte HPS eller ASCOT-LLA planerade att besvara frågan till vilken LDL-K-nivå behandlingen skall drivas. För detta fordras speciellt upplagda studier, vilka relateras ovan (IDEAL, TNT och SEARCH). Ingen av dessa studier kommer att vara genomförda förrän tidigast 2004. Det finns därmed i dag inga evidensbaserade resultat som ger stöd för att ändra de sedan tidigare uppsatta målen för LDL-K. Dock kan, baserat på nya data statinbehandling övervägas hos högriskindivider med LDL-K omkring 3 mmol/L, då målet kan sättas till 2,5 mmol/L. Några evidensbaserade studier med avseende på triglycerider och HDL-K föreligger ej. Ett lågt HDL-K och höga triglycerider bör därför fortsättningsvis betraktas som markörer för ökad risk. Apolipoproteinbestämningar som ersättning för total kolesterol LDL-K och HDL-K är ett intressant alternativ, som dock fordrar fortsatt evidensbaserande dokumentation.

Referenser

1. Pedersen, T. Aggressive lipid-lowering therapy: a clinical imperative. *Eur Heart J*, 1998, 19 (suppl): p.M15-M21.
2. Pedersen T et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*, 1998, 97: p.1453-60.
3. Anonym, Behandling av hyperlipidemi – Rekommendationer. Information från Läkemedelsverket, 1999;10(7): p.15-21.
4. Wood D et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J*, 1998,19: p.1434-503.
5. Expert, et al. Executive summary of the third report of the National Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001;285(19):p.2486-96.
6. Sever P et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003;361:p.1149-58.
7. Heart et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002;360: p.7-21.
8. Sacks F et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996;335: p1001-9.
9. Sacks F et al. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. *Circulation*, 2000;102: p.1893.
10. Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (Prosper): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002;360:p.1623-30.
11. The, et al. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomised to pravastatin vs usual care. *JAMA*, 2002;288: p.2998-3007.
12. Gotto A et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute myocardial coronary events in the Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation*, 2000;101:p.477-84.
13. Robbins S et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized trial. *JAMA*, 2001;285: p.1585-91.

Kan apolipoproteinmålinger erstatte vanlige lipidbestemmelser?

LEIV OSE

Apoprotein danner en monolayer på overflaten sammen med fosfolipid i alle modne lipoprotein. Den aktuelle apolipoproteinmengde varierer mellom de forskjellige lipoproteinklasser. Apolipoprotein A-I (apoA-I) og A-II (apoA-II) er hovedproteinene i HDL partikkelen, men apolipoprotein B (apoB) finnes i LDL, IDL og VLDL partiklene. De tidlige epidemiologiske studier av risikofaktorer for hjertekarsykdommer (CHD) har fokusert på plasma kolesterol, og identifisert høye nivå av LDL-kolesterol (LDL-C) og lavt nivå av HDL-kolesterol (HDL-C) som viktige prognostiske indikatorer for framtidige koronare hendelser, har nyere studier indikert at apolipoprotein faktisk kan være bedre markører for framtidig risiko for CHD.

Det at apoB er en viktig del av LDL-C kunne indikere at også apoB ville vise en sammenheng med øket risiko for CHD. Tidlige bevis for dette kom fra Framingham-Offspring undersøkelse publisert i 1994 (1). I denne undersøkelsen ble det funnet at både LDL-C og apoB nivå var høyere hos menn enn hos kvinner, og at nivåene økte med alder hos begge kjønn. Øket HDL-kolesterol og nivå av apoB var signifikant assosiert med CHD både hos menn og kvinner. Et plasma nivå av apoB $>$ eller $=$ 125 mg/dl kunne være forbundet med øket risiko for CHD (1).

I Quebec Cardiovascular Study ble lipid og apolipoprotein nivå ved baseline vurdert hos 2.155 men som ble fulgt i fem år med tanke på utvikling av tegn på ischemisk hjertesykdom (IHD). Det ble påvist at plasma apoB ved baseline var korrelert med opptreden av IHD (relativ risiko 1.3; 95% CL 1.2–1.7). Dette var uavhengig av kovariable som alder, røyking, diabetes og systolisk blodtrykk. Heller ikke ved å kontrollere for lipidvariable som triglycider, HDL-C eller ratio total/HDL-C svekket apoB's prediktive verdi. Statistisk analyse viste at blant de metabolske variable undersøkt var det apoB som korrelerte best med IHD (2).

En mulig klar sammenheng mellom plasma apoB nivå og CHD har også blitt undersøkt hos kvinner. I en studie med 289 kvinner som gjennomgikk koronar angiografi ble det funnet at kvinner med kran-skarsykdom (CAD) definert som mer enn 60% ste-

nose av et eller flere kranskar hadde signifikant høyere nivå av apoB (1.48 ± 0.32 g/L) enn kvinner uten CAD (1.25 ± 0.34 g/L; $p < 0.001$). I denne studien viste apoB høyest signifikans med antallet stenotiske kar, og apoB var også assosiert med CAD i den normolipemiske undergruppen. I denne studien ble det konkludert med at apoB var overlegen kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycider og apoA-I for å skille mellom kvinner med eller uten CAD (3).

I samsvar med det faktum at HDL-C er beskyttende mot CAD, har flere studier vist at apoA-I kan anvendes for å forutsi risikoen for CAD. En studie viste at både HDL-C og apoA-I nivå var lavere hos pasienter med angiografisk dokumentert CAD enn hos kontroller som matches for alder og kjønn (4). Pasientgruppen utgjorde 184 pasienter. Total kolesterol og triglycider skilte seg ikke mellom pasient- og kontrollgruppen i denne undersøkelsen. En annen undersøkelse kunne også vise at apoA-I klart var overlegent til HDL-C for å forutsi alvorlighetsgraden av CAD hos pasienter som nylig hadde gjennomgått akutt hjerteinfarkt (5).

I en studie hvor man selekterte individer som var henviset for koronar angiografi og som hadde total kolesterol < 5.2 mmol/L, HDL-C > 0.9 mmol/L, systolisk blodtrykk < 140 mmHg, diastolisk trykk < 90 mmHg, ingen diabetes og ingen familiehistorie med CAD i første grads slektninger. Hos 54 av 1 075 pasienter som tilfredstilte disse krav var det 29 som hadde tegn på CAD ved angiografisk undersøkelse. Multivariat undersøkelse viste at apoA-I nivå var den eneste variable prediktive faktor for CAD. Denne effekten var uavhengig av HDL-kolesterol (6).

Ytterligere holdepunkt for verdien av apoA-I og apoB nivå, så vel som ratio apoB/apoA-I som prediktorer for risikoen for CAD har blitt nylig blitt presentert i den svenske AMORIS-studien (7). I denne studien hadde man inkludert 175 553 individ av begge kjønn som var fulgt i gjennomsnitt ca 5.5 år. Sammenhengen mellom død som følge av hjerteinfarkt og utgangverdier for apoB, apoA-I og andre lipidvariable ble testet. Resultatene er visualisert i figur 1. Risikoen for fatalt hjerteinfarkt ble funnet å øke 2.7 hos både menn og kvinner mellom laveste og høyeste kvartil for apoB, men en signifi-

Kan apolipoproteinmålinger erstatte vanlige lipidbestemmelser?

kant reduksjon i risiko for fatalt hjerteinfarkt hos begge kjønn med økende nivå av apoA-I. I denne studien ble den mest markerte økning i risiko funnet for ratio apoB/apoA-I. Her ble det vist en 4 ganger øket risiko for menn og 3 ganger øket risiko for fatalt hjerteinfarkt mellom høyeste og laveste kvartil. I tillegg, trinnvis regresjonsanalyse viste at apoA-I, apoB og apoB/apoA-I ratio predikerer sterkere for risiko enn både total kolesterol eller triglyserider. ApoB var mer sensitiv og mer spesifikk enn LDL-C nivå for å prediktere fatalt hjerteinfarkt hos individ med LDL-C verdier lavere enn matrialets medianverdi. Viktig var at apoA-I og apoB beholdt sin prediktive verdi hos individ over 70 år hvor total kolesterol mistet sin prediktive verdi som en CHD risikomarkør.

Det at flere undersøkelser nå har identifisert apoB og apoA-I som potensielle risikomarkører for CHD gjør det viktig å etablere om våre terapeutisk tiltak i behandlingen av dyslipidemier, slik som bl.a. statin, fører til positive endringer i nivå av apolipoprotein. I alle statinstudier så langt har det blitt målt apoB og apoA-I. I alle fase II og fase III studier foreligger det data på statiners effekt på apolipoproteinene og det har vært godt samsvar mellom effekten på LDL-C og HDL-C og apoB og apoA-I. Desto mer effektivt statinet er med hensyn på å redusere nivået av LDL-C desto mer effektiv er reduksjonen av apoB og tilsvarende for HDL-C og apoA-I.

Hva så med behandlingsmål for apoB og apoA-I? Følgende definisjoner benyttet i flere internasjonale studier: Apo B forhøyet hvis høyere enn 1,20 g/L (8). Apo A-I redusert hvis lavere enn 1,20 g/L (9). I Amoris-studien ble apoB definert som øket når høyere enn 1,20 g/L, ApoA-I ble vurdert som redusert hos menn ved verdier lavere enn 1,15 g/L og lavere enn 1,25 g/L hos kvinner. ApoB/apoA-I ratio som ga øket risiko var høyere enn 0,90 for menn og høyere enn 0,80 for kvinner i Amoris-studien (7). Etter at de nye NECP retningslinjer ble publisert i 2001 har Grundy i en kommentar foreslått behandlingsmål for apo B. Apo B bør være mindre 0,90 g/L hvis hjerte- og karsykdom, diabetes eller hos de med mer enn 20% risiko for hjerte- og karsykdom over de neste 10 år. Hvis flere risikofaktorer med 10 års risiko mindre enn 20% bør apo B være mindre 1,10 g/L og hos de med en eller ingen risikofaktorer mindre enn 1,30 g/L (10).

Apolipoprotein (a) eller Lp(a) har i flere tiår vært studert som risikomarkør ved hjerte- og karsykdom. Det ble funnet en 1,6 gange økning i risiko for hjerte- og karsykdom mellomverdier i øverste og laveste

tertil i en metaanalyse som omfattet 27 studier med en gjennomsnitt oppfølgingstid på 10 år (11). I en annen analyse av 14 studier var Lp(a) er signifikant høyere i 12 studier hos de som utvikler ischemisk hjertesykdom. Lp(a) kan derfor være en verdifull markør hos individ med positiv familiehistorie for tidlig hjerte- og karsykdom (12).

De spørsmål som gjenstår å besvare er bl.a (13)

- 1) Skal apolipoproteinmålinger erstatte LDL-C og HDL-C som risikomarkører for CHD? Skal apolipoprotein-nivå være mål for vår behandling med statiner?
- 2) Skal vi måle nivå av apolipoprotein hos alle pasienter? Hvis ikke hos hvilke pasienter kan målinger av apolipoprotein bedre evalueringen av pasienten og dennes risiko for CHD?
- 3) Skal mål for apolipoprotein inkorporeres i fremtidige retningslinjer for behandling av dyslipidemi, sekundær og primær profylakse av CHD?

Referanser

1. Shaefer EJ, Lamon-Fava S, Cohn SD, Shaefer MM, Ordovas JM et al. Effects of age, gender, and menopausal status on plasma low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Research* 1994;779–92.
2. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernards PM et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1996;94:273–8.
3. Westerveld HT, Roeters van Lannep JE, Roeters van Lannep HWO, Liem AH, de Boo YT et al. Apolipoprotein B and coronary disease in woman. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1998;18:1101–07.
4. O'Brian T, Nguyen TT, Hallaway BJ, Hodge D, Holmes D et al. The role of lipoprotein A-I and lipoprotein A-I/A-II in predicting coronary artery disease. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1995;15:228–31.
5. Garfagnini A, Devoto G, Rosselli P, Boggiano P, Venturini M. Relationship between HDL-cholesterol and apolipoprotein A-I and the severity of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1995;16:465–70.
6. Francis MC, Frolich JJ. Coronary artery disease in patients at low risk – apolipoprotein AI as an independent risk factor. *Atherosclerosis* 2001;155:165–70.
7. Walldius G, Jugner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026–33.

8. Contois JH, Mc Namara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PWF, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996;42:515–23.
9. Contois JH, Mc Namara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PWF, Massov T, Schaefer EJ. Reference intervals for plasma apolipoprotein A-I determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 1996;42:507–14.
10. Grundy SM. Low density lipoprotein, non-high-density lipoprotein, and apolipoprotein B as targets of lipid-lowering therapy. *Circulation* 2002;25:26–9.
11. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082–5.
12. Graig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998; 44: 2301–06.
13. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, Roeters van Lannep JE, Frolich A, Jungner et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronart risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003;361:777–80.

Behandling av olika typer av hyperlipidemi – läkemedelsval

OLOV WIKLUND

Introduktion

De stora interventionsstudierna som genomförts under senare år har fokuserat på patienter med hyperkolesterolemi (1,2). Kolesterol-, eller LDL-, reduktion har i dessa studier visats förhindra eller reducera ateroskleros och aterosklerosrelaterade sjukdomar. Bevisen för nyttan av statinbehandling är idag övertygande. Många av våra patienter har emellertid andra, ofta mer komplexa, former av hyperlipidemi. En vanlig form av hyperlipidemi bland patienter med koronar hjärtsjukdom är kombinerad hyperlipidemi, högt kolesterol och höga triglycerider, förenat med lågt HDL. Denna rubbning är ofta en del av det så kallade metabola, eller insulinresistens-syndromet. Nära relaterat är också hyperlipidemin som ses vid NIDDM.

Andra specifika diagnoser som inte är ovanliga bland patienter med ateroskleros är familjär hyperkolesterolemi (FH) och dysbetalipoproteinemi (typ III hyperlipidemi). Betydelsen av hypertriglyceridemi för utveckling av ateroskleros är fortfarande omdiskuterat, liksom indikationerna för behandling av hypertriglyceridemi. Bevisen för nyttan av triglyceridreduktion är indirekta och behöver konfirmeras i fler kontrollerade studier (3).

I de flesta fall räcker en basal karakterisering av hyperlipidemin med bestämning av plasma koleste-

rol, triglycerider och HDL för att värdera terapiindikationen och för att inleda behandling. Förutom lipidanalyser skall möjligheten av underliggande metabolisk sjukdom, såsom diabetes eller hypothyreos, bedömas. För att bedöma terapiindikationen skall också förekomsten av ateroskleros och andra riskfaktorer analyseras. I mera uttalade hyperlipidemier eller i mera komplexa tillstånd bör en mera omfattande lipidutredning göras. En sådan utredning kan inkludera bestämning av VLDL, beta-VLDL, LDL, analys av apolipoproteinerna AI, B och bestämning av apolipoprotein E-isoformer. Under senare år har betydelsen av kvalitativa variationer i lipoproteiners sammansättning kommit i fokus. Exempel på sådan variation som associerats med ateroskleros är LDL-partikelstorlek samt lipoprotein(a).

Hyperkolesterolemi

Principerna för behandling av hyperkolesterolemi är idag etablerade och såväl indikationer som den terapeutiska nyttan av behandling är väl dokumenterad. Med dagens läkemedel och en adekvat diet kan man oftast också nå de terapeutiska mål som satts upp i internationella riktlinjer (4). Statiner är idag etablerade som förstahandsval. Huruvida det är någon skillnad mellan de olika statinerna är fortfarande ett kontroversiellt ämne. De största skillna-

derna mellan statiner är dels omfattningen av den kliniska dokumentationen dels preparatens potens. Simvastatin och pravastatin har den mest omfattande dokumentationen medan atorvastatin är mera potent. Avgörande för vilken statin som kan användas i hög dos är biverkningsprofilen. Relativt stor erfarenhet finns för atorvastatin 80 mg dagligen med en acceptable biverkningsprofil. En ekvipotent dos av simvastatin skulle vara 160 mg dagligen, och här saknas väsentligen information om biverkningsprofil.

Om effekten av statin är otillräcklig eller om en högre dos inte tolereras kan statiner kombineras med en resin, t.ex. kolestyramine eller kolestipol. Kombinationen niacin och statin kan också öka effekten. Dokumentationen av denna kombination är dock dålig och risken för biverkningar måste beaktas. Enstaka fall av rabdomyolys har rapporterats.

Om statiner inte kan användas är resin ensamt eller i kombination med niacin andrahandsval.

Den nya kolesterolabsorptionshämmare (ezetimib) som sannolikt kommer att registreras under 2003, kan bli ett värdefullt tillägg till statinbehandling vid otillräcklig effekt med enbart statin.

I fall med mycket uttalad hyperkolesterolemi, såsom homozygot FH, eller svåra fall av heterozygot FH kan LDL apheres vara aktuell (5). Sedan de potenta statinerna introducerats torde dock betydelsen av apheres som terapeutiskt alternativ vara mycket begränsat.

Hypertriglyceridemi

Senare års forskning har slutgiltigt och övertygande visat att höga triglycerider är en riskfaktor (6). Hypertriglyceridemi är emellertid ett heterogent begrepp med mycket varierande etiologi och varierande lipoproteinmönster. Olika triglyceridrika partiklar kan mycket väl vara olika aterogena. Sambandet mellan hypertriglyceridemi och ateroskleros kan därför vara betydligt mera komplext än sambandet med hyperkolesterolemi. Dessutom har mycket få studier verkligen fokuserats på behandling av ren hypertriglyceridemi. Dock finns studier som ger stöd för att en reduktion av triglycerider förhindrar kranskärlsjukdom (7-9).

Vid moderat isolerad hypertriglyceridemi skall i första hand en icke farmakologisk behandling försökas. Om farmakologisk behandling anses indicerad så är fibrater eller nikotinsyra förstahandsmedel. Bägge sänker triglycerider och höjer HDL. På

grund av biverkningar av nikotinsyra är fibrater de mest använda preparaten (10). Nyligen har den molekylära verkningsmekanismen för fibrater kartlagts. Deras huvudsakliga verkningsmekanism är medierad via aktivering av cellkärnereceptorn PPAR-alfa. Denna kunskap kan komma att öka vår förståelse för hur fibrater skall användas. I genomförda kliniska studier har behandling med fibrater reducerat förekomsten av kronarsjukdom men totalmortaliteten har inte påverkats. Av tillgängliga fibrater har gemfibrozil den största dokumentationen, medan fenofibrat förefaller mera potent både avseende triglyceridreduktion och kolesterolreduktion (11).

Omega-3 fettsyror (fiskolja) har en dokumenterad effekt på triglycerider (12). Deras kliniska användning är dock fortfarande relativt outforskad.

Lågt HDL

Lågt HDL är en väl etablerad riskfaktor. Det förekommer ofta tillsammans med en måttlig hypertriglyceridemi och som en del av det metabola syndromet. I VA-HIT-studien fokuserades den HDL-höjande effekten av gemfibrozil. I denna sekundärpreventiva studie inkluderas patienter med lågt HDL (<1,03 mmol/L) samt "normalt" LDL (<3,6 mmol/L) och triglycerider < 3,4 mmol/L. En signifikant reduktion av primär endpoint (fatal och icke fatal hjärtinfarkt) erhöles (-22%) (9).

I en liknande studie med bezafibrate (BIP) erhöles en icke signifikant reduktion och kronarsjukdom (-9,4 %).

En vidare analys av data från VA-HIT antyder att den positiva effekten framför allt relaterar till HDL-stegringen och mindre till effekten av gemfibrozil på triglycerider. Subgruppsanalyser från flera studier talar för att den mest gynnsamma effekten av fibrater ses hos patienter med kombinationen av måttlig TG-stegring och lågt HDL.

Kombinerad hyperlipidemi

Hyperkolesterolemi förenad med hypertriglyceridemi och lågt HDL är en vanlig form av lipidrubbing bland patienter med kronarsjukdom. Även hos dessa patienter bör behandlingen riktas mot en reduktion av LDL. Dokumentationen för statiner är övertygande, och i subgruppsanalyser har visats att patienter med höga triglycerider har väl så god preventiv effekt av statinbehandling som patienter med enbart hyperkolesterolemi. Statiner har dessutom

en triglyceridsänkande effekt. Denna effekt är relaterad till triglyceridnivån. Vid normala nivåer ses ingen effekt medan man vid hypertriglyceridemi ser en reduktion av plasmatriglycerider med 22–45% (13).

I mera uttalade fall av kombinerad hyperlipidemi kan en kombination av flera läkemedel vara aktuellt. Med kombinationen statin och fibrat kan statinets kolesterolsänkande effekt kombineras med fibratets triglyceridsänkande och HDL-höjande effekt. Användningen av denna kombination har emellertid hämmats av tidigt rapporterade biverkningar (14–15). Ett flertal fall av svår rabdomyolys har rapporterats. Senare har kombinationen testats i ett fyrtiotal studier, och i en sammanställning av dessa skattades frekvensen av svår myopati till 0,12%. Man torde därför idag kunna använda denna kombination för utvalda patienter med normal lever- och njurfunktion. Den bästa dokumentationen finns för pravastatin och simvastatin (16). Erfarenheten från cerivastatin, med betydligt större risk för myopati, understryker vikten av god dokumentation för olika statiner. Man bör också göra patienterna medvetna om faran för myopati. Dokumentation och erfarenhet av kombinationen statin och nikotinsyra är mycket begränsad.

Små, tunga LDL-partiklar

Under de senaste åren har stort intresse knutits till kvalitativa förändringar i LDL och risk för ateroskleros (17). I flera studier har visats att små och tunga LDL-partiklar varit förenade med ökad risk. Dessa små och tunga partiklar förekommer ofta associerade samtidigt höga triglycerider och lågt HDL. Vilken betydelse de små tunga LDL-partiklarna har för aterosklerosutvecklingen behöver dock ytterligare studeras. Bland läkemedlen reducerar fibrater förekomsten av dessa LDL-partiklar medan statiner inte verkar påverka dem.

Några särskilda former av hyperlipidemi

Diabetes

Diabetespatienter med kranskärslsjukdom har i alla prospektiva studier en mycket kraftigt förhöjd risk för reinfarkt och död. Vid diabetes typ 2 är hyperlipidemi mycket vanligt, ofta manifesterat som kombinerad hyperlipidemi med högt VLDL och lågt HDL (19,20). Som alltid är basen för behandling av

den metabola sjukdomen en god diabeteskontroll med livsstilsförändring, adekvat diet och läkemedel.

Mycket få studier av effekt på kranskärslsjukdom eller mortalitet med läkemedel mot lipidrubbingar har speciellt riktats mot diabetespatienter.

Subgruppsanalyser i de stora statinstudierna talar för att diabetiker har minst samma nytta som övriga grupper av statinbehandling. Till exempel i 4S-studien sågs en markant skyddande effekt av simvastatin även bland diabetiker (21). Flera pågående studier är designade för att studera diabetiker. I DAIS studerades effekten av fenofibrat på NIDDM. Utöver en korrektion av lipidrubbingen sågs en minskad progress av angiografiskt bedömd kranskärslsjukdom. Baserat på tillgänglig dokumentation torde statiner vara förstahandsmedel i de flesta fall av NIDDM. För att ytterligare sänka triglyceriderna skulle en kombination med fibrater vara ett attraktivt alternativ. Den vetenskapliga dokumentationen för denna behandling saknas emellertid och risken för muskelbiverkan måste beaktas (se ovan). Likaså krävs ytterligare dokumentation om det finns någon grupp av diabetiker som skall behandlas med fibrat som förstahandsmedel.

Dysbetalipoproteinemi (typ III)

Dysbetalipoproteinemi karakteriseras av en ofta uttalad kombinerad hyperlipidemi, med ansamling av ”restpartiklar”, beta-VLDL. Diagnosen baseras på förekomst av ett typiskt lipoproteinmönster. Det genetiska underlaget för rubbingen är förekomst av dubbla anlag för isoform 2 av apolipoprotein E (apoE2). Förekomst av apoE2 räcker dock inte för att utveckla hyperlipidemin. Dessutom krävs en ytterligare metabolisk belastning som t.ex. obesitas eller diabetes, för att hyperlipidemin skall bli manifest. Vid dysbetalipoproteinemi är risken för aterosklerossjukdom kraftigt förhöjd och även om kontrollerade studier idag saknas så är indikationen för behandling stark. Viktreduktion, diet eller behandling av diabetes har ofta en dramatisk effekt på lipiderna. Om läkemedel dessutom krävs så har fibrater ofta en mycket god effekt. Alternativt kan nikotinsyra och eventuellt statin prövas. I uttalade och svårbehandlade fall kan även kombinationsbehandling bli aktuell (se ovan).

Chylomikronemi

Chylomikronemi, karakteriseras av en uttalad isolerad hypertriglyceridemi (22). Plasmatriglycerider är

ofta över 20 mM. Plasman är mjölkig och chylomikronerna flyter upp till ett fettlager i provröret om plasma får stå. Chylomikronemi är ofta resistent mot behandling med läkemedel. Beroende på den bakomliggande orsaken kan dock fibrater eller nikotinsyra ha effekt. I övrigt är den viktigaste behandlingen en fettreducerad kost. Omega-3-fettsyra (fiskolja) har förslagits (23) och i svårare fall kan tillägg av "medium chain triglycerides" (MCT) försökas (24). Chylomikronemi är inte förenat med ökad risk för ateroskleros. I akuta fall med pankreatit bör plasmaferes övervägas.

Hyperlipidemi hos HIV-patienter

HIV-infekterade patienter som behandlas med anti-retrovirusmedel, framför allt proteashämmare, utvecklar i stor utsträckning hyperlipidemi (25,26). Vanligast är hypertriglyceridemi eller kombinerad hyperlipidemi, ofta i kombination med insulinresistens. Hypertriglyceridemi och kombinerad hyperlipidemi svarar ofta bra på fibrater i ordinär dos. Flera av statinerna interagerar med proteasinhämmare. Detta gäller framför allt de statiner som metaboliseras via cytochrome P450 3A4, till exempel simvastatin och atorvastatin. Pravastatin metaboliseras inte via CYP 3A4 och kan därför möjligen användas hos dessa patienter. Erfarenheterna av statiner i kombination med proteashämmare är dock begränsade och risken för allvarliga muskelbiverkningar bör noga beaktas.

Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a)(Lp(a)) är ett lipoprotein som är nära besläktat med LDL men innehåller ett extra protein (apolipoprotein(a)). Förhöjda nivåer av Lp(a) är förknippade med ökad risk för kranskärslsjukdom (27). Mekanismen för Lp(a) som riskfaktor är inte känd. Plasmanivån av Lp(a) är framför allt genetiskt reglerad. Dock finns också en hormonell reglering. Möjligheterna att behandla höga Lp(a) nivåer är begränsade (28). Nikotinsyra kan reducera Lp(a) och Lp(a) nivån kan också sänkas genom plasmaferes. Den terapeutiska nyttan av att sänka Lp(a) är dock oklar. Däremot råder enighet om att reducera total kolesterol för att därmed säkra den totala risken även om behandlingen inte specifikt skulle sänka Lp(a).

Konklusion

Att aktiv behandling av hyperkolesterolemi minskar risken för koronarsjukdom är väl dokumenterat. Med statiner minskas plasmanivån av LDL, samtidigt som risken för koronarsjukdom och död reduceras. Även vid kombinerad hyperlipidemi är en reduktion av kolesterol och LDL det primära målet för behandling. Allt fler data talar också för att behandling av hypertriglyceridemi och lågt HDL kan minska risken för ateroskleros. Vid hypertriglyceridemi är dock indikationen för behandling och behandlingsmålen fortfarande omdiskuterade.

Idag finns internationella riktlinjer för behandling av hyperlipidemi och genom att kombinera kostbehandling med moderna läkemedel kan man i de flesta fall nå de terapimål som finns i dessa riktlinjer.

Nya Läkemedel

Även om statinerna har inneburit en dramatisk förändring av våra möjligheter att behandla lipidrubbingar så sker en fortsatt utveckling med nya läkemedel (29).

Statiner: Den ökade toxiciteten av cerivastatin visar att gruppen statiner inte är homogen med samma effekter eller biverkningar. En vidare utveckling av statiner pågår med ytterligare en generation av statiner med andra egenskaper. En av dessa är rosuvastatin som förefaller vara ett potent läkemedel med få biverkningar (30).

PPAR-agonister: PPAR-alfaagonister har använts länge i form av fibrater. Med ökad kunskap om PPAR-alfa och dess reglering kan vi förvänta oss att nya selektiva och mera potenta PPAR-alfaagonister utvecklas. PPAR-gammaagonister används nu för behandling av typ 2-diabetes, t.ex. tiazolidindioner. Medlen har gynnsam effekt på dyslipidemin vid diabetes, sänker triglycerider och höjer HDL, men medlen har inte lipidrubbing som indikation (31).

Kolesterolabsorptionshämmare: Ezetimib hämmar absorptionen av kolesterol i tarmen. Ezetimib kommer sannolikt att registreras i Sverige och internationellt inom kort. Som monoterapi sänker 10 mg ezetimib LDL-kolesterol med cirka 20%. Effekten på HDL (+2,6%) och triglycerider (-7,8%) är liten. Ezetimib potentierar effekten av simvastatin. Till exempel ökar effekten av 10 mg simvastatin på LDL från -27 till -46% av tillägg med 10 mg ezetimib. Den största användningen av ezetimib kanske kan ses som tillägg vid behandling av uttalad hyperko-

lesterolemi. Till exempel kan effekten av 80 mg atorvastatin ökas från -54% till -61% med tillägg av ezetimib. Ezetimib kanske också kan få betydelse vid överkänslighet mot statin, som monoterapi eller som tillägg till en låg dos statin. Läkemedlet saknar dock helt dokumentation avseende kliniska endpoints.

Gallsyraabsorptionshämmare: Flera specifika hämmare av gallsyraabsorptionen i tunntarmen är under utveckling. Dessa läkemedel baseras på samma princip som tidigare använda resiner. Förhoppningen är att medlen skall minska biverkningar och vara mera "bekväma" att använda än de volymkrävande resinerna. Å andra sidan kan ökade gastrointestinala biverkningar förekomma som effekt av ökat gallsyreflöde i tjocktarmen.

Referenser

1. 4S Scandinavian Simvastatin Study group Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;344:1383-9.
2. WOSCOP Shepherd J et al. Prevention of heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
3. Kesäniemi YA. Relevance of the reduction of triglycerides in the prevention of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:571-4.
4. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
5. Thiery J, Seidel D. Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at high risk. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:521-6.
6. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81(suppl 4A):7B-12B.
7. A co-operative trial in the primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978;40:1069-118.
8. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen J, Mänttari M, Heinonen O et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in Helsinki Heart Study. *Circulation* 1992;85:37-45.
9. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
10. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am Cardiol* 1998;1998:912-7.
11. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998; 81 (4A):66B-69B.
12. Connor WE, De Francesco CA, Connor SL. N-3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients. *Ann NY Acad Sci* 1993;683:16-34.
13. BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:21-7.
14. Pierce R, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990;264:71-5.
15. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate Combination therapy. 2001;35:908-17
16. Wiklund O, Angelin B, Bergman M, Berglund L, Bondjers G et al. Pravastatin and gemfibrozil alone and in combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Med* 1992;305:13-20.
17. Krauss RM. Low-density lipoprotein subclasses and risk of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 1991;2:248-52.
18. Athyros VG, Papageorgiou AA, Hatzikonstantinou HA, Didangelos TP, Carina MV, Kranitsas DF et al. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patient with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997;80:608-13.
19. Davignon J. Fibrates: a review of important issues and recent findings. *Can J Cardiol* 1994;10:61B-71B.
20. Steiner G. Treating lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;88 (suppl):37N-40N.
21. Taskinen MR. Controlling lipid levels in diabetes. *Acta Diabetol* 2002;39:S29-S34.
22. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves the prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
23. Chait A, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med* 1992;37:249-73.
24. Richter WO, Jacob BG, Ritter MM, Schwandt P. Treatment of chylomicronemia due to familial hypertriglyceridemia by omega-3 fatty acids. *Metabolism* 1992;41:1100-5.
25. Rouis M, Dugi KA, Previato L, Patterson AP, Brunzell JD, Brewer HB et al. Therapeutic response to medium-chain triglycerides and omega-3 fatty acids in a patients with the familial chylomicronemia syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17: 1400-6.
26. Manfred R. Management of dyslipidemia in patients with HIV disease. *Clin Microbiol Infect* 2000;6: 579-584.

27. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Use of fibrates in the management of hyperlipidemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Infection* 2002;30:26–31.
28. Kronenberg, Steinmetz A, Kostner GM, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in health and disease. *Crit Rev Clkin Lab Sci* 1996;33:495–543.
29. Angelin B. Therapy for lowering lipoprotein(a) levels. *Cur Opin Lipidol* 1997;8:337–41.
30. Evans M, Roberts A, Rees A. The future direction of cholesterol-lowering therapy. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:663–9.
31. Olsson AG, Istad H, Luurila O, Ose L, Stender S, Tuomilehto J. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2002;144:1044–51.
32. Vosper H, Khoudoli GA, Graham TL, Palmer CNA. Peroxisome proliferator-activated receptor agonist, hyperlipidemia, and atherosclerosis. *Pharmacology and Therapeutics* 2002;95:47–62.
33. Ballantyne C. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart J* 2002;4 (Suppl.J):J5–J15.

Behandling av dyslipidemi vid diabetessjukdomar

ANDERS HAMSTEN

Bakgrund

Diabetessjukdom drabbar för närvarande 3–5% av befolkningen i de skandinaviska länderna. Prevalensen förväntas stiga framledes i takt med att en åldrande befolkning i allt högre grad tillägnat sig livsstilmönster som befrämjar utveckling av typ 2-diabetes. Av störst betydelse i detta sammanhang är fysisk inaktivitet, olämpligt sammansatt kost och ett för högt kaloriintag med en snabbt ökande förekomst av fetma som konsekvens. Globalt förväntas 220 miljoner människor ha utvecklat diabetes år 2010 och denna siffra beräknas ha stigit till 300 miljoner per år 2025 (1). Kardiovaskulär sjukdom utgör den dominerande orsaken till morbiditet och mortalitet vid typ 2-diabetes, medan framförallt mikrovaskulära komplikationer bestämmer prognosen hos patienter med typ 1-diabetes. Konsensus har nu uppnåtts för uppfattningen att risken för en typ 2-diabetiker att drabbas av akut kranskärslsjukdom motsvarar den som ses hos icke-diabetiker med redan etablerad kranskärslsjukdom (2). När sambandet mellan typ 2-diabetes och kardiovaskulär sjukdom diskuteras är det viktigt att konstatera att typ 2-diabetes är en komplex multifaktoriell sjukdom, vilken i många avseenden uppvisar en påtaglig heterogenitet, och att den ökade risken för kardiovaskulära komplikationer uppträder många år före den kliniska diabetesdebuten. Typ 2-diabetes bör också ses som ett uttryck för en mångfacetterad underliggande rubbning, som utöver glukosintolerans omfattar insulinresistens, hyperinsulinemi, dyslipoproteinemi, hypertoni, bukfetma, låggradig

inflammation, hyperkoagulabilitet och mikroalbuminuri. Samma riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom förefaller föreligga hos patienter med typ 2-diabetes som hos individer utan diabetessjukdom. Däremot är den riskökning som är förenad med en given riskfaktor mycket högre vid typ 2-diabetes. Den följande sammanfattningen av kunskapsläget kring dyslipidemi vid diabetessjukdom fokuserar på förhållandena vid typ 2-diabetes.

Störningar i lipid- och lipoproteinmetabolism

Den för typ 2-diabetes karakteristiska dyslipidemin innebär förändringar av både plasmanivåer och komposition av enskilda lipoproteinfraktioner och omfattar kombinationen hypertriglyceridemi, lågt HDL-kolesterol och ökade plasmanivåer av små, täta LDL-partiklar och IDL-partiklar (3). Nivåerna av LDL-kolesterol är vanligen normala eller till och med subnormala vid jämförelse med populationer utan diabetessjukdom, men många patienter med typ 2-diabetes har likväl ett LDL-kolesterol i intervallet 3,4–4,1 mmol/L, där en måttlig riskökning har observerats i longitudinella kohortstudier av friska populationer. Överproduktion av de största VLDL-partiklarna (vanligen benämnda VLDL1) orsakar hypertriglyceridemin. Den metaboliska bakgrunden till denna överproduktion är att insulin, som ett uttryck för insulinresistens, ej på ett normalt sätt hämmar produktionen av VLDL1 i levern (4). Den defekta insulinmedierade hämningen av VLDL1-produktionen bidrar också till den accentuerade och förlängda postprandiella triglyceridemi,

som karakteriserar typ 2-diabetes (5). Denna leder i sin tur till lipidtransferreaktioner mellan VLDL, LDL och HDL. Resultatet av dessa blir kolesterolanrikning av VLDL, medan triglyceridtransfer till LDL och HDL åtföljd av lipasmedierad hydrolysis leder till reducerad partikelstorlek inom dessa lipoproteinfraktioner. Starka belägg föreligger för att uppfatta de små, täta LDL-partiklarna som särskilt aterogena (6). Huruvida kompositionella förändringar inom HDL-fraktionen påverkar HDL-partiklarnas antiaterogena egenskaper är däremot fortfarande oklart.

Relationer till kardiovaskulär sjukdom

Prospektiva kohortstudier har genomgående visat att hypertriglyceridemi predicerar senare uppkomst av kranskärslsjukdom vid typ 2-diabetes (7,8). Hypertriglyceridemi har också framstått som en stark prediktor för död i kranskärslsjukdom i de tre studier där denna endpoint studerats. Man bör dock notera att samtidiga mätningar av plasmalipider, lipoproteinfraktioner och glykemisk kontroll saknas i merparten av de prospektiva studierna, vilket omöjliggör en sammanvägd utvärdering av det dyslipidemiska tillståndets betydelse för uppkomst av kranskärslsjukdom vid typ 2-diabetes. Två prospektiva kohortstudier från Finland, i vilka mätningar av lipoproteinfraktioner inkluderats, har understrukit betydelsen av både dyslipidemi (förhöjt LDL-kolesterol, hypertriglyceridemi och lågt HDL-kolesterol) och hyperglykemi (9,10). Av 3 055 patienter med nyligen diagnostiserad typ 2-diabetes och avsaknad av kliniskt manifesterad aterosklerosjukdom som deltog i "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) utvecklade 335 symtomgivande kranskärslsjukdom (hjärtinfarkt eller angina) inom tio års tid. Förhöjt LDL-kolesterol, lågt HDL-kolesterol, hypertoni, hyperglykemi och rökning utgjorde riskfaktorer för endera av dessa sjukdomsutvecklingar (11).

Kontrollerade studier av lipidsänkande farmaka

Nuvarande riktlinjer för behandling baseras på extrapolering av resultaten från studier utförda i grupper utan diabetes eller på subgruppsanalyser av de studier där diabetiker inkluderats. De sekundärpreventiva "Scandinavian Simvastatin Survival Study" (4S) och "Cholesterol and Recurrent

Events" (CARE) visade båda att de positiva effekterna av LDL-sänkning uppnådd med statinpreparat med avseende på kranskärslsjukdom är minst lika stora hos diabetespatienter som hos icke-diabetiker (12,13). Antalet inkluderade diabetiker var här 202 respektive 586. Vid bedömningen av dessa studier skall man hålla i minnet att inklusionskriterierna för särskilt 4S-studien (relativt högt serumkolesterol på 5,5-8,0 mmol/L och triglycerider $\leq 2,5$ mmol/L) gjorde att de diabetiker som deltog i studien inte uppvisade det för typ 2-diabetespopulationen typiska lipidmönstret. I "Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease" (LIPID), vilken randomiserade 782 diabetiker, kunde däremot inte en statistiskt säkerställd behandlingseffekt påvisas (14). "Veterans Administration HDL Intervention Trial" (VA HIT) inkluderade totalt 627 diabetiker med etablerad kranskärslsjukdom, lågt HDL-kolesterol ($\leq 1,0$ mmol/L) och LDL-kolesterol $\leq 3,6$ mmol/L (15). Gemfibrozilbehandling var i denna grupp förenad med en reduktion av en kombinerad "endpoint" innefattande död i kranskärslsjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt och stroke (relativ riskreduktion 24%, $p=0.05$). "Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study" (AFCAPS/TexCAPS) (16) och "Helsinki Heart Study" (17) utgör båda primärpreventiva studier, i vilka effekterna av lovastatin respektive gemfibrozil studerades i mindre subgrupper ($n=155$ respektive $n=125$) omfattande personer med diabetes. Ingentenda studien kunde påvisa signifikanta behandlingseffekter trots att antalet kranskärslshändelser var 33% respektive 60% lägre i de grupper som erhöll aktiv behandling.

DAIS-studien publicerad 2001 utgör den första kontrollerade studie som primärt designats för att belysa huruvida farmakologisk lipidintervention (med fenofibrat) förlångsammare utvecklingen av kranskärslsjukdom hos män och kvinnor med typ 2-diabetes. Studien baserades på upprepade kvantitativa koronarangiografier och visade att fenofibrat reducerade den fortsatta utvecklingen av fokala kranskärlsförändringar medan ingen signifikant effekt kunde påvisas på diffusa lesioner (18). Senare analyser av denna studie har dokumenterat att plasmnivåerna av både LDL-kolesterol och triglycerider under pågående behandling var relaterade till progresstakten för fokala kranskärlsförändringar.

Nyligen publicerades också "Heart Protection Study" (HPS), den första storskaliga interventionsstudie som inkluderat utvärdering av behandlingseffekten bland diabetiker, med respektive utan mani-

fest kardiovaskulär sjukdom, i den från början planerade analysstrategin. Bland de 3 982 diabetiker utan känd kranskärlssjukdom som inkluderades i studien (varav 90% hade typ 2-diabetes) erhöles en höggradigt signifikant behandlingseffekt (drygt 25% reduktion) vad avser risken att drabbas av någon form av hjärt-kärlhändelse hos dem som randomiserades till aktiv behandling med 40 mg simvastatin (19). Bland 1 981 randomiserade diabetiker med känd kranskärlssjukdom föreföll behandlingseffekten vara lägre, men antalet individer i denna kategori var också väsentligt lägre. Frågan inställer sig huruvida HPS-studiens behandlingseffekt hos diabetiker, vilken av somliga upplevts vara mindre än den förväntade, kan tolkas som att triglyceridrika lipoproteiner och/eller HDL är särskilt betydelsefulla i denna patientgrupp.

Flera prospektiva studier pågår för närvarande med syftet att undersöka effekterna av kolesterolreduktion på risken att drabbas av kliniskt manifest kranskärlssjukdom hos patienter med typ 2-diabetes (se exempelvis översikt av Betteridge och medarbetare) (20). "Collaborative Atorvastatin Diabetes Study" (CARDS) och "Atorvastatin as Prevention of Coronary Heart Disease in Patients with Type 2 Diabetes" (ASPEN) omfattar ungefär 2 750 respektive 2 250 patienter. Båda initierades som sekundärpreventiva studier av effekten av 10 mg atorvastatin hos postinfarktpatienter. Primärpreventiva armar tillkom senare och den sekundärpreventiva armen i CARDS stängdes helt. "Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial" (FIELD) är unik i så måtto att den studerar såväl den primär- som den sekundärpreventiva effekten av ett fibratpreparat (fenofibrat) på död i kranskärlssjukdom och tillkomst av kranskärlshändelser. Drygt 9 700 patienter har totalt inkluderats i studien.

Behandlingsmål för plasmalipider vid diabetessjukdom

Konsensus har redan tidigare uppnåtts beträffande de behandlingsmål som bör eftersträvas hos diabetepatienter med känd kardiovaskulär sjukdom: LDL-kolesterol <2,6 mmol/L och triglycerider <1,7 mmol/L. Enighet föreligger också om att farmaka, när så erfordras, skall utnyttjas som tillägg till dietbehandling för att uppnå dessa behandlingsmål. Mot bakgrund av den befintliga dokumentationen, inte minst de nytillkomna resultaten från HPS-studien, utgör statiner förstahandsläkemedel. När triglycerider kvarstår över målnivån under pågående

statinbehandling kan tillägg av fibratpreparat övervägas. Man bör vid detta ställningstagande ha med i bedömningen att vetenskaplig dokumentation saknas för kombinationsbehandling i relation till kardiovaskulär sjukdom och att risken för allvarlig myopati ej är obefintlig (<0,2%).

Däremot har tills helt nyligen inga allmänt omfattade riktlinjer förelagat när det gäller primärprevention. De målnivåer som tidigare föreslagits av American Diabetes Association (21), LDL-kolesterol <3,4 mmol/L och triglycerider <2,3 mmol/L, har av många upplevts som tämligen konservativa. Flera auktoriteter inom fältet har exempelvis argumenterat för att samma målnivåer bör gälla för primär- respektive sekundärprevention av kardiovaskulär sjukdom hos diabetiker (22,23). En anledning är den höga mortaliteten hos hjärtinfarkt-drabbade diabetiker (24). De senaste riktlinjerna från Adult Treatment Panel inom US National Cholesterol Education Program (NCEP) rekommenderar emellertid nu <2,6 mmol/L som målnivå för LDL-kolesterol även för diabetiker utan manifest kardiovaskulär sjukdom (2). Ett observandum är att HPS-studien indikerar att även dessa riktlinjer möjligen leder till underbehandling av högriskindivider, såsom typ 2-diabetiker, med nivåer av LDL-kolesterol i närheten av målnivåerna, då behandlingseffekterna i HPS var oberoende av den LDL-nivå som förelåg när behandlingen initierades. Totalt 3 421 deltagare (med eller utan kranskärlssjukdom och med eller utan diabetes) hade ett LDL-kolesterol under 2,6 mmol/L och i denna undergrupp avvek inte behandlingsresultatet signifikant från det som observerades i hela studiegruppen. Dessa fynd aktualiserar också frågan om pleiotropa effekters kliniska betydelse.

Nyligen har också publicerats ett dokument författat av en internationell expertgrupp rörande betydelsen av HDL vid prevention och behandling av kranskärlssjukdom (25). Man rekommenderar här att ett HDL-kolesterol på minst 1,0 mmol/L bör utgöra en målnivå hos personer med typ 2-diabetes, även i avsaknad av etablerad kranskärlssjukdom. Behandling med fibratpreparat förs fram som ett förstahandsval hos de individer som har en låg LDL-relaterad risk enligt NCEP-riktlinjerna och som därför ej är aktuella för statinbehandling och hos vilka livsstilsförändringar ej är tillräckliga för att uppnå målnivån för HDL-kolesterol. Tillägg av fibratpreparat till pågående statinbehandling kan också övervägas vid ett HDL-kolesterol <1,0 mmol/L.

Trots avsaknad av resultat från kontrollerade kliniska studier som haft som primär målsättning att studera antingen primär- eller sekundärpreventiva effekter av lipidsänkande behandling vid typ 2-diabetes på hjärt-kärlhändelser torde således konsensus redan i dagsläget föreligga för en mer aggressiv farmakologisk behandling i klinisk praxis. Samtidigt är det uppenbart att multifaktoriell intervention utgör en förutsättning för framgångsrik prevention av kardiovaskulära komplikationer till typ 2-diabetes.

Sammanfattning

Kardiovaskulär sjukdom utgör den dominerande orsaken till morbiditet och mortalitet vid typ 2-diabetes. Den för typ 2-diabetes karakteristiska dyslipidemin omfattar kombinationen hypertriglyceridemi, lågt HDL-kolesterol och ökade plasmanivåer av små, täta LDL-partiklar och IDL-partiklar. Longitudinella kohortstudier har genomgående visat att förhöjt LDL-kolesterol, lågt HDL-kolesterol och hypertriglyceridemi predicerar senare uppkomst av kranskärlssjukdom vid typ 2-diabetes. Trots detta saknas i nuläget kontrollerade kliniska studier som primärt fokuserat på effekter av lipidsänkande farmaka på uppkomst av hjärt-kärlhändelser hos individer med typ 2-diabetes. Befintliga riktlinjer för behandling baseras därför på extrapolering av resultat från studier utförda i grupper utan diabetes och på subgruppsanalyser av de studier där diabetiker ingått. Pågående prospektiva studier av patienter med typ 2-diabetes kommer att kunna tillhandahålla ett bättre underlag för framtida behandlingsrekommendationer. En viktig fråga i detta sammanhang är huruvida behandling av lågt HDL och hypertriglyceridemi har särskild betydelse vid typ 2-diabetes.

Referenser

- King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
- Anonymous. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Howard B. Insulin actions in vivo: Insulin and lipoprotein metabolism. In: International textbook of diabetes mellitus. Alberti KGMM, Zimmet P, de Fronzo RA (eds). Wiley 1997.
- Malmström R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Järvinen H et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:454-62.
- Syvänne M, Taskinen M-R. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350:20-3.
- Krauss RM. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:339-49.
- Laakso M. Lipids and lipoproteins as risk factors for coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:341-5.
- Taskinen M-R. Triglyceride is the major atherogenic lipid in NIDDM. *Diabetes Metab Rev* 1997;13:93-8.
- Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K. Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 1993;88:1421-30.
- Lehto S, Rönnemaa T, Haffner SM, Pyörälä K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1354-9.
- Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J* 1998;316:823-8.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- Pyörälä K, Pedersen T, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G for the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al for the AFCAPS/Tex CAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998;279:1615-22.

17. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820–25.
18. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, an randomised study. *Lancet* 2001;357:905–10.
19. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
20. Betteridge DJ, Colhoun H, Armitage J. Status report of lipid-lowering trials in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:621–26.
21. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:179–82.
22. Haffner SM. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20:469–71.
23. Grundy SM. Small LDL atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997;95:1–4.
24. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM et al for the FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998;21:69–75.
25. Sacks FM. The role of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol in the prevention and treatment of coronary heart disease: expert group recommendations. *Am J Cardiol* 2002;90:139–43.

Effekter av lipidsänkande behandling på risken för stroke

ANDREAS TERÉNT

Epidemiologi

Stroke är en klinisk diagnos med flera etiologier. Enligt WHO:s definition är stroke snabbt utvecklande symtom på fokalt eller globalt störd hjärnfunktion som har en varaktighet på mer än 24 timmar, eller som leder till döden dessförinnan, utan uppenbar icke-vasкуляр orsak. Denna något krångliga definition innesluter subaraknoidalblödning (SAB) med globala och ibland fokala symtom med positivt neuroradiologiskt eller obduktionsutfall, intracerebral hjärnblödning (ICB) med fokala symtom och positivt neuroradiologiskt eller obduktionsutfall, hjärninfarkt (HI) med fokala symtom och positivt eller negativt neuroradiologiskt utfall alternativt positivt obduktionsfynd samt slutligen ospecificerad stroke (OS) med fokala symtom i frånvaro av neuroradiologisk undersökning eller obduktion. Hjärninfarkterna delas i sin tur upp i olika etiologiska undergrupper, aterotrombotiska med trombos i stora kärl påvisat med ultraljud eller arteriografi, kardiemboliska med identifierbar kardiell embolikälla t.ex. förmaksflimmer, akut hjärtinfarkt eller artificiella hjärtklaffar samt lakunära hjärninfarkter med

okklusion av en liten endartär på grund av arterioskleros. Dessa tre typer av hjärninfarkt är ungefär lika vanliga. En betydande överlappning finns dock mellan etiologierna hos patienter med hjärninfarkt. Detta innebär i praktiken att man hos en patient med lakunär infarkt inte sällan hittar ateroskleros i karotiderna och förmaksflimmer och vice versa. Dock händer det att man efter utredningen bara hittar en enda trolig etiologi även i högre åldrar.

Den procentuella fördelningen av de olika typerna av stroke varierar i olika åldersklasser. I yngre åldrar (<65 år) är SAB och ICB relativt sett vanligare än i högre. Med stigande ålder ökar incidensen framför allt av HI. Medelåldern på strokepatienterna är hög, 74 år för männen och 79 år för kvinnorna. I en genomsnittlig population föreligger följande fördelning: SAB 1–5%, ICB 8–15%, HI 72–86% och OS 1–15% (1). TIA, som har en kortare duration än 24 timmar, är oftast uttryck för aterotrombotisk sjukdom och skall i lipidhänseende handläggas som aterotrombotisk HI.

Risikfaktorerna för stroke är i mångt och mycket desamma som vid hjärtinfarkt. Högt blodtryck är den gemensamma nämnaren för alla typer av stroke. Vad det gäller lipider och stroke som helhet har sambanden dock varit mindre klara (2). SAB orsa-

kas vanligen av ruptur av aneurysm i större intrakraniella kärl medan ICB orsakas av ruptur av mikroaneurysm i små intracerebrala kärl. SAB har inte associerats till lipidrubbningsar. För ICB har sambandet med kolesterolnivåerna snarast varit omvänt (3-4). Vid HI finns dock ett positivt samband med kolesterol (3). Dessutom är kranskärlsjukdom en riskfaktor för insjuknande i hjärninfarkt (5).

Summan av ovanstående observationer är att stroke som helhet, inkluderande SAB, ICB och HI, inte visats ha en direkt relation till lipidnivåerna, men att starka samband föreligger mellan HI å ena sidan och koronarsjukdom och kolesterolnivåer å andra sidan. Huruvida detta samband också gäller alla etiologiska undergrupper av HI, aterotrombotisk, kardioembolisk och lakunär HI, är inte helt klarlagt (Tabell I).

Behandling

Primär prevention

Hittills publicerade primärpreventiva studier har, enligt gjorda metaanalyser, inte påvisat någon signifikant positiv effekt av läkemedelsinducerad kolesterolsänkning (6–10). I en stor studie av medelålders män med högt kolesterol men utan anamnes på hjärtinfarkt, WOSCOPS; sågs inte någon signifikant effekt på stroke av statinbehandling (11). Under studiens gång var antalet inträffade stroke lågt i relation till antalet inträffade hjärtinfarkter, endast en femtedel så många. Även andra primärpreventiva studier har kännetecknats av medelålders män och få cerebrovasculära utfall (6–7, 10). Det finns ett antal icke-publicerade primärpreventiva studier där man inkluderat patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom inklusive hög ålder och där stroke är en definierad effektvariabel (Tabell II).

Tre av dessa har stoppats i förtid, nämligen FAME, RESPECT och ASCOT på grund av indragning av preparatet (RESPECT), omprioritering av projektet i företaget (FAME) och signifikant

Tabell I Sammanfattning av det epidemiologiska sambandet mellan stroke och lipidnivåer

Typ av stroke	Etiologi	Lipider som riskfaktor
Subaraknoidalblödning	Ruptur av sackulärt aneurysm	Ej visat
Intracerebral blödning	Ruptur av mikroaneurysm	Omvänt mot kolesterol
Aterotrombotisk hjärninfarkt	Plackruptur	Ökar med kolesterolnivån
Kardioembolisk hjärninfarkt	Trombbildning i hjärtat	Via koronarsjukdom
Lakunär hjärninfarkt	Oklusion av arterioler	Ökar med kolesterolnivån?

Tabell II Primärpreventiva lipidstudier med stroke som effektvariabel

Studienamn	Patienter	Effektvariabler	Intervention
ALLHAT (12)	Hypertoniker, 67 år, olika raser, män 53% kardiovaskulär sjukdom 47%, diabetes 37%,	Primär: Dödlig koronarsjukdom, icke-dödlig hjärtinfarkt Sekundär: stroke m.fl.	Blodtryck: klortalidon, doxazosin, amlodipin, lisinopril. Lipider (substudie): pravastatin
ASCOT (13)	Hypertoniker, 63 år, män 75%, koronarsjukdom 28%, cerebrovasculärt insjuknande 11%	Primär: Dödlig koronarsjukdom, icke-dödlig hjärtinfarkt Sekundär: stroke m.fl.	Blodtryck: atenolol plus bendroflumetiazid-K, amlodipin plus perindopril Lipider (substudie): atorvastatin
FAME (14)	Ingen känd kardiovaskulär sjukdom och hyperlipidemi efter diet, hypertoni, diabetes, m.m.	Primär: Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke (det första av dessa)	Lipider: Fluvastatin
RESPECT (14)	65–80 år, ingen känd kardio- eller cerebrovasculär sjukdom, förhöjt kolesterol eller blodtryck	Primär: Första stroke, första hjärthändelse som hospitaliserades	Lipider: Cerivastatin

bättre effekt bland statinbehandlade patienter (ASCOT).

Sekundärprevention – patienter med kardiovaskulär sjukdom

Den sekundärpreventiva effekten på stroke bland patienter med kardiovaskulär sjukdom som behandlats med statiner är klarlagd. Sammantaget föreligger en signifikant minskning av stroke med cirka en fjärdedel (Tabell III). Andra interventioner mot lipiderna har inte haft säkerställd effekt (10). I en undersökning publicerad i år efter det att metaanalyserna gjordes, erhöles en signifikant positiv effekt på stroke, som var en sekundär effektvariabel, men på inte kardiovaskulära händelser (15). I den studien insattes behandlingen med atorvastatin under akutskedet hos patienter med koronara syndrom.

Incidensen av stroke har dock varit låg i dessa studier, vilket gör att det antal som måste behandlas ("number needed to treat") i ett år för att förebygga ett stroke har varit högt, 50–143 (6, 8–9).

I två av studierna som ingår i metaanalyserna hade olika typer av stroke definierats i försöksprotokollet (16–17). I den ena, CARE, sågs ingen ökning av SAB eller ICB, snarast förelåg en tendens till sänkning (16). I den andra, LIPID, förelåg däremot en tendens till ökning, om än inte signifikant, av hemorragisk stroke inkluderande SAB och ICB (17). I båda studierna förelåg en signifikant sänkning av den totala strokeincidensen. Incidensen av stroke i CARE var 3,8% efter fem års uppföljning i placebogrupperna och 2,6% i pravastatingruppen. Den absoluta riskreduktionen var således 1,2%. Patienternas medelålder var 59 år. Incidensen av stroke i LIPID var 4,5% i placebogrupperna efter sex års observation och 3,7% i pravastatingruppen. Den absoluta riskreduktionen uppgick således till 0,8%. Medianåldern i LIPID var 62 år.

Sekundärprevention – patienter med cerebrovaskulär sjukdom

Effekten av lipidsänkande behandling på risken för återfall i stroke har undersökts med negativt utfall i en metaanalys (18). Fem studier inkluderande 1 700 patienter granskades. Någon uppdelning i typ av stroke medgav inte källorna.

På senare tid har Heart Protection Study (HPS), som omfattade 20 536 patienter och 102 680 patientår, bidragit till ökat kunskande på detta område (19). Genomgången stroke var ett av inklusionskriterierna i HPS. Drygt 16% av patienterna hade slaginfarkt i anamnesen. I HPS jämfördes simvastatin med placebo. Den primära effektvariabeln var icke-dödlig hjärtinfarkt eller stroke, död i koronarsjukdom eller stroke samt revaskularisering i koronara eller andra kärl. Simvastatinbehandling medförde en signifikant minskning av den primära effektvariabeln såväl i hela materialet på 20 536 patienter som i den subgrupp på 3 280 patienter som haft stroke tidigare. Dessutom förelåg i hela patientmaterialet en minskning av ischemiskt stroke (Tabell IV). Ingen ökning sågs av hemorragisk stroke. Dock var fallen få och konfidensintervallet brett.

Som framgår av Tabell IV minskade den absoluta frekvensen av stroke med 1,4% efter fem års behandling i HPS. Det antal som måste behandlas i ett år för att undvika en större kardiovaskulär händelse är 50–70 (70–100 av 1 000 patienter undviker händelsen under fem år). Hur många som behöver behandlas för att undvika ett strokecidiv har ännu inte beräknats. Antalet kardiella händelser var 2 110 och antalet stroke 1 029 d.v.s. ett förhållande på 2/1. Risken för stroke i hela materialet, 1% per år, var låg i jämförelse med risken för strokecidiv efter förstagångsstroke, som är cirka 5% per år i epidemiologiska material.

Resultaten från PROSPER, som har ett liknande upplägg som HPS men som inkluderar äldre patienter (70–82 år), har nyligen presenterats (20). I PROSPER jämfördes pravastatin med placebo.

Tabell III Metaanalyser av kardiella sekundärpreventiva studier där statiner använts

Metaanalys	Studier och patienter	Relativ riskreduktion
Crouse et al (6)	8 studier, 11 710 patienter	Stroke: 27% (95% CI, 11 till 40)
Herbert et al (7)	11 studier, 20 740 patienter	Stroke: 32% (95% CI, 15 till 45)
Di Mascio et al (10)	16 studier, 39 065 patienter	Stroke: 23% (95% CI, 13 till 33)

Tabell IV Effekten av fem års lipidsänkande behandling på risken för stroke i HPS. Studien omfattar 20 536 patienter, varav 20% över 70 år, som observerades i fem år. p=0,0001

Typ och svårighetsgrad av inträffad stroke	Simvastatingruppen	Placebogruppen
<i>Typ</i>		
Ischemisk	280 (2,8%)	409 (4,0%)
Hemorragisk	51 (0,5%)	53 (0,5%)
Ospecificerad	103 (1,0%)	134 (1,3%)
<i>Svårighetsgrad</i>		
Dödlig	96 (0,9%)	119 (1,2%)
Allvarlig	42 (0,4%)	51 (0,5%)
Medelsvår	107 (1,0%)	155 (1,5%)
Lätt	138 (1,3%)	189 (1,8%)
Ej klassad	61 (0,6%)	71 (0,7%)
<i>Alla stroke</i>	444 (4,3%)	585 (5,7%)

PROSPER omfattade 5 803 patienter och 18 573 patientår. Av dessa hade 11% anamnes på stroke eller TIA. Efter 3,2 års behandling förelåg en signifikant sänkning av den primära effektvariabeln, kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt samt fatal och icke-fatal stroke, med 15% i relativa tal och 2,2% i absoluta. Däremot förelåg ingen sänkning av fatala och icke-fatala stroke, som var en sekundär effektvariabel. Det antal som måste behandlas för att undvika en primär kardiovaskulär händelse var 48 under 3,2 års observationstid, d.v.s. 154 under ett år. Hur många som behöver behandlas för att undvika ett strokerecidiv har ännu inte beräknats. Antalet kardiella händelser var 648 och antalet stroke 266, d.v.s. ett förhållande på 2,4/1. Risken för stroke, 1,4% per år, var låg liksom i HPS.

Ett relativt stort problem med PROSPER är det ökade antalet cancerfall. Totalt sett inträffade 46 fler fall av maligna tumörer i pravastatingruppen jämfört med placebo. Detta skall jämföras med 65 färre primära kardiovaskulära händelser hos pravastatinbehandlade. I ett försök att förklara denna ökning av cancerfallen gjordes en metaanalys av alla pravastatinstudier med en längre duration än tre år (20). Enligt denna erhålles ingen ökning av risken för cancer hos aktivt behandlade. Det skall dock noteras att patientpopulationen i PROSPER utgjordes av gamla individer medan patienterna i de andra pravastatinstudierna varit i övre medelåldern.

Slutligen skall SPARCL nämnas, SPRACL är en sekundärpreventiv studie av patienter med stroke

eller TIA som randomiseras till behandling en till sex månader efter symtomdebuten. Patienter med tidigare SAB exkluderas men slaganfall av andra etiologier inklusive ICB kan inkluderas. Patienterna får inte ha någon känd hjärtsjukdom (14). Den primära effektvariabeln i SPARCL är stroke. Den statin som används är atorvastatin. Patientinklusionen har avslutats och de första resultaten beräknas föreligga om två till tre år.

Referenser

1. Sudlow C, Warlow C. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. *Stroke* 1997;28:491–9.
2. Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke. *Lancet* 1995;346:1647–53.
3. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD for the MRFIT Research Group. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Eng J Med* 1989;320:904–10.
4. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998;352:1801–7.
5. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke in the Framingham study. *JAMA* 1983;250:2942–6.
6. Crouse JRC, Byington RP, Hoen HM, Furberg C. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997;157:1305–10.

7. Herbert P, Gaziano M, KS Chen, Hennekens C. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality. *JAMA* 1997;278:313–21.
8. Ross S, Allen E, Connelly J, Korenblat B et al. Clinical outcomes in statin treatment trials. A meta-analysis. *Arch Int Med* 1999;159:1793–802.
9. Hess D, Demchuk A, Brass L, Yatsu F. HMG-CoA reductase inhibitors (statins). A promising approach to stroke prevention. *Neurology* 2000;54:790–6.
10. Di Mascio R, Marchioli R, Tognoni G. Cholesterol reduction and stroke occurrence: an overview of randomized clinical trials. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:85–92.
11. Shepard J, Cobbe S, Ford I, Isles C et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1995;333:1301–7.
12. Grimm R, Margolis K, Papademetriou V, Cushman W et al. Baseline characteristics of participants in the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Hypertension* 2001;37:19–27.
13. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial. *J Hypertension* 2001;19:1139–47.
14. Stroke Trials, Washington University. www.stroke-center.org
15. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, Ganz P et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;285:1711–8.
16. Plehn J, Davis B, Sacks F, Rouleau J et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. *Circulation* 1999;99:216–23.
17. White H, Simes J, Anderson N, Hankey G et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Eng J Med* 2000;343:317–26.
18. Manktelow B, Gillies C, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. The Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Library, 2002.
19. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
20. Shephard S, Blauw G, Murphy M, Bollen E et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–30.

Reviderad artikel från Peter Nilsson återfinns på http://www.mpa.se/workshops/reko/bakg_dok/b_hyperlipidemi.shtml

Behandling av lipidrubbningar vid essentiell hypertoni

PETER NILSSON

Epidemiologi

Blodfetsrubbningar är vanligt förekommande bland patienter med essentiell (primär) hypertoni, fr.a. i form av en typisk dyslipidemi med förhöjda nivåer av triglycerider och små täta, lättoxiderade LDL-kolesterolpartiklar, liksom en sänkning av HDL-kolesterol (1,2). Denna lipidbild ses vanligen även vid det s.k. metabola syndromet och därtill hörande insulinresistens (2). Till en primär lipidrubbning kan addera sig inslag av sekundär lipidpåverkan förorsakad av antihypertensiva läkemedel (3), men denna effekt är svårvärderad ur risksynpunkt.

Några studier har påvisat en positiv korrelation mellan systolisk blodtrycksnivå och kolesterolnivåer, vilket blir mera uttalat hos hypertoniker (4,5). Ett särskilt genetiskt syndrom med samtidigt förekommande hypertoni och kolesterolstegring har beskrivits från Utah, USA, benämnt Familial Dyslipi-

daemic Hypertension (FDH). Detta kan tala för genetiska samband mellan dessa variabler (6).

Vid sekundära hypertoniformer kan lipidrubbning ofta föreligga t.ex. vid parenkymatös njursjukdom. Betydelsen av sekundära lipidrubbningar vid användande av vissa antihypertensiva läkemedel (7) har varit omdebatterad, men beror på dos och typ av läkemedel, t.ex. för högdoserade tiazid-diuretika och betareceptor-blockerare.

Riskvärdering

Den absolut kardiovaskulära risken bör vara avgörande för ställningstagande till behandling, fr.a. kombinationen av hypertoni vid diabetes mellitus utgör en mer allvarlig riskbelastning som ytterligare kan förstärkas av samtidig lipidrubbning.

I de traditionella kardiovaskulära riskalgoritmerna inkluderas fr.a. variablerna systolisk blodtryck och total kolesterol (liksom kön, ålder och rökning) (8). I England har man dock använt kvoten total kolesterol/HDL-kolesterol i denna riskvärdering (9). I

det nya SCORE-projektet använder man sig av liknande variabler, men beräknade utifrån data i Europeiska epidemiologiska studier, för prediktion av kardiovaskulär mortalitet. SCORE kommer att introduceras under 2003 samt anpassas ytterligare efter epidemiologiska förhållanden i varje land, baserat på mortalitetsstatistik från respektive land.

Internationella rekommendationer ("guidelines") för hypertoni behandling har poängterat att lipidkontroll bör beaktas som del av den totala riskvärderingen av hypertoni patienten, varför lipidvariabler även bör mätas och följas hos dessa patienter (10,11).

Interventionsstudier

Det finns idag endast en publicerad studie med specifik lipidintervention hos hypertoni patienter för mätning av effekter på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Det gäller ALLHAT-studien med användande av pravastatin 40 mg för patienter med essentiell hypertoni och LDL-kolesterol mellan 3,1–4,9 mmol/L (samt 2,6–3,4 mmol/L hos patienter med tidigare känd hjärtkärlsjukdom) jämfört med "sedvanligt omhändertagande" (12). I denna studie kunde man inte påvisa någon särskild preventiv effekt av lipidbehandling med statin, vare sig på huvudvariabeln total mortalitet eller på andra kardiovaskulära effektvariabler. Detta kan ha sin orsak i den modesta LDL-kolesterolsänkning (17%) som uppnåddes i studien, samt att hela 28% av patienterna i kontrollgruppen också kom att stå på lipid-sänkande farmaka efter sex års uppföljning varför skillnaderna minskade mellan grupperna (12).

En ännu ej helt avrapporterad och publicerad studie med lipidintervention är ASCOT-studien med atorvastatin för högrisk hypertoni patienter

med ett total kolesterol <6,5 mmol/L jämfört med placebo (13). Resultat från ASCOT är att vänta inom de närmaste månaderna (ACC mars 2003) och kommer sannolikt att få stor betydelse för hur man bedömer kliniska effekter av lipidintervention hos hypertoniker, vårt lands största patientgrupp alla kategorier. Skillnaden mellan ALLHAT och ASCOT är framför allt användandet av placebo i den sistnämnda som var en helt blindad studie. Detta får vägas in vid tolkning av resultaten.

I den stora Heart Protection Study (14) kunde ingen ökad grad av kardioprotektion noteras vid användande av simvastatin 40 mg hos patienter med isolerad hypertoni jämfört med normotoniker bägge grupperna hade samma nytta av aktiv behandling. Samma resultat sågs i en subanalys av PROSPER-studien med pravastatin 40 mg mot placebo hos äldre individer (15), se Tabell I.

Några specifika studier avseende lipidsänkning med resiner, nikotinsyra eller fibrater på hypertoni-ker föreligger inte.

I en svensk observationsstudie från en stor hypertoni mottagning har visats att den kardiovaskulära risken för hypertoni-ker kan minska om både systoliskt blodtryck och total kolesterol kan minska över tid (16). Detta är ett stöd för att en aktiv lipidintervention kan medföra potentiella vinster, även om inte data från en interventionsstudie (ALLHAT) kunnat visa detta.

Specifika blodtryckseffekter av lipidsänkande läkemedel

Hittills har vissa resultat gjort gällande att statinbehandling antingen varit hemodynamiskt neutral eller haft en svagt blodtryckssänkande effekt (17,18). Fortsatta studier behövs för att helt besvara denna

Tabell I Effekter av lipidsänkning med farmaka hos hypertoni patienter (HT) och normotoniker (NT) i randomiserade kontrollerade studier.

	N	Ålder (år)	Andel HT (%)	Behandling	Kontroll	Primär effektvariabel	RRR (%) för HT	RRR (%) för NT
HPS	19 000	40–80	41	simvastatin 40 mg	placebo	kardioprotektion	-24	-24
PROSPER	5 000	70–82	62	pravastatin 40 mg	placebo	kardioprotektion	-16	-15
ALLHAT	10 355	55–85	100	pravastatin 40 mg	"vanlig vård"	total mortalitet	-1	ej med
ASCOT	19 000	40–79	100	atorvastatin 10 mg	placebo	kardioprotektion	++	ej med

RRR: relativ riskreduktion

++ (resultat avvaktas i ASCOT vid ACC, mars 2003)

fråga, helst med användning av ambulatorisk blodtrycksmätning för mera exakt bedömning av de farmakologiska effekterna.

Läkemedel riktade mot hyperglykemi och insulinresistens, t.ex. metformin och glitazoner, har ibland beskrivits kunna ha en viss blodtryckssänkande effekt, men denna effekt har knappast varit påtaglig i hittills redovisade studier (19,20).

Sammanfattning

Det finns åtskilliga epidemiologiska belägg för samvariation mellan hypertoni och lipidrubbningar, framför allt en typisk dyslipidemi som även ses vid insulinresistens-syndromet eller det metabola syndromet (21) men även isolerad hyperkolesterolemi hos vissa patienter. När det gäller effekter av intervention mot lipidrubbning hos hypertoniker så finns det hittills endast en publicerad studie (ALLHAT) med data på kardiovaskulärt utfall. Under den närmaste framtiden avvaktas dock resultat i ytterligare en mycket stor interventionsstudie, ASCOT, vilket kan bidra till att klargöra dessa frågor för ställningstagande till behandling. Den absoluta risken kan variera mellan olika hypertoniker och därmed sannolikt även indikationen och kostnadseffektiviteten av en lipidsänkande behandling.

Referenser

1. Nilsson P, Lindholm L, Scherstén B. Hyperinsulinemia and other metabolic disturbances in well-controlled hypertensive men and women: an epidemiological study of the Dalby population. *J Hypertens* 1990;8:953–9.
2. Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990;39:167–74.
3. Nilsson P, Andersson DKG, Andersson P-E, Schwan Å, Östlind B, Malmborg R et al. Cardiovascular risk factors in treated hypertensives – a nation-wide, cross-sectional study in Sweden. *J Intern Med* 1993;233:239–45.
4. Bona KH, Thelle DS. Association between blood pressure and serum lipids in a population. The Tromso Study. *Circulation* 1991;83:1305–14.
5. Khalili P, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Smoking as a modifier of the systolic blood pressure-induced risk of cardiovascular events and mortality: a population-based prospective study of middle-aged men. *J Hypertens* 2002;20:1759–64.
6. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, Stults BM, Wu LL, Hasstedt SJ et al. Familial dyslipidemic hypertension. Evidence from 58 Utah families for a syndrome

present in approximately 12% of patients with essential hypertension. *JAMA* 1988;259:3579–86.

7. Lithell HO. Effects of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991;14:203–9.
8. Prevention of coronary risk in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Summary of recommendations. *Eur Heart J* 1998;19:1434–503.
9. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80(suppl.2):S1–S29.
10. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413–46.
11. 1999 WHO/ISH guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151–83.
12. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002;288:2998–3007.
13. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens* 2001;19:1139–47.
14. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;360:7–22.
15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al; PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–30.
16. Samuelsson O. Hypertension in middle-aged men. Management, morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. *Acta Med Scand* 1985 (Suppl);702:1-79.
17. Sposito AC, Mansur AP, Coelho OR, Nicolau JC, Ramires JA. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am J Cardiol* 1999;83:1497–9.
18. Borghi C, Prandin MG, Costa FV, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with

- hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35:549–55.
19. Charles MA, Eschwege E, Grandmottet P, Isnard F, Cohen JM, Bensoussan JL et al. Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension, hypertriglyceridaemia and central fat distribution: the BIGPRO 1.2 trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:2–7.
 20. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61–71.
 21. Frequency of the WHO Metabolic Syndrome in European cohorts, and an alternative definition of the Insulin Resistance Syndrome. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes Metab (Paris)* 2002; 28:364–76.

Hypercholesterolemia and Alzheimer's Disease: Potential for Pharmacological Intervention?

MIIA KIVIPELTO

Background

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly. As the longevity of the general population increases, AD is becoming an enormous public health problem. It has been estimated that the number of AD patients will quadruple by 2050 unless a means for prevention or cure is found. From the same projections, it has been proposed that interventions that could postpone disease onset by five years would decrease the projected prevalence of AD by 50% (1). Thus, it is important to try to identify modifiable risk factors for AD.

AD is considered to be a disease of complex origin, originated by interactions of multiple environmental and genetic factors. At the moment, we do not know exactly what the initiators and promoters, the real causes underlying AD are. Vascular risk factors, including hypercholesterolemia, have gained a considerable amount of interest recently because they may represent common and potentially modifiable risk factors for AD.

Epidemiological studies on the relation of hypercholesterolemia to Alzheimer's disease

Hypercholesterolemia is a known risk factor for atherosclerosis and coronary artery disease. Both of these conditions have been associated with AD (2,3), suggesting an association between hypercholesterolemia and AD. The apolipoprotein E (ApoE) $\epsilon 4$ allele, the most important genetic risk factor for AD, is associated with elevated serum cholesterol, which has also raised the question of whether cholesterol

levels have some role in the development of AD. In the Rotterdam Study, high dietary baseline of total fat, saturated fat, and cholesterol were found to be related to an increased risk of dementia and AD during the two-year follow-up (4). Fish consumption on the other hand, an important source of n-3 polyunsaturated fatty acids, was inversely related to incident dementia, and in particular to AD (4).

The Finnish cohort of the Seven Countries Study, conducted in 444 elderly males, reported that men aged 70–89 years with AD had had elevated serum cholesterol levels 15–25 years before the onset of AD (5). The recent prospective, population-based study in Finland with an average follow-up time of 21 years in a total of 1 449 individuals, found that elevated serum total cholesterol (≥ 6.5 mmol/L) at midlife (mean age 50 years) significantly increased the risk of late-life AD (adjusted odds ratio 2.8, 95% confidence interval 1.2–6.0) (6). Importantly, it was also found that the risk of AD related to treatable risk factors – elevated cholesterol and blood pressure – was independent from and greater than the risk related to the ApoE $\epsilon 4$ allele (7).

Cholesterol values often fall before the manifestation of dementia (5,6). These changes may explain at least partly the inconsistent/negative results from the earlier cross-sectional or short term follow-up studies on this issue (8–10).

Lipid-lowering medications and Alzheimer's disease

Two recent retrospective clinical studies have reported significantly reduced rates of dementia in subjects who had used statins as cholesterol reduc-

Hypercholesterolemia and Alzheimer's Disease: Potential for Pharmacological Intervention?

ing drugs. A cross-sectional analysis including 57 104 patients aged 60 years and older from databases at three different hospitals, reported 60 to 73% reduced prevalence of AD in the cohort taking statins compared to the total population (11). The protective effects were found for lovastatin and pravastatin but not for simvastatin or other medications typically used in the treatment of hypertension and cardiovascular disease. One potential reason for the negative association for simvastatin may lie in differences in physician prescribing patterns; simvastatin is a slightly newer drug than the two other statins, and the authors later reported that prescription of simvastatin in their institute had begun more recently than the other two statins (12).

Another study derived data from the General Practice Research Database in the United Kingdom, consisting of base population of 60 901 individuals, aged 50 years and older. From these data, they used a nested case-control study design with 284 cases with dementia and 1 080 controls (13). The risk of dementia was found to be up to 70% lower in individuals using statins than those who did not have hyperlipidemia or those with untreated hyperlipidemia. It is noteworthy that individuals with hyperlipidemia receiving lipid-lowering drugs other than statins did not have a reduced risk of dementia. The protective effect was similar for all individual statins, including simvastatin.

While these results suggest a protective effect of statins on dementia, they are also subject to some limitations. The used study designs are susceptible to indication bias, and information on important potential confounding factors, such as education, were not available. However, a recent secondary analysis of the Canadian Study of Health and Aging, a population-based survey of Canadians 65 years and older, examined the issue using a cohort design ($n = 2305$) to assess the possibility of indication bias, and a case-control setting to evaluate whether the use of lipid-lowering agents were associated with dementia (492 incident dementia cases and 823 controls) (14). To minimize indication bias, only incident dementia cases were used (mean follow-up time 4–5 years). No indication bias was found, and the use of statins and other lipid-lowering agents was associated with lower risk of dementia, and specifically of AD in individuals younger than 80 years even after adjustment for sex, education, and self-rated health. Thus, this study supports the observation of a protective association between

statins and dementia, and suggest that it might also be extended to other lipid-lowering agents.

Two recent randomized studies on statins had cognitive functions as secondary outcome (15,16). In the Heart Protection Study (HPS), 20 536 UK adults (aged 40–80) with coronary heart disease, other occlusive arterial disease, or diabetes, were randomized to receive simvastatin 40 mg daily or matching placebo (15). Subjects had blood total cholesterol of at least 3.5 mmol/L. No upper limit of cholesterol was imposed but anyone in whom statins therapy was considered by their own doctor to be clearly indicated was not randomized. In that study, the incidence of cognitive impairment (detected by modified Telephone Interview for Cognitive Status questionnaire) or dementia was not found to differ between the simvastatin and placebo groups over the 5 years of the study. In the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER), 5 804 individuals aged 70–82 years with a history of, or risk factors for, vascular disease were randomized to pravastatin 40 mg daily or placebo (16). Treatment with pravastatin was not detected to have significant effect on cognitive functions during a 3-year follow-up time.

Besides in the prevention, lipid-lowering drugs might have a role also in the treatment of AD. A recent relatively small ($n = 44$) 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study reported that simvastatin decreased the beta-amyloid levels in the cerebrospinal fluid and slowed the progression of disease in normocholesterolemic patients with mild AD (17).

Biological evidence

At the moment we do not know the precise pathophysiological mechanisms to explain why elevated cholesterol increases the risk of AD. Thus, the modifications of cholesterol levels without pinpointing the critical etiological pathways may not be optimally effective. Hypercholesterolemia may increase the risk of dementia by inducing atherosclerosis and impairing blood flow. Recent research has revealed that high cholesterol levels may also directly induce AD neuropathology modulating amyloid precursor protein (APP) metabolism. Depletion of intraneuronal cholesterol has been reported to inhibit beta-amyloid production *in vitro* (18) and *in vivo* (19). It is also reported that the actual plaque formation can be inhibited and that the observed effects are not drug-specific; cholesterol synthesis inhibitor BM

Hypercholesterolemia and Alzheimer's Disease: Potential for Pharmacological Intervention?

15.766 has been reported to reduce plaque formation in transgenic mice (20). In addition, it has been observed that inhibition of APP β -secretase occurs in parallel to cholesterol reduction (18), but in contrast, the activity of the α -secretase is increased upon cholesterol reduction (21). Thus, cholesterol reduction appear to modulate the major APP secretases in a such a way that they switch from the amyloidogenic to the non-amyloidogenic pathway (22).

Remaining questions

The data about the associations between cholesterol, statins, and AD are obtained from observational studies which have many limitations. Performing a formal randomized clinical trial is still the gold standard to establish treatment effects. However, to specifically study this issue prospectively today would be problematic; it is no longer ethical to study the prevention of AD in randomized, placebo-controlled trials, and not to treat or hypercholesterolemia. Two randomized studies having cognitive functions as secondary outcome could not detect significant effect of treatment with statins on cognitive functions (15,16). Both of these studies had relatively short follow-up time as regards the development of dementia. Further randomized studies with longer follow-up and paying special attention to the diagnostic procedures of dementia would be needed to establish the effect of statins in preventing or delaying the onset of dementia.

It should also be noted that blood cholesterol and brain cholesterol are in two separate pools, and therefore, studies measuring serum cholesterol observe only the tip of the iceberg (22). The recent studies showing reduced rates of AD in patients taking statins do not either indicate whether this is due to reduction in plasma cholesterol levels, decreased cholesterol synthesis in the central nervous system (CNS), or some other mechanisms. In addition to reducing cholesterol levels, statins appear to have a variety of mechanisms of action which may be beneficial for CNS and be associated with reduced risk of AD, including endothelial protection via actions on the nitric oxide synthase system, antioxidant, anti-inflammatory, anti-platelet effects, and immunomodulatory effects (23,24). Interestingly, a recent study showed for the first time that simvastatin modifies cholesterol metabolism in the human brain, and was shown to reduce the level of plasma 24S-hydroxycholesterol, which is synthesized in the CNS (25). Concerning the prevention of AD, we do

not know if there are differences between different statins (e.g. lipophilic vs. hydrophilic), what is the ideal dosage, and when the treatment should be started to optimally prevent dementia.

Important issue to be considered is that it may be early interventions that reduce the risk of AD, and that statins may be more effective in preventing the disease than in treating of it. Pathological studies have shown that AD neuropathology may start to develop already in midlife, suggesting that pathological cascades leading to AD may have already started at that time (26). However, there are a theoretical background and preliminary data suggesting that statins may be beneficial also in slowing the progression of AD. Long-term trials in larger populations, however, are needed to clarify whether statins really can slow the progression of cognitive symptoms of AD. These trials are on they way.

Conclusion

Hypercholesterolemia may have an important role in the development of AD as suggested both by epidemiological studies and studies that have reported a decreased incidence or prevalence of AD in persons receiving lipid-lowering drug treatments. These findings are also supported by experimental studies. Thus, statins may have a role in the reducing the risk of delaying the onset of AD, although this has not yet confirmed in randomised trials. To specifically study this issue prospectively today is problematic because of ethical reasons. There are already clear indications to treat hyperlipidemia (because of cardiovascular and cerebrovascular sequela), as well as a number of means available for the treatment. There is also room for improvements because a considerable proportion of treated patients do not still achieve the targeted BP and cholesterol levels. The data available may be considered as sufficient evidence to emphasize the need for clinical interventions to control elevated cholesterol values more effectively. Proper treatment not only increase the changes of escaping cardiovascular morbidity and mortality, but may increase the chances of escaping AD as well. Future studies will reveal whether patients with manifest AD would benefit from statin treatment. Combination of multiple approaches and drug regimens may be a future strategy in both prevention and treatment of the disease.

*Hypercholesterolemia and Alzheimer's Disease:
Potential for Pharmacological Intervention?***References**

1. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998;88:1337-42.
2. Hofman A, Ott A, Breteler MMB et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997;349:151-4.
3. Sparks DL. Coronary artery disease, hypertension, ApoE, and cholesterol: a link to Alzheimer's disease? *Ann N Y Acad Sci* 1997;826:128-46.
4. Kalmijn S, Launer IJ, Ott A et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997;42:776-82.
5. Notkola I-L, Sulkava R, Pekkanen J et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E ϵ 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17:14-20.
6. Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population-based study. *BMJ* 2001;322:1447-51.
7. Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP et al. Apolipoprotein E ϵ 4 allele, elevated midlife total cholesterol and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer's disease. *Annals of Internal Medicine* 2002;137:149-55.
8. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's diseases independently of apolipoprotein ϵ 4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ* 1997;315:1045-9.
9. Romas SN, Tang M-X, Berglund L et al. ApoE genotype, plasma lipids, lipoproteins, and AD in community elderly. *Neurology* 1999;53:517-21.
10. Slioter AJC, Ruitenberg A, van Duijn CM et al. The effect of apoE on dementia is not through atherosclerosis: The Rotterdam Study. (Reply from the authors) *Neurology* 2000; 54:2357-8.
11. Wolozin B, Kellman W, Ruisseau P et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57:1439-43.
12. Wolozin B. Statin-Alzheimer disease association not yet proven (In reply). *Arch Neurol* 2000; 58:1023.
13. Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
14. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002;59:223-7.
15. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
16. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
17. Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 2002;52:346-50.
18. Simons M, Keller P, De Strooper B et al. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:6460-4.
19. Fassbender K, Simons M, Bergmann C et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease b-amyloid peptides A β 42 and A β 40 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5856-61.
20. Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J et al. A cholesterol-lowering drug reduces β -amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2001;8:890-9.
21. Kojro E, Gimpl G, Lammich S et al. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the α -secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5815-20.
22. Hartman T. Cholesterol, A β and Alzheimer's disease. *TINS* 2001; 24 (Suppl):S45-8.
23. Sarti C, Kaarisalo M, Tuomilehto J. The relationship between cholesterol and stroke. *Drugs Aging* 2000;17:33-51.
24. Cucchiara B, Kasner SE. Use of statins in CNS disorders. *J Neurol Sci* 2001;187:81-9.
25. Locatelli S, Lutjohann D, Schmidt HH-J et al. Reduction of plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia. Evidence that simvastatin affects cholesterol metabolism in the human brain. *Arch Neurol* 2002;59:213-9.
26. Braak E, Griffing K, Arai K et al. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249 (Suppl. 3):14-22.

Hormonsubstitusjon og hjerte- og karsykdom

SERENA TONSTAD

Til tross for de gunstige effekter av postmenopausal hormonsubstitusjon på lipidnivå og på andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdom har flere randomiserte, placebo-kontrollerte studier vist at hormonbehandling ikke beskytter mot hjerte- og karsykdom.

Studier blant kvinner med hjerte- og karsykdom

Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) var en blindet, randomisert og placebokontrollert studie som varte i 4,1 år (1). Effekten av ekvint konjugert østrogen sammen med kontinuerlig gestagentillegg (medroksyprogesteronacetat) ble undersøkt hos kvinner med kjent koronarsykdom (gjennomsnittsalder, 67 år). Man fant ingen forskjell i koronarsykdom mellom hormonsubstitusjonsgruppen og placebogruppen, mens post hoc-analyser viste en signifikant tidstrend med flere hendelser første år og færre etter 3–5 år. For å se om trenden når det gjaldt koronare hendelser ble opprettholdt ble deltakerne i HERS fulgt videre etter at studien ble avsluttet. Kun 45% av kvinnene stod fremdeles på hormonsubstitusjon etter seks år, mens 8% av kvinnene i placebogruppen hadde begynt med østrogen. Man fant ingen effekt på koronare hendelser i hormongruppen, også når man så kun på deltakere som fortsatt stod på den initiale behandlingen (2). I en substudie ble intima-media tykkelsen i karotisarteriene undersøkt blant 362 kvinner. Det var ingen forskjell i progresjon av aterosklerose mellom gruppene som fikk hormonsubstitusjon eller placebo (3).

Disse funnene ble styrket av flere intervensjonsstudier. Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA)-studien fant ingen effekt av konjugert østrogen eller kombinasjonen konjugert østrogen og medroksyprogesteronacetat i progresjon av koronar aterosklerose hos 309 postmenopausale kvinner med dokumentert koronar sykdom (gjennomsnittsalder, 66 år) (4). Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE)-studien randomiserte 423 kvinner (gjennomsnittsalder, 65 år) med minst en koronararterie som viste 15–75% stenose til konjugert østrogen (med medroksyprogesteronacetat hvis ikke uterus var fjernet) eller placebo (5). Etter 2,8 år var det ingen forskjell i progresjon av koronar atero-

sklerose mellom gruppene, samt en tendens til økning i det samlede endepunktet død, hjerteinfarkt og slag i gruppen som fikk østrogen (relativ risiko 1,9, 95% konfidensintervall 0,97–3,6). The Oestrogen in the Prevention of Reinfarction Trial (ESPIRIT) sammenliknet 2 mg østradiol valerat og placebo hos 1 017 kvinner med gjennomsnittsalder 62 år som hadde gjennomgått et hjerteinfarkt (6). Etter 24 måneder var det ingen forskjell i forekomsten av et nytt infarkt eller hjertedød (relativ risiko 0,99, 95% konfidensintervall 0,70–1,41; $p=0,97$) eller total død relativ risiko 0,79, 95% konfidensintervall 0,50–1,27; $p=0,34$) mellom gruppene.

En randomisert placebokontrollert studie undersøkte effekten av 17- β østradiol gitt peroralt til kvinner innen 90 dager etter gjennomgått ischemisk hjerneslag eller transitorisk iskemisk anfall ($n=664$; gjennomsnittsalder, 71 år). Etter 2,8 års oppfølgingstid var det ingen effekt av hormonsubstitusjon på hjerneslag eller død (7). Kvinner som fikk østradiol hadde en ikke-signifikant høyere risiko for fatal hjerneslag enn kvinner i placebogruppen. I HERS-studien ble det ikke funnet statistisk signifikant effekt av østrogen på hjerneslag eller transitorisk iskemisk anfall (8).

Studier blant kvinner uten kjent hjerte- og karsykdom

Women's Health Initiative (WHI)-studien omfattet 16 608 postmenopausale kvinner med et gjennomsnittlig alder på 63 år randomisert til konjugert østrogen og medroksyprogesteronacetat eller placebo (9). Studien ble stoppet før tiden den 31 mai 2002 av sikkerhetsmessige årsaker (etter 5,2 år mot planlagt 8,5 år). De primære endepunktene var forekomst av koronar hjertesykdom og brystkreft. Det ble beregnet en samlet indeks som omfattet de primære endepunktene og hjerneslag, lungeemboli, livmorkreft, tykktarms-/endetarmskreft, hoftebrudd og død av andre årsaker. Studien viste en økning i koronarsykdom, brystkreft, slag og lungeemboli og en reduksjon i hoftebrudd og tykktarms-/endetarmskreft i østrogengruppen (Tabell I). Når alle hendelser ble tatt i betraktning var det en overhyppighet av sykdom hos 19 av 10 000.

To studier har undersøkt effekten av hormonsubstitusjon på intima-media tykkelsen i karotisarteriene hos presumptivt friske kvinner. Postmenopausale

Tabell I Resultater av de to viktigste studiene, HERS og WHI, vedrørende effekten av konjugert østrogen og kontinuerlig medroksyprogesteronacetat på kliniske endepunkter

	HERS	WHI
Koronar hjertesykdom		
Relativ risiko (95% CI)	0,99 (0,84, 1,17)	1,29 (1,02, 1,63)
Absolutt risiko (østrogen, placebo)	37, 37	37, 30
Slag	1,09 (0,88, 1,35)	1,41 (1,07, 1,85)
Absolutt risiko (østrogen, placebo)	21, 20	29, 21
Venøs tromboembolisme	2,08 (1,28, 3,40)	2,11 (1,58, 2,82)
Absolutt risiko (østrogen, placebo)	59, 28	34, 16
Brystkreft	1,27 (0,84, 1,94)	1,26 (1,00, 1,59)
Absolutt risiko (østrogen, placebo)	59, 47	38, 30
Gallesykdom	1,48 (1,12, 1,95)	–
Absolutt risiko (østrogen, placebo)	19, 13	–
Tyktarm-/endetarm kreft	0,81 (0,46, 1,45)	0,63 (0,43, 0,92)
Absolutt risiko (østrogen, placebo)	25, 31	10, 16
Brudd	1,04 (0,87, 1,25)	0,76 (0,69, 0,85)
Absolutt risiko (østrogen, placebo)	297, 284	147, 191

Absolutt risiko er vist som antall hendelser årlig/10 000 kvinner.

kvinner med aterosklerotiske endringer i karotis (n=321) og gjennomsnittsalder 59 år ble rekruttert til å delta i Postmenopausal Hormone Replacement against Atherosclerosis (PHOREA)-studien. Det var ingen effekt av behandling med 17- β østradiol og intermitterende gestoden (et gestagen) på progresjon av aterosklerose etter 48 uker (10). I EPAT-studien (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial) var også endringer i karotisarteriene det primære endepunktet, men kvinnene i studien (n=222) var yngre (gjennomsnittlig alder 61 år), hadde ingen tegn til aterosklerose i utgangspunktet og var ikke-røykere og studien varte lengre enn PHOREA-studien. Etter to år, var det påvist mindre ateroskleroseutvikling hos kvinner som fikk 1 mg 17- β østradiol peroralt sammenliknet med placebo (11).

Statiner og hormonsubstitusjon

I HERS-studien stod halvparten av deltakerne på statiner. I denne gruppen var det ingen signifikant økning i koronare hendelser i løpet av det første behandlingsåret, i motsetning til resultatene hos kvinner som ikke fikk statin (12). Statinbruken var imidlertid ikke randomisert. Kvinner med etablert hjerte- og karsykdom behandles i dag med statiner.

Om disse kvinnene får noe økt risiko for koronare hendelser hvis de bruker hormonsubstitusjon er ikke undersøkt prospektivt. Behandling med konjugert østrogen øker C-reaktivt protein-nivå, en viktig risikomarkør for hjerte- og karsykdom hos kvinner (13,14). Samtidig bruk av statin ser ut til å redusere den beskrevne økningen i C-reaktivt protein-nivå (15).

Andre behandlinger

Både i HERS- og WHI-studiene ble kontinuerlig gestagen i form av medroksyprogesteronacetat gitt sammen med konjugert østrogen. Det er holdepunkter for at både ulike typer, administrasjonsform og doser for østrogen og gestagen kan virke ulikt på forhold som kan gi forskjellige kardiovaskulære effekter. Transdermalt østradiol gir for eksempel ingen økning i C-reaktivt protein-nivå (13), reduserer triglyseridnivå og øker LDL partikkelstørrelse, i motsetning til konjugert østrogen (16). I en studie som sammenliknet transdermalt østradiol (med noretisteronacetat for kvinner med livmor) og placebo hos 255 kvinner med angiografisk påvist aterosklerose var det en ikke-signifikant tendens til en økning i koronare hendelser i østrogengruppen i de

første 2 år (17). Selektive østrogenreseptor modulatorer reduserer ikke vegetative symptomer på østrogenmangel hos postmenopausale kvinner. I MORE-studien (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) ble det påvist en reduksjon i koronare hendelser hos en subgruppe av kvinner på raloxifene med høy risiko for hjerte- og karsykdom (18).

Konklusjoner

- Hormonsubstitusjon skal ikke initieres for primær eller sekundær profylakse av hjerte- og karsykdom.
- Vi har ikke data som belyser de kardiovaskulære konsekvensene av hormonsubstitusjon for overgangsplager hos kvinner i den typiske aldersgruppen for disse plagene og over kortere tid enn fem år.
- Initierting av hormonsubstitusjon må være basert på ikke-kardiologiske risiko og fordeler (tabell) og pasientens preferanser og bør brukes i så kort tid som mulig.
- Avgjørelsen om man skal fortsette eller stoppe hormonsubstitusjon hos kvinner som har stått på langtidsbehandling med hormonsubstitusjon må baseres på de etablerte ikke-kardiologiske risiko og fordeler (tabell) og pasientens preferanser.
- Dersom kvinnen utvikler akutt hjerte- og karsykdom eller er immobilisert mens hun tar hormonsubstitusjon, bør behandlingen seponeres, i hvert fall i midlertidig (anbefalt av American Heart Association; ref. 19).
- Kvinner som starter eller forsetter med hormonsubstitusjon bør få god konvensjonell behandling av risikofaktorene for hjerte- og karsykdom.

Referanser

1. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13.
2. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49–57.
3. Byington RP, Furberg CD, Herrington DM et al. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease. HERS B-mode substudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1692–7.
4. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522–9.
5. Waters DD, Alderman EL, Hsia J et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2432–40.
6. The ESPIRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001–08.
7. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243–9.
8. Simon JA, Hsia J, Cauley JA et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638–42.
9. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principle results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
10. Angerer P, Störk S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:262–8.
11. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939–53.
12. Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002;105:2962–7.
13. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of c-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731–3.
14. Decensi A, Omodei U, Robertson C et al. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation* 2002;106:1224–8.
15. Koh KK, Schenke WH, Waclawiw MA, Csako G, Cannon III RO. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:1531–3.
16. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low density

Hormonsubstitusjon og hjerte- og karsykdom

- lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2002;106:1771–6.
17. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG* 2002;109:1056–62.
 18. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287:847–57.
 19. Mosca L, Collins P, Herrington DM et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Circulation* 2001;104:499–503.

Biverkningsnytt

Farmakovigilanssymposiet 2003

Läkemedelsverket genomförde traditionsenligt ett symposium om farmakovigilans den 8 maj 2003 med stort deltagande från sjukvården och läkemedelsindustrin. Förutom en genomgång av viktiga biverkningsärenden under år 2002 hade den 13:e farmakovigilansdagen tre temata: ett regulatoriskt forum, en diskussion om Risk Management samt tre föreläsningar om farmakogenetik.

Med exempel från det gångna årets biverkningshändelser illustrerades hur säkerhetsfrågor hanteras av Läkemedelsverket och inom europasamarbetet.

Under titeln Regulatoriskt forum informerade representanter för Läkemedelsverket om en effektivisering av systemet med spontanrapportering av läkemedelsbiverkningar. Nya rutiner för verkets regionala centra och för samarbetet mellan centra och verket har genomförts. Vidare förbereds ett flertal åtgärder för att stimulera rapporteringen från sjukvården.

Ett nytt direktiv om kliniska prövningar införs under våren inom EU. Implementeringen av direktivet i Sverige redovisades. Utvecklingen av projektet med elektronisk rapportering av biverkningar

inom EU mellan myndigheter och mellan läkemedelsindustrin och myndigheterna liksom införandet av den nya, gemensamma terminologin MedDRA belystes också.

Begreppet risk management analyserades ur myndighetens respektive ur läkemedelsindustrins perspektiv. Att tidigt och effektivt fånga upp signaler om allvarliga biverkningar, att analysera och värdera dessa samt att vidtaga åtgärder och kommunicera vunna erfarenheter till sjukvård och allmänhet omfattas av begreppet. Inom EU har risk management lyfts fram och prioriterats. En utveckling av verktyg och rutiner inom området skall inte bara förbättra skyddet för den enskilde patienten utan även bidra till att läkemedel inte förhastat dras från marknaden.

I den avslutande sessionen om farmakogenetik gavs en historisk överblick över utvecklingen inom området och visioner om framtida möjliga tillämpningar för individualiserad behandling. Från aktuell forskning gavs exempel på projekt och i ett avslutande anförande beskrevs industrins tillämpning i olika faser av utveckling av nya läkemedel.

Zyban (bupropion) två års uppföljning

Zyban godkändes i maj 2000 för rökavvänjning i kombination med motiverande stöd av nikotinberoende patienter.

Zyban innehåller som aktiv substans bupropion, som är en centralt verkande återupptagshämmare av noradrenalin och dopamin med liten effekt på serotoninåterupptaget. Detta läkemedel har således en likartad farmakologi som en del antidepressiva läkemedel. Verkningsmekanismen för bupropion vid rökavvänjning är okänd men troligen medieras den via noradrenerga och/eller dopaminerga mekanismer.

På grund av att bupropion och dess huvudmetabolit, hydroxibupropion, hämmar vissa cytokrom P450-enzymmer, bör försiktighet iaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via detta enzymsystem (exempelvis vissa antidepressiva

såsom desipramin, och typ 1 c antiarytmika t.ex. propafenon).

Behandling med Zyban är kontraindicerad vid känd överkänslighet mot bupropion, epilepsi eller tidigare känd krampsjukdom och känd CNS-tumör. Det är också kontraindicerat för patienter som p.g.a. avbrytande av pågående läkemedelsbehandling (t.ex. vid behandling med bensodiazepiner eller bensodiazepinbesläktade medel) eller alkoholmissbruk kan ha ökad risk för krampanfall.

Försäljningen av Zyban under år 2000 var 410 400 DDD (definierad daglig dygnsdos) som ökade under år 2001 till 721 200 DDD. Under år 2002 har försäljningen legat på 654 300 DDD.

Rapporterade biverkningar

Sedan 1999 har 164 biverkningar rapporterats till Läkemedelsverkets databas, Swedis, varav 69% hos kvinnor. Inga dödsfall finns rapporterade. De vanligaste biverkningarna är hudreaktioner (53), psykiatriska (33), neurologiska (23) och gastrointestinala biverkningar (16).

Bland de rapporterade hudbiverkningar är urtikaria vanligast men även fall av exantem, klåda och angioödem finns rapporterade. De psykiatriska biverkningarna uppvisar många olika symtom med enstaka fall av ångest, oro, sömnrubbing, nedstämdhet, hallucinationer, koncentrationssvårigheter, insomnia, konfusion, mani och minnesbortfall. Bland de neurologiska biverkningarna återfinns huvudvärk, konvulsioner/kramper, sensibiliseringsrubbingar, yrsel, tremor, dysfasi, smakförändring och koordinationsrubbingar. De gastro-intestinala biverkningarna domineras av illamående, kräkningar och xerostomi. Bröstmärtor, hjärtklappning och feber finns också rapporterade i några enstaka fall. De flesta av dessa biverkningar är tidigare kända och finns angivna i produktresumén.

Fallrapporter

Fall 1

En 24-årig kvinna som startade behandling med Zyban 150 mg dagligen för rökavvänjning. Fem dagar efter start av behandlingen utvecklade hon hallucinationer och ångest. Zyban seponerades två dagar senare och symtomen försvann. Övriga mediciner som patienter stod på var Imovane 5 mg och

Xanor 1 mg dagligen som patienten fortsatte att inta. Sambandet mellan Zyban och symtomen bedömes som möjligt.

Fall 2

En 41-årig tidigare väsentligen frisk kvinna som för rökavvänjning startade behandling med Zyban 150 mg dagligen i två veckor och tog därefter 300 mg dagligen i fem veckor. Efter ett par dagar utvecklade hon en hypomani, blev okoncentrerad, städade hela tiden, sov dåligt samt var förstoppad. Symtomen var värst under de första behandlingsveckorna men satt i under hela behandlingen. När behandlingen avslutades försvann symtomen. Sambandet mellan symtomen och Zyban bedömdes som möjligt. Hypomani har inte tidigare rapporterats medan sömnsvårigheter anges i FASS.

Kommentarer

Erfarenheten från post-marketing uppföljning av Zyban (1) uppvisar en liknande biverkningsbild som den som finns beskriven produktresumén.

Sedan godkännandet inom EU har produktresumén (<http://dok.mpa.se/dok/humspc>) uppdaterats avseende risken för kramper.

Referenser

1. Aubin HJ. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* 2002;62(Suppl 2):45-52.

Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2001 och 2002

Inledning

De flesta läkemedel kan ge biverkningar. Godkännande och registrering av läkemedel föregås av omfattande farmakologiska och toxikologiska undersökningar, men det är av tekniska skäl endast möjligt att vid introduktionen av nya läkemedel ha klarlagt de vanligaste biverkningarna. Sådana som förekommer mera sällan eller som är specifika för vissa raser eller djurgrupper kan ibland endast avslöjas i sam-

band med den praktiska terapin. Biverkningsrapporteringen är därför av stor betydelse för att avgöra hela riskprofilen hos läkemedel. Om ett läkemedel saknar den avsedda effekten är även detta en viktig information som bör rapporteras.

Biverkningsrapporter bör skickas in redan vid misstanke om biverkan. Man kan sedan hos myndigheten göra en bedömning av hur man ser på sambandet mellan läkemedel och biverkan (kausali-

tetsbedömning). Det tas vid en sådan bedömning hänsyn till flera faktorer. Exempel är tidsaspekten avseende administreringen av läkemedlet och uppträdandet av de negativa effekterna, tidigare kunskap om läkemedlet, närvaro av karakteristiska kliniska och patologiska fenomen, om ett eller flera läkemedel har givits, uteslutande av andra orsaker och fullständigheten hos den inskickade rapporten. Man brukar sedan klassificera kausaliteten i grupperna "trolig" (A), "möjlig" (B), "icke bedömningsbar" (O) och "icke trolig" (N). För läkemedel som ger karakteristiska biverkningar är det ofta lättare att hänföra rapporterna till kategorierna A och B, jämfört med läkemedel som ger mer ospecifika negativa reaktioner.

Biverkningarna täcker en skala från ganska obetydliga effekter till livshotande tillstånd. Många biverkningar yttrar sig i form av en potentiering av de normala farmakologiska effekterna. Dessa s.k. överdoseffekter är oftast relaterade till att läkemedlen omsätts på ett sådant sätt hos känsliga individer att dessa får en överdos. Förhållanden som sjukdom och hög eller låg ålder kan predisponera djuren för denna typ av biverkningar. T.ex. kan hos sjuka individer acidosis, dehydrering eller nedsatt lever- eller njurfunktion påverka läkemedlets omsättning i kroppen, vilket i sin tur kan ge biverkningar. Hos unga djur kan biverkningar uppkomma genom att läkemedelsomsättningen påverkas av svag metabolismförmåga, outvecklad njurfunktion, låga koncentrationer av albumin i blodet och underutvecklad blod-hjärnbarriär. Gamla djur har ofta en nedsatt lever- och njurfunktion, vilket gör dem känsliga för negativa läkemedelseffekter.

En annan orsak till läkemedelsbiverkningar är att man får farmakologiska eller toxikologiska effekter på andra organ än dem där man avser att åstadkomma verkan. Dessa s.k. sidoeffekter är ofta förutsägbara. Exempel är aminoglykosider, som kan skada innerörat och njurarna, och NSAID-preparat, som kan ge skador på bl.a. mag-tarmslemhinnan och njurarna. Många läkemedelsbiverkningar har en immunologisk grund och yttrar sig i form av allergiska reaktioner. T.ex. vacciner och penicilliner framkallar ibland allergiska reaktioner. Förändringar i den gastrointestinala bakteriefloran är ytterligare ett förhållande som kan ligga bakom läkemedelsbiverkningar. Det är främst bredspektrumantibiotika som ger dessa biverkningar och gräsätare är särskilt känsliga. Biverkningar kan dessutom uppkomma på grund av interaktioner med andra läkemedel eller betingas av att djuret av genetiska skäl är

mycket känsligt för något eller några läkemedel (idiosynkrazi). Ett exempel är collies och collieleraterade raser som har en högre känslighet för ivermektin än andra hundraser. Subkutana eller intramuskulära injektioner kan för vissa läkemedel ge upphov till lokala skadeeffekter i form av irritationer eller nekroser. Ett exempel är tetracykliner, som är vävnadsretande. En del läkemedel kan ge teratogena effekter och i sällsynta fall kan även carcinogenicitet relateras till vissa läkemedel.

Biverkningar som rapporterats under 2001 och 2002

Landets veterinärer har sedan 1992 haft möjlighet att rapportera läkemedelsbiverkningar till Läkemedelsverket. Dessförinnan fanns möjlighet att rapportera till Lantbruksstyrelsen/Jordbruksverket. De inkomna rapporterna har sammanställts och publicerats i Svensk Veterinärtidning.

I föreliggande artikel beskrivs de biverkningar som rapporterats till Läkemedelsverket av landets veterinärer under 2001 och 2002. Under denna period har 321 rapporter om läkemedelsbiverkningar sänts in (154 rapporter 2001 och 167 rapporter 2002). I tabell I anges hur rapporterna fördelas på djurslag och på läkemedelsgrupper (läkemedlen har grupperats enligt ATC vet-systemet). Det framgår att de flesta rapporterna rör hund och därefter följer katt, häst och nöt. För svin och andra djurslag finns endast ett fåtal biverkningar anmälda.

För häst finns flest antal rapporter inom läkemedelsgrupperna "QI – Immunologiska medel" (vacciner) och "QN – Nervsystemet". För nöt finns flest rapporter inom gruppen "QJ – Infektionssjukdomar". De biverkningar som rapporteras oftast hos hund och katt är de som ses i samband med vaccinationer. På andra plats finns för hund läkemedel mot parasitsjukdomar. Rapporter rörande infektionssjukdomar finns även med bland de biverkningar som rapporteras oftast hos hund och det gäller också andra djurslag. För hund finns även ett avsevärt antal rapporter inom läkemedelsgrupperna "QM – Rörelseapparaten" och "QG – Urin- och könsorgan". Nedan görs en kortfattad beskrivning av en del av de rapporter som kommit in.

Häst

Vad gäller vaccinationsbiverkningarna (grupp "QI – Immunologiska medel") så sågs i de flesta fallen lokala reaktioner på injektionsplatserna i kombina-

Tabell I Antal biverkningsrapporter hos djur under 2001 och 2002 grupperade enligt ATC vet-systemet.^a

ATC vet-grupp	Häst	Nöt	Svin	Hund	Katt	Kanin	Råtta	Summa
QA Matsm.org. och ämnesomsättn.	1							1
QB Blod och blodbildande organ			1					1
QC Hjärta och kretslopp				1				1
QG Urin- och könsorgan				12	2			14
QH Hormoner, exkl. könshormoner	3			1	3			7
QI Immunologiska medel	15	3		81	43			142
QJ Infektionssjukdomar	4	5		22	7			38
QM Rörelseapparaten	5			17				22
QN Nervsystemet	14	2		5	6		1	28
QP Parasitsjukdomar	4			48	6	2		60
QS Ögon och öron				7				7
Summa	46	10	1	194	67	2	1	321

^aI tabellen har inkluderats samtliga rapporter som kommit in. Förutom läkemedel registrerade för veterinärt bruk ingår även rapporterade humanpreparat (dessa har inkluderats inom de ATC vet-grupper som motsvarar de humana ATC-grupperna). Dessutom ingår ett par naturläkemedel (dessa har inkluderats i de ATC vet-grupper där de lämpligen passar in).

tion med feber. I andra fall sågs generell muskelstelhet, skakningar, frossa, svettningar och svårigheter att äta. Symtomen har som regel avklingat inom ett par dagar.

Inom gruppen ”QN – Nervsystemet” finns ett par fall av bristande effekt för ett medel (licenspreparat) som används för farmakologisk (kemisk) avlivning av hästar. Preparatet innehåller som aktiva ingredienser barbitursyraderivatet sekobarbital (quinalbarbiton) som ger CNS-depression och lokalbedövningsmedlet cinkokain (dibukain) som i stora doser ger hjärtstillestånd. Det finns ingen säker förklaring till den bristande effekten, men en orsak kan vara en nedsatt cirkulation, vilket kan innebära att sekobarbital och cinkokain når målorganen (hjärnan respektive hjärtat) så långsamt att dosen inte blir tillräcklig för eutanasi (1). Hos dehydrerade hästar eller hästar med andra cirkulationsrubbingar är det därför möjligt att problem kan uppstå. Det är också möjligt att ett litet antal individer har en lägre känslighet för preparatet än vad som är vanligt hos de flesta hästar. Det har framhållits att avlivning av hästar är en krävande uppgift och att tillgängliga metoder har både fördelar och nackdelar (1,2). För farmakologisk avlivning finns det ännu inte någon helt optimal substans (3). Veterinärer som av Läkemedelsverket beviljas licens för avlivningsmedlet informeras om att det förekommer fall av bristande effekt. Det rekommende-

ras även att man har beredskap för alternativ avlivningsmetod.

Inom grupp QJ finns tre fall där hästar dog i samband med intramuskulära injektioner av bensylpenicillinprokain. Hästarna ramlade omkull och dog i omedelbar anslutning till injektionerna. Penicillinchock hos häst är ett välkänt fenomen. Reaktionen ses som regel efter intramuskulära injektioner av bensylpenicillinprokain, men de inträffar ibland även efter intravenösa eller intramuskulära injektioner av vattenlösliga kalium- eller natriumsalter av bensylpenicillin. Hästarna reagerar i omedelbar anslutning till injektionerna med oro, svettningar och balansrubbingar och ibland ramlar de omkull. De återhämtar sig sedan oftast inom loppet av cirka en halvtimme, men i en del fall dör de inom några minuter.

Det finns flera tänkbara orsaker bakom reaktionerna. En möjlighet är att det är fråga om en allergi mot penicillin. För vattenlösligt bensylpenicillin kan man utgå från att detta är orsaken. För bensylpenicillinprokain är det även möjligt att det är fråga om en prokaintoxicitet. Bensylpenicillinprokain är ett salt mellan bensylpenicillin och prokain som i injektionslösningen föreligger som en suspension – inte en lösning. Vid intramuskulär injektion löses saltet upp från muskeldepån varvid bensylpenicillin och prokain frisätts. Om denna upplösning sker snabbt kan man få höga halter av prokain i blodet.

Man kan också av misstag komma in i ett kärl och få mikroaggregat av bensylpenicillinprokain som kommer ut i cirkulationen, där de snabbt löses upp. Hästar är känsliga för prokain och man kan tänka sig att de reagerar p.g.a. prokaintoxicitet. Man kan även tänka sig att man kan få en allergi som är riktad mot prokaindelen av bensylpenicillinprokainet. Troligen är dock detta mycket sällsyntare än allergi mot penicillin. För den enskilda hästen som reagerar kan mekanismen vara endera av de ovan angivna alternativen. En utförligare diskussion om problematiken med penicillinchock återfinns i en tidigare artikel i Svensk Veterinärtidning (4).

Nöt

Inom läkemedelsgruppen ”QJ – Infektionssjukdomar” finns tre fall som rör kor som ramlade omkull och dog inom någon till några minuter efter intramuskulära injektioner av bensylpenicillinprokain. Flera fall av penicillinchock på nöt finns anmälda i den tidigare svenska biverkningsrapporteringen. De tänkbara mekanismerna är desamma som hos häst, d.v.s. en anafylaktisk allergireaktion mot bensylpenicillin eller mot prokain, eller en toxicitet av prokain som frisatts från bensylpenicillinprokainet.

Två rapporter inom gruppen ”QI – Immunologiska medel” rör kalvar som dog inom cirka en till två timmar efter vaccinationer med ringormsvaccin. Det finns i den tidigare svenska biverkningsrapporteringen ett par meddelanden om akuta reaktioner och dödsfall hos nötkreatur som vaccinerats mot ringorm. Ett mycket stort antal nötkreatur (över 200 000 djur) vaccineras årligen mot ringorm i Sverige inom ramen för det s.k. Felfri Hud programmet. Incidensen för biverkningarna blir därför låg. För att minimera risken för biverkningar skall man följa bruksanvisningen som medföljer förpackningen.

Svin

För svin finns endast en rapport, som rör en kull späddgrisar där samtliga djur efter att ha sprutats med järn blev liggande på sidan med kramper. De tillfrisknade under natten.

Hund

De flesta rapporterna hos hund rör vaccinationsbiverkningar (70 st). Till detta kommer bland vaccinationsrapporterna elva meddelanden om bristande

effektivitet. Incidensen biverkningsrapporter för de olika vaccinerarna varierar från 0,4 till 5,1 biverkningsrapporter per 10 000 vaccindoser. Så som kommer att anges senare föreligger en liknande incidens för vaccinationer till katt. Det skall observeras att dessa siffror inte kan antas återspegla den faktiska biverkningsincidensen - erfarenheter från veterinärmedicinsk (och även humanmedicinsk) biverkningsrapportering indikerar att det finns en underrapportering. Det finns i litteraturen endast få rapporter där man har uppskattat incidensen vaccinationsbiverkningar. Uppgifter från den engelska veterinärmedicinska biverkningsövervakningen (VMD Suspected Adverse Reaction Surveillance Scheme) baserat på data under perioden 1995–1999 visar en incidens för hundvaccinationer på 0,21 biverkningar per 10 000 doser vaccin och för kattvaccinationer på 0,61 biverkningar per

10 000 doser vaccin (5). I en australisk undersökning anges biverkningsincidensen för vaccinationer hos hund och katt till mellan 0,2 och 0,4 per 10 000 doser (6).

Hundarna reagerade för de olika vaccinerarna med liknande spektra av symtom. De hade som regel ett nedsatt allmäntillstånd och ibland även feber. De reaktioner som sågs i övrigt bestod av svullnad kring nosen och runt ögon och öron, klåda i huvudet och andra delar av kroppen, kräkningar, urtikaria, diarré och ataxi. I några fall sågs trombocytopeni/blödningar, hosta, ömhet i leder, pares och salivering. Elva biverkningar klassificerades som anafylaktisk chock. Två av dessa hundar dog.

Det kan antas att vaccinationsbiverkningarna oftast har en allergisk genes. Antigenet behöver inte vara den/de aktiva ingredienserna i vaccinet, utan kan även vara någon annan vaccinkomponent.

Bland biverkningsrapporterna för antiparasitära medel finns 28 som rör pyretroider (permetrin och deltametrin). Dessa substanser används för att bekämpa artropoder (fästingar, loppor, löss, knott) hos husdjur. Pyretroiderna verkar hos artropoderna genom att öppna natriumjonkanaler i nerver, vilket leder till neuronal membranpolarisering. I cirka hälften av fallen sågs hos hundarna hudreaktioner i form av rodnad, eksem, alopeki, urtikaria och klåda. I de övriga fallen sågs CNS-symptom i form av beteenderubbningar, ataxi, muskelsvaghet, muskeldarrningar, kramper och förlamning. Förloppen sträckte sig från någon dag upp till cirka en vecka.

Bland biverkningarna för de antiparasitära medlen finns nio rapporter för läkemedelsgruppen makrocycliska laktoner. Till denna grupp hör aver-

mektinerna och milbemycinerna. Bland de makrocycliska laktonerna är ivermektin den mest kända substansen. Hos parasiterna har dessa substanser affinitet för kloridjonkanaler i nerver. Detta leder till ett ökat neuronalt inflöde av kloridjoner, vilket hyperpolariserar parasiternas neuron.

Det är välkänt att collies och collie-relaterade raser kan vara mycket känsliga för ivermektin (7). Även hundar av andra raser kan reagera negativt på ivermektin. Vissa hundar kan även visa en förhöjd känslighet för andra makrocycliska laktoner. Hos däggdjur begränsar blod-hjärnbarriären upptaget av de makrocycliska laktonerna i CNS. I de fall där hundar reagerar negativt på dessa preparat får man dock troligen ett så stort upptag av substanserna i CNS att man får en inhibitorisk effekt på neuronal transmission. Det antas att detta sker genom en effekt på GABA-medierad nervtransmission, som resulterar i en öppning av Cl⁻-jonkanaler.

Det kliniska förloppet vid förgiftningarna är ofta utdraget. CNS-störningar som successivt förvärras dominerar. Hundarna visar initialt ataxi och muskeldarrningar. De står med möda ofta med sänkt huvud och med kraftig salivation. Kräkningar kan förekomma. Hundarna har som regel en kraftig bradykardi. De svarar sedan allt mindre på stimuli och blir medvetslösa. Detta stadium kan bli mycket utdraget. Behandlingen består i vätsketerapi och vid behov profylaktisk antimikrobiell terapi. Någon specifik antidot finns inte.

Upptaget av de makrocycliska laktonerna över blod-hjärnbarriären begränsas av p-glykoproteintransportpumpen. Man har visat att collies som är känsliga för ivermektin har en mutation i den gen som kodar för p-glykoprotein (mdr1-genen), vilket i sin tur kan göra att de tar upp mer ivermektin över blod-hjärnbarriären in i hjärnan, jämfört med hundar som inte har denna mutation (8).

Bland de 22 biverkningsrapporterna som rör medel inom gruppen "QJ – Infektionssjukdomar" finns tio rapporter för betalaktamantibiotika, fyra för trimetoprimsulfa, tre för enrofloxacin, tre för metronidazol och en vardera för klindamycin och doxycyklin. Exempel på biverkningar är kräkningar, inappetenz, hudbiverkningar, polyartrit samt minskad tårproduktion med inflammation i hornhinna och konjunktiva (keratokonjunktivitis sicca).

De rapporter som finns inom gruppen "QM – Rörelseapparaten" rör alla icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). Biverkningar som rapporterades var kräkningar, hepatit, ikterus, njurskada, diarré som ibland var blodblandad, toxisk epi-

dermal nekrolys samt blödningar (som var svåra att stoppa) från ett operationsår. Fyra hundar dog eller avlivades i dålig kondition. Det är välkänt att NSAID-preparaten kan framkalla biverkningar, bl.a. gastrointestinala ulcerationer och erosioner, njurskador, leverskador och blödningar. Av dessa biverkningar är det hos hund de gastrointestinala problemen som är mest frekvent förekommande.

Inom gruppen "QG – Urin- och könsorgan" finns flera rapporter rörande ett licenspreparat där den aktiva ingrediensen är aglepriston, som är en syntetisk steroid som kompetitivt blockerar progesteron på receptornivå. Indikationen är avbrytande av oönskad dräktighet hos tik. Biverkningarna kan bestå i ofullständig abortering med kvarvarande foster, pyometra och lokala reaktioner på injektionsplatserna.

Biverkningarna inom gruppen "QN – Nervsystemet" rör sedativa, såsom α_2 -receptoragonisten medetomidin, och anestetika, såsom propofol. Exempel på biverkningar som kan ses för dessa preparat är cirkulationssvikt, dyspné, kräkningar och neurologiska symtom i form av kramper och muskelryckningar.

Katt

Liksom hos hund rapporterades hos katt de flesta biverkningarna för vacciner. Incidensen för de olika vaccinerna varierar från 0,3 till 8,2 biverkningsrapporter per 10 000 vaccindoser. Liksom för hund kan dessa siffror p.g.a. underrapportering inte antas återspegla den faktiska biverkningsincidensen. Katterna hade som regel ett nedsatt allmäntillstånd och ibland även feber. De reaktioner som observerades i övrigt var kräkningar, trötthet/apati, svullnad i huvudet, klåda, diarré, ataxi, snuva, rinnande ögon, håla/ont i leder, alopeki, lokala reaktioner på injektionsplatserna, ryckningar i tassarna, konjunktivit, respiratoriska besvär och krampanfall. I ett par fall blev katterna mycket dåliga med reaktioner som ibland krävde intensivbehandling med kortison och vätska.

Bland vaccinationsbiverkningarna finns även en rapport som rör en katt som fick fibrösarkom på platsen för vaccinationen i nacken och som avlivades efter att metastaser hade upptäckts i lungorna. Detta fall riktar uppmärksamheten mot rapporter som finns både från USA och Europa om att fibrösarkom kan uppträda hos katter på typiska vaccinationsplatser. Det finns rapporter om att även injektion av icke-immunologiska veterinärmedicinska

läkemedel kan leda till induktion av lokala fibrosarkom hos katt (9). Fibrosarkom är en relativt vanlig tumörtyper hos katt, men de injektionsplatsrelaterade tumörerna tenderar att uppträda hos yngre djur och är ofta större och mer aggressiva. Problematiken med dessa tumörer diskuteras i ett annat meddelande i Information från Läkemedelsverket. Ytterligare information om dessa tumörer har nyligen publicerats i en skrivelse från läkemedelsmyndigheten i London (EMEA) (skrivelsen återfinns på EMEA:s hemsida: www.emea.eu.int) (10).

Inom gruppen infektionssjukdomar finns två fall där det rapporterades att katter såg dåligt i anslutning till antibakteriell terapi med enrofloxacin, som är ett kinolonantibiotikum. Behandlingarna avbröts och vid kontroll en till två dagar senare kunde inga ögonförändringar ses. Det finns tidigare i Sverige och i internationell litteratur enstaka rapporter om att enrofloxacin kan ge ögonskador hos katt (11). Det anges därför att man inte ska överskrida den dos som rekommenderas till katt (5 mg/kg och dygn).

Inom gruppen ”QN – Nervsystemet” finns ett par rapporter om biverkningar hos katter som fått sedativt och analgetiskt verkande α_2 -receptoragonister (medetomidin eller xylacin), som enda läkemedel eller tillsammans med ketamin. Det finns i den tidigare svenska biverkningsrapporteringen ett avsevärt antal meddelanden om att katter, liksom hundar, kan få biverkningar då de ges den här typen av läkemedel.

Reaktioner hos människa på pyretroider

Det finns fyra rapporter om reaktioner hos människa till följd av exponering för pyretroider registrerade för veterinärmedicinskt bruk (i tre fall permethrin; i ett fall deltametrin). I tre av fallen rapporterades om hudreaktioner (urtikaria, klåda, rodnad och stickningar i huden) hos djurägare som varit i kontakt med behandlade hundar. I ett av fallen slickade djurägaren av misstag en hand efter att ha behandlat sin hund. Handen hade tvättats, men bara med vatten. Inom 20 minuter blev djurägaren yr och illamående och kände en dålig smak i munnen. Reaktionen varade cirka en timme. Det finns från England och USA flera meddelanden om reaktioner hos människa efter kontakt med pyretroider avsedda för veterinärmedicinskt bruk. Det har som regel varit milda till moderata hudreaktioner med övergående symtom, men det finns också rapporter

om allvarigare allergiska och respiratoriska reaktioner.

Avslutning

Det finns för veterinärer, liksom för viss personal inom human hälso- och sjukvård, en författningsskyldighet att rapportera vissa biverkningar. För veterinärer anges detta i Läkemedelsverkets författningssamling LVFS 2001:12, 11 § enligt följande: ”Veterinärer skall till Läkemedelsverket snarast rapportera samtliga allvarliga biverkningar, samtliga oförutsedda biverkningar, samtliga biverkningar hos människor som uppstått till följd av exponering för veterinärmedicinskt läkemedel samt sådana biverkningar som synes öka i frekvens”. Rapporteringen av läkemedelsbiverkningar innebär möjligheter att upptäcka nya biverkningar hos djur och att bevaka kända negativa läkemedelseffekter. Man bör vara extra observant på nya preparat under de första åren efter introduktionen. Det är av stort värde att de negativa läkemedelsreaktioner som ses anmäls. Rapporteringen bör ske redan vid misstanke om biverkan.

Hans Tjälve

Referenser

1. Knottenbelt DC, Jones RS, Brazil TJ, Proudman CJ, Edwards RS & Harrison LJ. Humane destruction of horses with a mixture of quinalbarbitone and cinchocaine. *Vet Rec*, 1994;134:319–24.
2. Knottenbelt DC, Euthanasia in horses – alternatives to the bullet, *In Practice* 1995;17:462–4.
3. Nyman G. Förslag till sedering och kombinationer av farmaka för avlivning av häst, Veterinärmötet 1999, Sammanställning av föredrag, 151–155.
4. Tjälve H. Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2000, del 1, *Svensk VetTidn* 2002;54: 15–18.
5. Gaskell R, Gettinby G, Graham S, Skilton D. Veterinary Products Committee Report on Feline and Canine Vaccination. Final Report. Defra Publications, UK; ISBN: 0-95311234-5-6.
6. Brooks R. Adverse reactions to canine and feline vaccines. *Aust Vet J* 1991;68:342–344.
7. Tjälve H. Ivermectin till hund och andra djurslag: Farmakologi och toxicologi. *Svensk VetTidn* 1992; 44:561–5.
8. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM & Cantor GH. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001;11:727–33.

9. Gaskell R, Gettinby G, Graham S, Skilton D. Veterinary Products Committee working group report on feline and canine vaccination. *Vet Rec* 2002;150: 126–34.
10. EMEA, Committee for Veterinary Medicinal Products: Advisory Notice to Veterinary Surgeons Regarding the Development of Fibrosarcomas at Sites of Injection of Veterinary Medicinal Products, EMEA/CVMP/205/03-FINAL (www.emea.eu.int).
11. Tjälve H. Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade 2000, del 2. *Svensk VetTidn* 2002;54:71–7.

Injektionsplatsrelaterade sarkom hos katt

Under de senaste åren har en ökad uppmärksamheten riktats mot rapporter både från USA och Europa om att fibrossarkom kan uppträda hos katter på typiska vaccinationsställen i huden. De första rapporterna om dessa tumörer kom i början på 1990-talet från USA, där flera epidemiologiska undersökningar visade att fibrossarkom uppträdde mer frekvent på injektionsplatser, särskilt i den interskapulära regionen i nacken, hos vaccinerade katter jämfört med icke vaccinerade katter (1–3).

I början riktades uppmärksamheten mot att tumörerna skulle kunna knytas till subkutana injektionsplatsrelaterade inflammationer i samband med vaccinationer mot rabies. I många av de tidiga fallen kunde man i fibrossarkomen se makrofager innehållande ett brunt pigment, som visade sig vara aluminium. Aluminium används som adjuvans i rabiesvacciner och detta framfördes som en nyckelfaktor då det möjliga sambandet mellan vaccination och tumörinduktion diskuterades. Det har senare visat sig att tumörerna även kan relateras till andra vacciner, även sådana utan adjuvans.

Det antas att vaccininjektionerna ger upphov till en granulomatös reaktion, som kan leda till en malign transformation av fibroblaster eller myofibroblaster, vilket ger upphov till sarkom. Enligt denna hypotes kan hos känsliga katter sarkom framkallas av vilket material som helst som ger en lokal inflammation på injektionsplatsen. Det finns rapporter om att även injektion av icke-immunologiska veterinärmedicinska läkemedel kan leda till induktion av lokala sarkom. Fibrossarkom är en relativt vanlig tumörtyp hos katt, men de injektionsplatsrelaterade tumörerna tenderar att uppträda hos yngre djur och är ofta större och mer aggressiva (4,5). Alla data hittills indikerar att problemet med sarkomen endast gäller katt och inga extrapoleringar ska göras till andra djurslag eller till människa.

Risken för att injektionsplatsrelaterade sarkom

ska framkallas är låg, men den ökar med antalet vaccinationer som ges på samma ställe. I USA anges incidensen fibrossarkom till mellan 1 och 10 per 10 000 vaccinationer för rabiesvaccin eller vaccin mot felin leukos (FeLV). I en retrospektiv analys av biverkningsrapporteringen i England från 1995 till 1999 anges för alla kattvacciner som sålts incidensen fibrosarkom till endast 0,21 fall per 100 000 doser (4,5). Incidenssiffrorna måste dock betraktas med försiktighet eftersom det i retrospektiva undersökningar finns inneboende osäkerhetsfaktorer, såsom antalet tidigare vaccinationer, vilken produkt som har givits, intervallet mellan administrering och uppträdandet av en tumör, histopatologisk klassificering, m.m.

I Sverige finns en rapport om en katt som vaccinerades två gånger med ett års mellanrum i nacken med ett vaccin mot kattpest och kattsnuva och som sedan fick ett fibrossarkom på platsen för vaccinationerna. Tumören opererades bort, men efter cirka fem månader upptäcktes metastaser i lungorna och katten avlivades. Problematiken kring fibrossarkomen har tidigare beskrivits och diskuterats i en artikel i *Svensk Veterinärtidning* som utgick från avdelningen för smådjur och avdelningen för patologi vid SVA (6). Man erbjuder i artikeln veterinärer en kostnadsfri bedömning av biopsier från knutor som uppträder på vaccinationsplatsen. Av de biopsier som hittills skickats till SVA har sju bedömts vara fibrossarkom (Erika Karlstam, personligt meddelande). Det finns ingen information om huruvida dessa tumörer har metastaterat.

Det har nyligen från läkemedelsmyndigheten i London (EMEA) publicerats en skrivelse (7) där information och råd ges till veterinärer (advisory notice to veterinary surgeons) beträffande injektionsplatsrelaterade fibrossarkom hos katt (skrivelsen återfinns på EMEA:s hemsida: www.emea.eu.int). Det som står här fokuserar främst på vacciner.

Man framhåller dock att veterinärer bör vara medvetna om att subkutan eller intramuskulär injektion till katt av vilket läkemedel som helst som leder till en inflammation på injektionsplatsen kan vara förknippad med en ökad risk för utveckling av fibrosarkom. Det framhålls att vaccinationer är det enda säkra sättet att förhindra att katter drabbas av vissa allvarliga infektiösa sjukdomar. Man påpekar dock att de durationer av immuniteten som tillverkarna av vacciner anger är minimum tid och att detta bör tas i beaktande inför revaccinationer.

Hans Tjälve

Referenser

1. Kass PH, Barnes WG Jr, Spangler WL, Chomel BB & Culbertson MR. Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Med Vet Assoc* 1993; 203:396–405.
2. Hendrick MJ, Shofer SF, Goldschmidt MH, Haivland JC, Schelling SH, Engler SJ & Gliatto M. Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *J Am Vet Med Assoc* 1994;205: 1425–9.
3. Doddy FD, Glickman LT, Glickman NW & Janovitz EB. Feline fibrosarcomas at vaccination sites and non-vaccination sites. *J Comp Pathol* 1996;114: 466–99.
4. Gaskell R, Gettinby G, Graham S, Skilton D. Veterinary Products Committee Report on Feline and Canine Vaccination. Final Report. Defra Publications, UK; ISBN: 0-95311234-5–6.
5. Gaskell R, Gettinby G, Graham S, Skilton D. Veterinary Products Committee working group report on feline and canine vaccination. *Vet Rec* 2002;150:126–34.
6. Ström Holst B, Karlstam E & Englund L. Vaccinassocierade sarkom hos katt. *Svensk VetTidn* 2001;53:573–7.
7. EMEA, Committee for Veterinary Medicinal Products: Advisory Notice to Veterinary Surgeons Regarding the Development of Fibrosarcomas at Sites of Injection of Veterinary Medicinal Products, EMEA/CVMP/205/03-FINAL (www.emea.eu.int).

LÄKEMEDELSMONOGRAFIER

Asmanex Twisthaler (mometasonfuroat)

ATC-kod: R03BA

Inhalator med inhalationspulver (200 och 400 mikrogram/dos)

Schering-Plough Ltd.

SAMMANFATTNING

Asmanex Twisthaler, vars aktiva substans är mometasonfuroat, har godkänts för underhållsbehandling av bronkialastma. Läkemedlet tillförs som inhalationspulver med en inhalator och är godkänt för patienter ner till 12 års ålder. Produkten tillhandahålls på den svenska marknaden sedan januari 2003. Mometasonfuroat är en glukokortikoid. Asmanex Twisthaler skall användas för underhållsbehandling och inte för behovsmedicinering.

Godkännandet baseras på sjutton kliniska studier vid olika svårighetsgrader av astma. Sammanlagt behandlades 3 405 patienter med mometasonfuroat i de kliniska studierna. De huvudsakliga effektmått som användes var FEV₁, FVC och PEF_R samt behov av oral behandling med prednison i en studie. Studierna var i de flesta fallen 12 veckor långa, multicenter, randomiserade, blindade parallellgruppsstudier av god kvalitet. I en jämförande studie med flutikasonpropionat som inhalation var effekten av 200 mikrogram mometasonfuroat x 2 jämförbar med den av 250 mikrogram flutikasonpropionat x 2. I en jämförande studie med inhalation av 400 mikrogram budesonid x 2 sågs marginellt bättre effekt med 200–400 mikrogram mometasonfuroat x 2.

Två studier fortsatte i 12 månader för att dokumentera säkerheten vid långtidsbehandling. De vanligaste rapporterade biverkningarna var candidiasis i de övre luftvägarna, dysfoni, faryngit och huvudvärk.

För många patienter med lindrig till måttlig astma kan Asmanex ges en gång dagligen. Detta minskar risken för candidiasis påtagligt jämfört med dosering två gånger dagligen.

Godkännandedatum den 8 februari 2002 (ömsesidigt erkännande).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Asmanex Twisthaler är ytterligare en inhalationssteroid för underhållsbehandling av astma. Effekt – och säkerhetsmässigt förefaller läkemedlet vara jämförbart med tidigare godkända inhalationssteroider.

Elidel (pimekrolimus)

ATC-kod: D11A X

Kräm 1%

Novartis Sverige AB

SAMMANFATTNING

Elidels aktiva substans är pimekrolimus, som är ett immunmodulerande medel. Elidel är indicerat till patienter över två års ålder med mild till måttligt svår atopisk dermatit. En ettårsstudie har genomförts på vuxna där Elidel jämfördes med mildt samt medelstarkt verkande glukokortikoider och en på barn där jämförelsen var mot placebo (vehikel). Långtidsstudien på barn och en korttidsstudie på vuxna visade att, jämfört med placebo, minskade Elidel antalet uppblossningar och behovet av tilläggsbehandling med lokala kortikosteroider. I ettårsstudien på vuxna var effekten lägre än av kombinationsbehandling med triamcinolon (medelstark glukokortikoid) på kroppen och hydrokortison (svag glukokortikoid) i ansiktet. Jämförelse med glukokortikoider hos barn har ej gjorts. Elidel förefaller inte ge upphov till hudatrofi. Däremot är lokala hudreaktioner vanliga.

Godkännandedatum den 17 april 2003 (ömsesidigt godkännande).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Elidel med den aktiva substansen pimekrolimus är det andra immunmodulerande topikala läkemedlet med antiinflammatorisk effekt för behandling av atopisk dermatit. Dess effekt är lägre än av topikal kombinationsbehandling med mild och medelstark glukokortikoid. Data avseende långtidsbehandling (>1 år) och uppkomst av hudcancer samt eventuell påverkan på vaccinationssvar hos barn är ofullständigt belyst och kommer att utvärderas ytterligare. Elidel kan vara ett alternativ vid ökad risk för hudatrofi. Elidel bör i första hand ordinerars av läkare med stor erfarenhet av behandling av atopisk dermatit.

INDIKATIONER

Elidel är indicerat till patienter med mild till måttligt svår atopisk dermatit (eksem) från två års ålder och uppåt för:

- korttidsbehandling av kliniska symtom och
- intermittent långtidsbehandling för att förhindra uppblossning av sjukdomen.

KLINIK

Bakgrund

Pimekrolimus är ett lipofilt antiinflammatoriskt askomycinmakrolaktamderivat och fungerar som cell-selektiv hämmare av produktion och frisättning av proinflammatoriska cytokiner (1).

Pimekrolimus binder med hög affinitet till makrofilin-12 och hämmar det kalciumberoende fosfataset calcineurin. Till följd av detta blockeras syntesen av inflammatoriska cytokiner i T-cellerna.

Klinisk effekt

Effekt och säkerhetsprofilen hos Elidel har utvärderats hos fler än 2 000 patienter inklusive spädbarn (≥ 3 månader, $n=123$), barn, ungdomar och vuxna som inkluderats i fas II och III-studier. Över 1 500 av dessa patienter behandlades med Elidel och över 500 ingick i kontrollgrupper och behandlades med antingen placebo (Elidelvehikel) och/eller lokala glukokortikoider. Den begränsade dokumentationen avseende behandling av spädbarn gör att Elidel inte är godkänt för behandling av den åldersgruppen.

Korttidsbehandling (akutbehandling)

Två sexveckors, placebokontrollerade prövningar utfördes på sammanlagt 403 barn och ungdomar i åldern 2–17 år med mildt och måttligt svår atopisk dermatit. Patienterna behandlades två gånger per

End-point	Kriterier	Elidel 1% (N=267)	Placebo (N=136)	p-värde
IGA*:	Fri eller nästan fri från besvär	34,8%	18,4%	< 0,001
Klåda:	Ingen eller lindrig	56,6%	33,8%	< 0,001
EASI°:	Total (genomsnittlig förändring i %)	-43,6	-0,7	< 0,001
EASI°:	Huvud/hals (genomsnittlig förändring i %)	-61,1	+0,6	< 0,001

*Investigators Global Assessment (IGA) (prövarens övergripande bedömning)

°Eczema Area Severity Index (EASI): genomsnittlig förändring i % av kliniska tecken (rodnad, infiltration, exkoration, lichenifiering) samt storleken på den drabbade kroppsytan

dag med Elidel. Data från de båda studierna som var identiskt upplagda, slogs samman (2). Elidel var effektivare än placebo och speciellt på hudområdena ansikte/hals.

I en dos-responsstudie av pimekrolimus som inkluderade en kontrollgrupp som fick 0,1% beta-metason-17-valerat (starkt verkande glukokortikoid) var Elidel betydligt mindre effektivt vid korttidsbehandling (tre veckor) hos vuxna med medelsvår till svår atopisk dermatit (3).

Långtidsbehandling

En dubbelblind studie (4) vid långtidsbehandling av atopisk dermatit gjordes hos 713 barn och ungdomar (2–17 år) där intermittent behandling med Elidel i kombination med mjukgörare utvärderades som grundbehandling. Kontrollgruppen fick Elidel-vehikeln som placebo i kombination med mjukgörare i syfte att upprätthålla blindningen av studien.

I behandlingsgruppen sattes Elidel in vid första tecken på klåda och rodnad, för att förhindra uppblössande av atopisk dermatit. Endast i de svåra fall där uppblössningen inte kunde kontrolleras med Elidel, insattes behandling med medelstarka glukokortikoider lokalt. När steroidbehandlingen påbörjades för att behandla uppblössande avbröts Elidelbehandlingen.

Andelen barn (ITT) utan uppblössande efter ett år var 50,8% i Elidelgruppen och 28,3% i placebogruppen. Fler patienter som behandlats med Elidel fullföljde 12 månaders behandling (68,4% Elidel vs 48,5% placebo), Elidel minskade användningen av lokala glukokortikoider. Fler patienter som behandlats med Elidel använde inga glukokortikoider under de 12 månaderna (57,4% Elidel vs 31,6% placebo).

En sexmånaders randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie av liknande design utfördes på 192 vuxna med måttlig till svår atopisk dermatit (5). Lokal glukokortikoidbehand-

ling användes under $14,2 \pm 24,2\%$ av dagarna under den 24 veckor långa behandlingsperioden i Elidelgruppen och under $37,2 \pm 34,6\%$ av dagarna i placebogruppen ($p < 0,001$). Totalt 50,0% av patienterna som behandlats med Elidel upplevde inget uppblössande, jämfört med 24,0% av de patienter som randomiserats till placebogruppen.

En ettårs dubbelblind studie(6) hos vuxna ($n=658$) med måttlig till svår atopisk dermatit utfördes för att jämföra Elidel med 0,1% triamcinolonacetonid kräm (på bål och extremiteter) plus 1% hydrokortisonacetat kräm (i ansikte, på hals och intertriginösa områden). Både Elidel och lokala glukokortikoider användes utan restriktioner. Behandlingen utsattes vid utläkning av dermatiten och återinsattes vid recidiv. I Elidelgruppen avbröts studien hos 58,5% av patienterna och i steroidgruppen 23,9%, huvudsakligen p.g.a bristande effekt (36,3 vs 8,2%). Efter tre veckor var dermatiten nästan eller helt utläkt hos 23,6% i steroidgruppen och hos 12,3% i Elidelgruppen. Motsvarande andelar efter ett år var 41,7% respektive 21,7%. Klådan hade nästan eller helt försvunnit hos 59,7% i steroidgruppen efter en vecka och hos 32,6% i Elidelgruppen. Alla skillnaderna var högggradigt signifikanta ($p < 0,001$). Kliniska data utöver ett års användning föreligger ej.

SÄKERHETSVÄRDERING

Toleransstudier talar för att Elidel inte har någon kontakt- eller fotosensibiliserande potential. Elidel har inte visat potential för fotokarcinogenicitet hos djur. Då sambandet för människa är okänt bör överdriven exponering av huden för ultraviolett ljus, inklusive solarieljus eller terapi med PUVA, UVA eller UVB undvikas under behandling med Elidel. Elidel har inte studerats hos patienter med nedsatt immunförsvar eller hos patienter med hudmaligni-

teter och det finns inga data som stöder användning hos dessa patienter.

Långtidseffekter på hudens lokala immunsvär och incidensen av hudmaligniteter är okänd. Elidelbehandling skulle kunna innebära ökad risk för hudinfektioner. Av detta skäl skall Elidel inte appliceras på områden med akuta kutana virala infektioner (herpes simplex, varicellae).

Elidel har inte utvärderats med avseende på effekt och säkerhet vid behandling av kliniskt infekterad atopisk dermatit. Innan behandling med Elidel kräm påbörjas måste de hudområden som skall behandlas vara helt fria från klinisk infektion. Elidels potential att orsaka hudatrofi på människa jämfördes med medelstarka och starka steroider för lokalt bruk (betametason-17-valerat 0,1% kräm, triamcinolonacetonid 0,1% kräm) och vehikel hos 16 friska frivilliga som behandlades i fyra veckor. De båda lokalt tillförda glukokortikoiderna ledde till en signifikant minskning av hudtjockleken (cirka 10%), mätt med ultraljud, jämfört med Elidel och vehikel, vilka inte gav upphov till någon minskning av hudtjockleken (7).

De vanligaste biverkningarna var lokala reaktioner på den behandlade hudytan, vilket rapporterades av ungefär 19% av patienterna som fick Elidel, och av 16% av patienterna i kontrollgrupperna. Dessa reaktioner uppträdde i allmänhet i början av behandlingen, var lindriga/måttliga och av kort varaktighet.

Mycket vanlig biverkning var sveda på applikationsstället och vanliga var andra reaktioner på applikationsstället (irritation, klåda och rodnad) och hudinfektioner (follikulit).

Mindre vanliga biverkningar var: furunkel, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, herpes simplex-

dermatit (eczema herpeticum), molluscum contagiosum, hudpapillom, reaktioner på appliceringsstället såsom hudutslag, smärta, parestesier, fjällning, torrhet, ödem och försämring av tillståndet

Referenser

1. Stuetz A, Grassberger M, Meingassner J: Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) Preclinical Pharmacologic Profile and Skin Selectivity. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:233–41.
2. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherill R, Marshall K et al.: Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:495–504.
3. Luger T, Van Leent EJ, Graeber M, Hedgecock S, Thurston M, Kandra A et al.: SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001;144:788–94.
4. Wahn U, Bos J, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A et al. Efficacy and Safety of Pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Children. *Pediatrics* 2002;110:1–8.
5. Meurer M, Fölster-Höst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Bräutigam M.: Pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Adults: A Six-Month Study. *Dermatology* 2002; 205:271–7.
6. Data on file/ Ännu ej publicerad.
7. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol.* 2001;144:507–13.

Ezetrol (ezetimib)

ATC kod: C 10A X09

Tabletter 10 mg

MSD/ Schering-Plough

SAMMANFATTNING

Den aktiva substansen i Ezetrol är ezetimib. Det är en ny substans med blodlipidsänkande egenskaper. Den exakta verkningsmekanismen är ofullständigt känd, men effekten är lokaliserad till tarmluddet i tunntarmen där upptaget av kolesterol blockeras. Förutom att upptaget av kolesterol minskar, så minskar också upptaget av växtsteroler. Ezetimib är indicerat i kombination med en statin till patienter med hyperkolesterolemi av olika typer, när statinbehandlingen enbart inte givit adekvat effekt och i monoterapi till patienter där statiner är olämpliga eller inte tolereras. Ezetimib är också indicerat som monoterapi vid homozygot familjär sitosterolemi (oförmåga att metabolisera växtsteroler).

Ezetimib i monoterapi sänkte LDL med 19%, och hos patienter med statinbehandling och som ej nått målvärdet på LDL, innebar tillägg av 10 mg ezetimib att cirka 72% av patienterna nådde målvärdet mot cirka 19% för de med placebotillägg.

De biverkningar, som noterades vid monoterapi med ezetimib skiljde sig inte från dem man fann vid placebo-behandling. I kombination med en statin, dominerade de för statiner typiska biverkningarna.

Godkännandedatum den 4 april 2003 (ömsesidigt godkännande).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Ezetimib är ett nytt blodlipidsänkande läkemedel med en ej helt klarlagd verkningsmekanism. Det bedöms vara ett värdefullt tillskott för kombinationsbehandling tillsammans med statiner, framför allt till patienter som inte når målvärden på LDL-kolesterol med enbart statinbehandling. Vissa patientgrupper, som ej svarar tillräckligt bra på statiner, som t.ex. homozygot familjär hyperkolesterolemi och homozygot sitosterolemi, bedöms kunna ha särskild nytta av ezetimib. Några data avseende långtidseffekter på mortalitet eller morbiditet finns emellertid ännu inte, men sådana studier pågår.

INDIKATIONER

Primär hyperkolesterolemi

Ezetrol givet tillsammans med en HMG-CoA reduktashämmare (statin) är indicerat som tilläggs-terapi till diet till patienter med primär hyperkolesterolemi (icke-familjär och heterozygot familjär) som inte är adekvat kontrollerade med en statin enbart.

Ezetrol i monoterapi är indicerat som tilläggs-terapi till diet till patienter med primär hyperkolesterolemi (icke-familjär och heterozygot familjär) hos vilka en statin anses olämplig eller inte tolereras.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH)

Ezetrol givet tillsammans med en statin, är indicerat som tilläggs-terapi till diet till patienter med

HoFH. Annan kompletterande behandling (t.ex. LDL-aferes) kan ges.

Homozygot sitosterolemi (fytoesterolemi)

Ezetrol är indicerat som tilläggs-terapi till diet till patienter med homozygot familjär sitosterolemi.

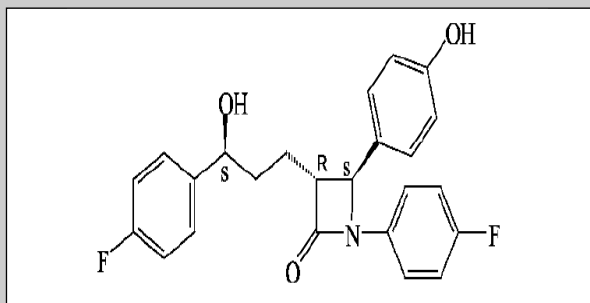
Några studier som påvisar Ezetrols förebyggande effekt med avseende på komplikationer av ateroskleros har ännu ej slutförts.

DOSERING

Dosen är 10 mg dagligen.

VERKSAM BESTÄNDSDEL

Ezetimibs kemiska namn är 1-(4-fluorofenyl)-3(R)-[3-(4-fluorofenyl)-3(S)-hydroxypropyl]-4(S)-(4-hydroxyfenyl)-2-azetidion. Strukturformeln har följande utseende.



FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Prekliniska data

Djurstudier har inte avslöjat något specifikt målorgan för toxiska effekter. Hos hundar som behandlats med höga doser under lång tid noterades att koncentrationen av kolesterol i gallan ökade två till tre gånger, men någon ökad frekvens av gallsten sågs ej.

Farmakokinetik

Ezetimib tas upp snabbt i tarmen och konjugeras i lever och tunntarm i hög utsträckning till den farmakologiskt aktiva glukuroniden. Maximal plasmakoncentration för denna metabolit uppträder efter en till två timmar. Biotillgängligheten kan inte anges eftersom substansen är i princip olöslig i vattenhaltiga medier. Ezetimib har liksom glukuroniden mycket hög plasmaproteinbindning (över 90%). De båda utsöndras i urin (15%) och via gallan i faeces (85%). En hög enterohepatisk recirkulation föreligger. Halveringstiden för ezetimib och glukuroniden är cirka 22 timmar.

Förhöjda plasmakoncentrationer av ezetimib och dess glukuronid ses i patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion, och behandling med ezetimib rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Interaktioner

I prekliniska studier har inte någon inducering av cytochrom P450 kunnat påvisas. Inga signifikanta interaktioner kunde ses med statiner. Däremot sågs en minskning av AUC för ezetimib vid samtidig till-

försel av kolestyramin. Fibrater ökade ezetimibkoncentrationen till knappt det dubbla, cyklosporin gav en mycket varierande AUC-ökning på mellan tre till åtta gånger.

Farmakodynamik

Ezetimib förhindrar upptaget av kolesterol och besläktade växtsteroler i tunntarmen genom en ofullständigt känd verkningsmekanism. Effekten blir emellertid en minskning av kolesteroltillförseln till levern, som i sin tur leder till en minskning av kolesterolnivåerna i levern och en ökning av kolesterolclearance från blodet.

Ezetimib i doser från 0,25 mg till 40 mg visade att blodlipidnivåerna av LDL sjönk med doser upp till 10 mg, men högre dos än så gav inga ytterligare effekter. Figuren nedan visar dos-responsförhållandet.

KLINIK

Effekt

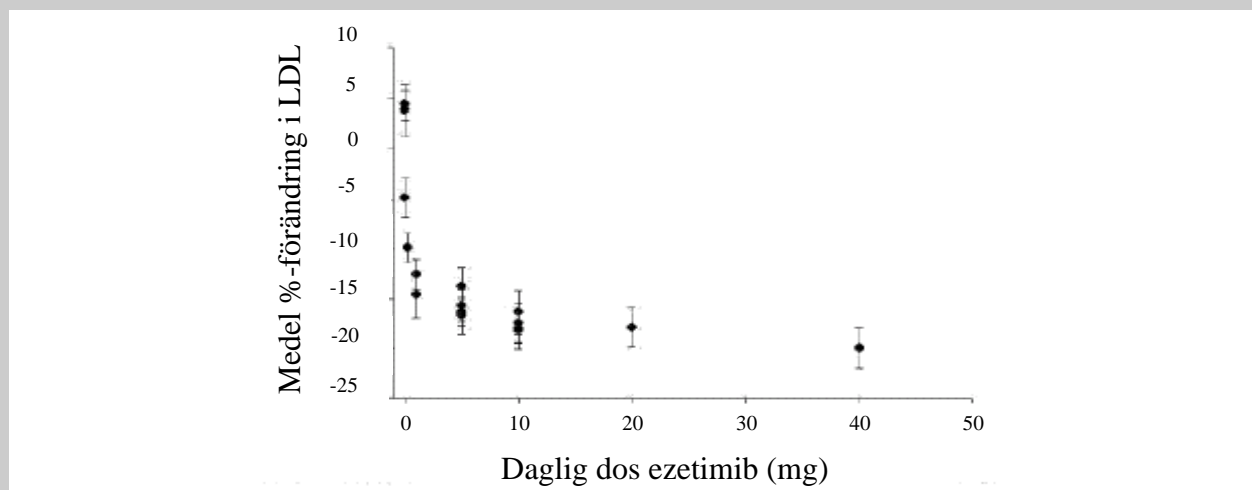
I två placebokontrollerade studier (P00474 och P00475)(1,2) med ezetimib i monoterapi på sammanlagt 1 288 ezetimib- respektive 431 placebobe-handlade patienter under 12 veckors tid sjönk LDL med 19,1%, (95% konfidensintervall (KI) var 20,3%–18,0%) hos de ezetimibbehandlade medan HDL ökade med 2,6% (95% KI: 1,5%–3,7%) och triglyceriderna minskade med 7,8% (95% KI: –10,9% –4,7%) jämfört med placebo vid 12 veckor. Samtliga förändringar både i förhållande till placebo och basnivån var signifikanta efter 12 veckor. De relativa förändringarna ovan illustreras i Figur 1 på sidan 84.

I sammanlagt fyra studier med 12 veckors behandling kombinerades ezetimib med flera olika i Sverige marknadsförda statiner. Resultaten framgår av tabell på sidan 85 (3–6), som visar skillnad i LDL i procent respektive procentenheter efter 12 veckors behandling jämfört med utgångsvärden.

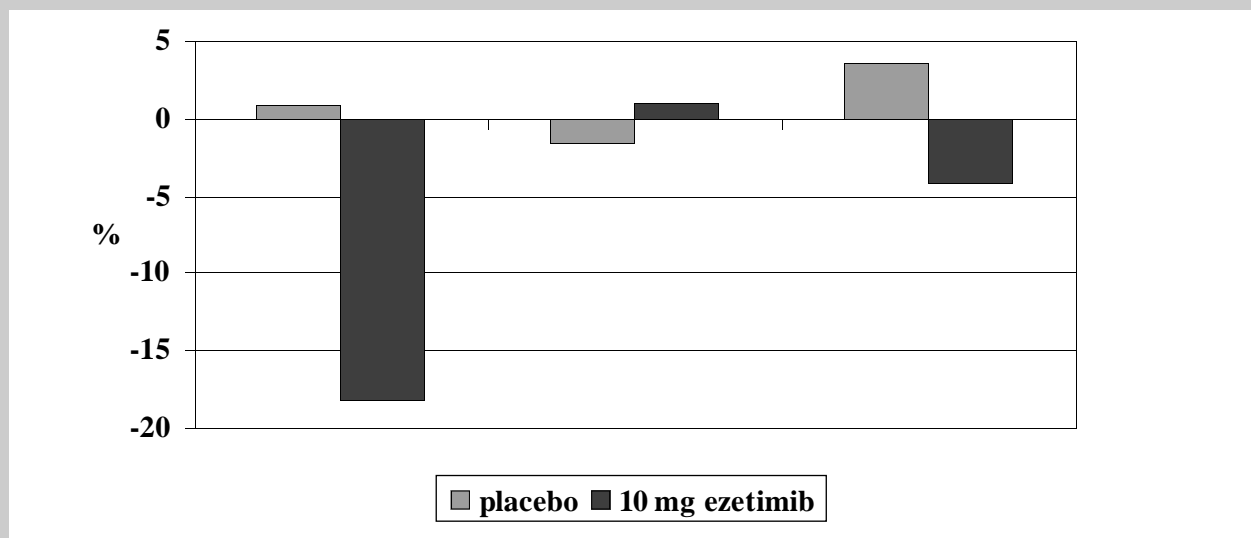
I varje grupp ovan ingick mellan 60 till 74 patienter. Av tabellen framgår att 10 mg ezetimib tillsammans med lägsta dosen statin (10 mg) var lika effektivt som högsta rekommenderade statindos enbart (40 eller 80 mg).

I en multicenterstudie (7) där patienterna, som ej nått målvärden på LDL med statinbehandling enbart, erhöll tillägg med antingen ezetimib eller placebo uppnådde cirka 72% av de ezetimibbe-

Figur 1 Relation mellan ezetimibdos och procentuell förändring i plasma LDL (medelvärde/SEM)



Figur 2 Studierna P00474 och P00475



handlade LDL-målvärdet mot cirka 19% av de placebobehandlade. Resultaten med avseende på de olika blodlipidfraktionerna illustreras i Figur 2 ovan.

Säkerhet, biverkningar

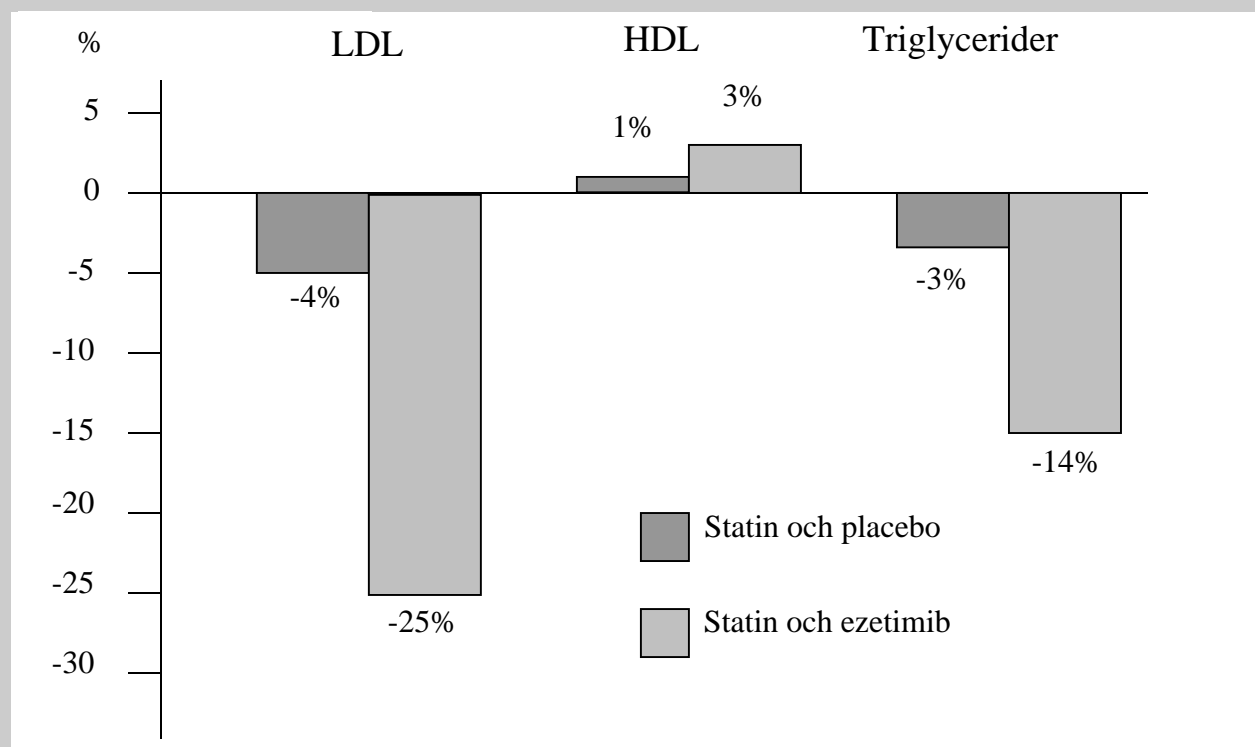
Säkerhetsdata finns från 1 691 patienter behandlade med ezetimib, och kan jämföras med 795 placebobehandlade patienter. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, buksmärtor och diarré och dessa var lika vanliga oavsett behandling. Leverenzymstegringar var något vanligare i ezetimibgruppen (1,5% mot 0,9%). Förhöjningar till mer än tre gånger övre normalgränsen var dock lika ofta förekommande i båda grupperna (0,3% till 0,5%).

Vid kombinationsbehandling med ezetimib och statin dominerades biverkningsprofilen av de typiska statinbiverkningarna. Resultatet av en poolad analys visar att vid tillägg av ezetimib till statin ökade frekvensen av dessa biverkningar något (se tabell II på sidan 86).

Tabell I

	Atorvastatin Studie P00692	Simvastatin Studie P00680	Pravastatin Studie P00691	Lovastatin Studie P00679
Placebo	+4	-1	-1	0
Ezetimib	-20	-19	-20	-19
10 mg statin	-37	-27	-21	-20
Ezetimib+10 mg statin	-53	-46	-34	-34
Skillnad Ezetimib+10 mg statin vs. 10 mg statin enbart (95% KI)	-17 (-22,-12)	-18 (-23,-13)	-12 (-17,-8)	-14 (-19,-9)
20 mg statin	-42	-36	-23	-26
Ezetimib+20 mg statin	-54	-46	-40	-41
Skillnad Ezetimib+20 mg statin vs. 20 mg statin enbart (95% KI)	-12 (-18,-7)	-10 (-15,-5)	-16 (-21,-12)	-15 (-20,-11)
40 mg statin	-45	-38	-31	-30
Ezetimib+40 mg statin	-56	-56	-42	-46
Skillnad Ezetimib+40 mg statin vs 40 mg statin enbart (95% KI)	-12 (-17,-6)	-18 (-23,-13)	-11 (-15,-7)	-16 (-20,-11)
80 mg statin	-54	-45		
Ezetimib+80 mg statin	-61	-58		
Skillnad Ezetimib+80 mg statin vs 80 mg statin enbart (95% KI)	-7 (-13,-2)	-13 (-18,-8)		

Figur 3 Förändring från baseline



Tabell II

	Enbart statin n = 1.676	Kombination Ezetimib+statin n=1.675
Alla allvarliga händelser, SAE (%)	37 (2,2)	57 (3,4)
Händelser som medförde avbrytande av studieläkemedelsbehandlingen (%)	68 (4,1)	84 (5,0)
Behandlingsrelaterade oönskade händelser (%)	304 (18,1)	355 (21,2)
Huvudvärk	28 (1,7)	29 (1,7)
Trötthet	19 (1,1)	25 (1,5)
Buksmärtor	23 (1,4)	24 (1,4)
Diarré	21 (1,3)	22 (1,4)
Illamående	31 (1,8)	24 (1,4)
Förhöjt gamma-GT	9 (0,5)	13 (0,8)
Förhöjda leverenzzymer	8 (0,5)	12 (0,7)
Förhöjt ALAT	10 (0,6)	29 (1,7)
Förhöjt ASAT	6 (0,4)	23 (1,4)
Myalgi	40 (2,4)	53 (3,2)

Referenser

1. MSD/Schering-Plough. Data on file
2. MSD/Schering-Plough. Data on file
3. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409–15.
4. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, Le Beaut AP et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 2125–34.
5. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, Le Beaut A et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717–28.
6. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, Le Beaut A et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418–24.
7. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084–91.

Levitra (vardenafil)

ATC-kod: G04 BE

Tabletter 5, 10 och 20 mg

Bayer

SAMMANFATTNING

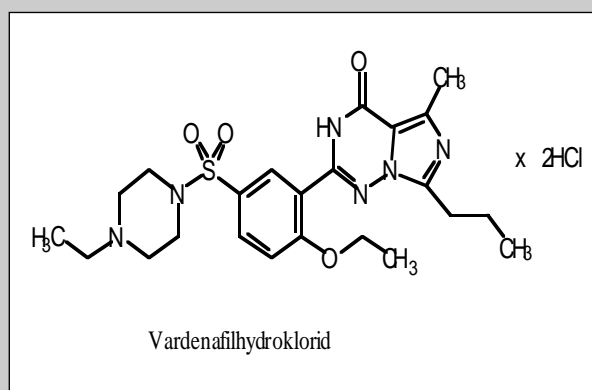
Levitra (vardenafil) är, som sildenafil och tadalafil, en selektiv hämmare av fosfodiesteras 5 med indikationen erektil dysfunktion. Liksom för andra läkemedel i gruppen krävs sexuell stimulering för att Levitra skall ha effekt. Andelen samlagsförsök med erektion för att kunna genomföra ett samlag var 30–40 procentenheter högre av 10–20 mg vardenafil än av placebo. Effekt har även visats hos patienter med diabetes och hos patienter som genomgått prostatakтоми. Inga studier har genomförts på patienter som har genomgått andra typer av kirurgi i bäckenet eller med skador i centrala nervsystemet. Det saknas relevanta jämförande studier med sildenafil. Inga andra än för hämmare av fosfodiesteras 5 välkända biverkningar har observerats.

Godkännandedatum den 6 mars 2003 (EU-kommissionen via den centrala proceduren).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Vardenafil är den tredje selektiva hämmaren av fosfodiesteras 5 för behandling av erektil dysfunktion. Konklusiva jämförande studier med sildenafil saknas men effekten förefaller vara av samma storleksordning som av sildenafil. En skillnad är dock att effekt av vardenafil, i motsats till fallet för sildenafil, ej har dokumenterats hos patienter med neurologiska skador såsom ryggmärgsskada eller hos patienter som genomgått olika former av kirurgi i bäckenet förutom prostatakтоми.

VERKSAM BESTÅNDSDEL



Vardenafil tillhandahålls som hydrokloridtrihydrat.

INDIKATIONER

Behandling av erektil dysfunktion vilket är oförmåga att få eller bibehålla erektion tillräcklig för tillfredsställande sexuell aktivitet.

För att Levitra skall vara effektivt krävs sexuell stimulering. Levitra skall ej användas av kvinnor.

KLINIK

Bakgrund

Vid sexuell stimulering sker en lokal frisättning av kväveoxid i den erektila vävnaden i penis, vilket stimulerar guanylcyklasaktiviteten. Detta höjer den intracellulära koncentrationen av cykiskt guanosinmonofosfat (cGMP) som relaxerar den glatta muskulaturen vilket leder till ökat inflöde av blod i penis och erektion. Hämmare av fosfodiesteras 5 minskar nedbrytningen av cGMP varvid svaret på frisättningen av kväveoxid förstärks. Fosfodiesterashämmare har ingen effekt vid avsaknad av sexuell stimulering.

1998 godkändes den första selektiva hämmaren av fosfodiesteras 5 mot erektil dysfunktion, sildenafil, och 2002 den andra, tadalafil. Nu har ytterligare

Levitra (vardenafil)

en selektiv hämmare av fosfodiesteras 5, vardenafil, godkänts.

Klinisk effekt

Doseffektstudier har genomförts med doser från 2,5–40 mg vardenafil. Doserna 5–20 mg hade ett positivt effekt/biverkningsförhållande. Av detta skäl testades doserna 5, 10 och 20 mg i fas III-studierna.

Nyckelstudier

Fyra placebokontrollerade parallellgruppstudier (1,2,3,4) har genomförts. I en studie inkluderades en behandlingsarm med sildenafil (2). Alla studierna inleddes med en behandlingsfri period om fyra veckor för att fastställa den erektila och sexuella funktionen vid basnivån. Patienterna instruerades att ta vardenafil cirka en timme före förväntad sexuell aktivitet. Effekten analyserades (ITT) efter tolv veckor (interimanalys i en). Totalt inkluderades 2 431 patienter i de fyra studierna.

Studiepopulationen utgjordes av män över 18 år och som hade haft erektil dysfunktion i minst sex månader. Patienter som använde nitrater eller hade en instabil hjärtsjukdom inkluderande instabil angina, hjärtsvikt eller okontrollerad hypertoni uteslöts. I en studie inkluderades patienter med diabetes mellitus (3) och i en annan (4) patienter som genomgått prostatektomi utan nervskada. Patienter som led av erektil dysfunktion p.g.a. ryggmärgsskada eller andra neurologiska skador, bäckenkirurgi av annan typ eller trauma inkluderades ej.

Läkemedelseffekten värderades med hjälp av två frågeformulär. IIEF (International index of erectile

dysfunction) är ett frågeformulär som utvärderar patientens uppfattning av den erektila funktionen under de senaste fyra veckorna. IIEF-domänen erektil funktion kan variera från 1 till 30. En poängsumma ≥ 26 betraktas som normal erektil funktion. SEP-dagboken (Sexual Encounter Profile) är ett frågeformulär som fylls i av patienten kort efter varje samlagsförsök. SEP har fem frågor, svaren ska vara ja eller nej.

De primära effektmåtten bestod av tre variabler som belyste den erektila funktionen. Den ena belyste funktionen under de senaste fyra veckorna (IIEF-domänen erektil funktion), den andra och tredje var SEP-fråga 2 (Kunde du föra in din penis i din partners vagina?) och 3 (Var din erektion tillräckligt långvarig så att du kunde genomföra ett lyckat samlag?).

Utfallet av de fyra studierna framgår av tabell I–IV.

I denna studie inkluderades en behandlingsarm med sildenafil. Resultaten av jämförelsen med sildenafil är dock svåra att tolka eftersom 60% av patienterna hade tidigare behandlats med sildenafil varav en fjärdedel hade slutat p.g.a biverkningar eller bristande effekt.

Alla skillnader mot placebo är signifikanta ($p < 0,0001$).

Vad gäller insättande av effekt och duration av effekt i förhållande till intag av vardenafil talar farmakokinetiska data för maximal effekt efter 30 min och att effekten varar upp till fem till sex timmar. I sexmånadersstudien (2) sågs inga tecken till utveckling av tolerans.

Tabell I Effekten av vardenafil jämfört med placebo i studie 1 (allmän population) efter 12 veckors behandling.

	Placebo	Vardenafil 5 mg	Vardenafil 10 mg	Vardenafil 20 mg
<i>IIEF Erectile Function Domain (LOCF)</i>				
Poäng, basnivå	13,6	12,5	13,4	12,8
Poäng efter 12 veckor	15,0	18,4	20,6	21,4
<i>Andel samlagsförsök med lyckad penetration (%)</i>				
Basnivå	46,0	42,8	45,4	40,9
Efter 12 veckor	51,7	65,5	75,5	80,5
<i>Andel samlagsförsök med tillräckligt långvarig erektion (%)</i>				
Basnivå	14,9	14,0	14,6	14,7
Efter 12 veckor	32,2	50,6	64,5	64,5

Tabell II Effekten av vardenafil jämfört med placebo i studie 2 (allmän population) efter 12 veckors behandling.

	Placebo	Vardenafil 5 mg	Vardenafil 10 mg	Vardenafil 20 mg
<i>IIEF Erectile Function Domain (LOCF)</i>				
Poäng, basnivå	13,0	13,2	13,1	13,3
Poäng efter 12 veckor	13,2	19,8	20,9	21,5
<i>Andel samlagsförsök med lyckad penetration (%)</i>				
Basnivå	41,7	47,8	43,9	43,8
Efter 12 veckor	45,4	71,8	76,4	79,5
<i>Andel samlagsförsök med tillräckligt långvarig erektion (%)</i>				
Basnivå	15,9	14,6	16,0	15,3
Efter 12 veckor	24,9	54,9	61,6	63,9

Tabell III Effekten av vardenafil jämfört med placebo i studie 3 (patienter med diabetes) efter 12 veckors behandling.

	Placebo	Vardenafil 10 mg	Vardenafil 20 mg
<i>IIEF Erectile Function Domain (LOCF)</i>			
Poäng, basnivå	11,2	11,0	12,4
Poäng efter 12 veckor	12,6	17,1	19,0
<i>Andel samlagsförsök med lyckad penetration (%)</i>			
Basnivå	33,2	30,9	41,1
Efter 12 veckor	36,4	61,3	63,8
<i>Andel samlagsförsök med tillräckligt långvarig erektion (%)</i>			
Basnivå	11,3	9,4	15,4
Efter 12 veckor	23,0	49,2	54,2

Tabell IV Effekten av vardenafil jämfört med placebo i studie 4 (patienter efter prostatektomi) efter 12 veckors behandling.

	Placebo	Vardenafil 10 mg	Vardenafil 20 mg
<i>IIEF Erectile Function Domain (LOCF)</i>			
Poäng, basnivå	9,1	9,3	9,2
Poäng efter 12 veckor	9,2	15,3	15,3
<i>Andel samlagsförsök med lyckad penetration (%)</i>			
Basnivå	14,2	21,0	18,3
Efter 12 veckor	21,8	46,6	47,5
<i>Andel samlagsförsök med tillräckligt långvarig erektion (%)</i>			
Basnivå	6,0	6,7	7,0
Efter 12 veckor	9,9	37,2	34,2

Levitra (vardenafil)

SÄKERHETSVÄRDERING

Totalt har 3 780 patienter exponerats för vardenafil i olika doser fas i IIb- och III studier. Över 1 630 patienter behandlades i mer än sex månader och över 730 i över ett år.

Biverkningar som förekom hos mer än 2% av de vardenafilbehandlade patienterna och var mer vanliga än i placebobehandlade grupper var bland annat huvudvärk, flushing och rinit.

Inga dödsfall eller allvarliga biverkningar som bedömdes vara relaterade till vardenafilbehandlingen förekom. Inga skillnader i incidensen av hjärtinfarkt sågs hos de vardenafil- respektive placebobehandlade patienterna av vilka 7% hade tecken till ischemisk hjärtsjukdom. Vardenafil sänker blodtrycket. I likhet med sildenafil skall vardenafil ej

användas i samband med nitratbehandling p.g.a risk för kraftigt blodtrycksfall.

LITTERATUR

1. Hellstrom WJ et al: Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction: efficacy and safety in a randomized double-blind placebocontrolled trial *J Androl* 2002;23(6):763–71.
2. Opublicerad dokumentation.
3. Goldstein I et al: Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care*, 2003;26(3): 777–83.
4. Brock G et al: Efficacy and tolerability of vardenafil in males with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2002; suppl 1;52.

NuvaRing (etonogestrel/etinylostradiol)

ATC-kod: G03AA

Vaginalring

Organon

SAMMANFATTNING

NuvaRing är ett nytt hormonellt preventivmedel där de kontraktiva steroiderna tillförs via en vaginalring. I två stora studier visades att NuvaRing har en kontraktiv effekt som vid korrekt användning är jämförbar med kombinerade p-piller. Bortsett från lokala biverkningar av ringen förefaller biverkningsspektrum vara jämförbart med kombinerade p-piller. Av tre smärre, jämförande studier att döma verkar blödningskontrollen något bättre än med ett så kallat andra generationens kombinerat p-piller.

Godkännandedatum den 21 september 2001 (ömsesidig procedur).

LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

NuvaRing är ett kombinerat hormonellt preventivmedel för vaginal användning. Inga påtagliga fördelar jämfört med kombinerade p-piller har visats. Risken för venös tromboembolism är okänd för NuvaRing men kan antas vara jämförbar med kombinerade p-piller innehållande desogestrel. Efter avslutad användning innehåller ringen en betydande mängd kvarvarande etinylostradiol, som kan ha en skadlig verkan på miljön om det hamnar i vattensystemet.

VERKSAM BESTÅNDSDEL

NuvaRing innehåller etinylostradiol och etonogestrel som är den aktiva metaboliten av desogestrel, vilket ingår i p-pillren Desolett, Mercilon, Trimiron och Cerazette.

INDIKATIONER

Antikonception.

NuvaRing är avsedd för kvinnor i fertil ålder. Säkerhet och effekt har påvisats hos kvinnor mellan 18 och 40 år.

DOSERING

Varje ring används kontinuerligt under tre veckor. Efter en behandlingsfri vecka ersätts den med en ny ring.

KLINIK

Klinisk effekt

Den kontraktiva effekten har studerats i en europeisk och en amerikansk studie (1). Båda studierna inkluderade mer än 1 000 kvinnor och omfattade mer än 10 000 cykler. I den europeiska studien var okorrigerat Pearl Index (antal graviditeter/100 kvinnoår, metod och användarfel inkluderade) 0,6 (95% CI 0,24–1,4) och i den amerikanska studien 1,7 (95% CI 0,98–2,9). Den senare siffran är ovanligt hög för ett kombinerat p-medel. Detta tillskrivs en lägre compliance och en högre förekomst av ringuttag som varade mer än ”tillåtna” tre timmar. Dock var även antalet graviditeter som tillskrevs metodfel högre i den amerikanska studien (korrigerat PI 1,3 vs. 0,4).

Totalt i de två studierna angav 80% av kvinnorna att de inte hade några problem med insättningen av ringen och 85% hade inga besvär med att ta ut ringen. Åttiotvå procent av kvinnorna och 69% av deras partners kände sällan eller aldrig av ringen vid samlag och 2,4% av kvinnorna avbröt behandlingen av skäl som var relaterade till själva ringen. Detta var det vanligaste skälet till avbruten behandling.

FARMAKODYNAMIK OCH FARMAKOKINETIK

NuvaRing frisätter 120 mikrogram etonogestrel och 15 mikrogram etinylostradiol per dygn. Maximala

nivåer av etonogestrel uppnås efter ungefär en vecka och minskar till cirka 80% efter tre veckor. Maximala nivåer av etinylostradiol uppnås efter ungefär tre dagar. Efter tre veckor har nivån minskat med cirka 50%. I en jämförande farmakodynamisk studie (1) sågs en hämning av follikelutvecklingen och östradiolutsöndringen som motsvarade den med Desolett.

SÄKERHETSVÄRDERING

De vanligaste biverkningarna i de stora kliniska studierna var huvudvärk, vaginit och flytningar som rapporterades hos 5–6% av kvinnorna. I tre smärre (n=121) metabola studier (1) där NuvaRing jämfördes med ett kombinerat p-piller (Follimin) sågs en skillnad i biverkningsspektrum som framförallt berörde lokala effekter av ringen och även inkluderade nedsatt libido. I övrigt var den allmänna biverkningsbilden likartad.

Under det första årets användning av NuvaRing fick 5–8% av kvinnorna genombrottsblödningar, 1,5–2,9% fick ingen bortfallsblödning under det att 60–70% av kvinnorna bara blödde under behandlingsuppehållet. I de jämförande studierna var genombrottsblödning och utebliven bortfallsblödning vanligare i p-pillergruppen och fler kvinnor i NuvaRing-gruppen blödde enbart under behandlingsuppehållet.

Vid vaginal administrering av steroider kan man förvänta sig betydligt högre nivåer av dessa i endometriet. Det kan inte uteslutas att exponering för NuvaRing under graviditet kan leda till fosterskador. Det finns dock ännu ingen klinisk erfarenhet av utfallet av sådana graviditeter. Därför har företaget förbundit sig att genomföra studier av endometri-nivåer hos kvinna och därefter lämpliga reproduktionsstudier på djur.

Miljöaspekter

Efter avslutad användning innehåller en ring fortfarande hormonellt aktiva substanser motsvarande ungefär 2,4 mg etinylostradiol som kan ha en skadlig inverkan på miljön om de hamnar i vattensystem. NuvaRing får därför inte spolras ner i toaletten. Den använda ringen skall sköljas av, läggas tillbaka i den återförslutningsbara dospåsen och återlämnas till apotek för destruktionsstudier. Om kommunen bränner hushållsavfall går det även bra att kasta den använda ringen tillsammans med hushållssopor.

LITTERATUR

1. Roumen FJME et al. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyoestradiol *Human reproduction* 2001;16:469–75.
2. Dieben TOM et al. Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002;100:585–93.
3. Timmer CJ et al. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinyl östradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:232–42.

Publicerade monografier 2002		ATC-kod	Publicerat i nr
A	Almogran	N02C C05	2002:3
	Aranesp	B03XA	2002:3
	Arcoxia	M01AH	2002:5
	Arixtra	B01	2002:6
	Artrox	M01A X05	2002:7/8
	Aurizon vet	QS02C	2002:7/8
B	Bion Tears	S01 XA20	2002:6
C	Caninsulin vet.	QA10A A02	2002:7/8
	Cartrophen vet.	QM01 AX	2002:5
	Cipralext	N06 AB	2002:2
	Concerta	N06 BA04	2002:7/8
	Copaxone	L03A X13	2002:1
D	Dynepo	B03XA	2002:6
E	Ebixa	N06 DX01	2002:3
	Evra	G03AA	2002:7/8
F	Frontline vet	QP53AX15	2002:7/8
I	Incurin vet.	QG03CA04	2002:6
K	Kineret	L04A A14	2002:7/8
L	Lumigan	S01 EX	2002:6
M	Malarone	P01B B51	2002:2
	Metalyse	B01AD	2002:1
	Metvix	L01XD03	2002:4
N	Neurontin	N03A X12	2002:2
P	PegIntron	L03A B10	2002:4
	Protopic	D11AX14	2002:3
R	Riamet	P01B	2002:3
S	Scalibor	QP53AC11	2002:7/8
	Spiriva	R03B B02	2002:4

Publicerade monografier 2002 och 2003

Publicerade monografier 2002		ATC-kod	Publicerat i nr
T	Tamiflu	J05A H02	2002:7/8
	Termo medicinsk plåster	M02 AB01	2002:4
	Tradil	M01 AE14	2002:1
	Travatan	S01 EX	2002:6
V	Vioxx akut	M01A H02	2002:4
X	Xalatan	S01 EX03	2002:5
	Xalcom	S01 ED51	2002:5
	Xigris	B01	2002:7/8
Z	Zaditen	S01 GX08	2002:5
	Zyvoxid	J01	2002:4

Publicerade monografier 2003		ATC-kod	Publicerat i nr
A	Actilyse	B01A D02	2003:1
	Anti	D06B B03	2003:1
	Avodart	G04 CB01	2003:3
B	Baycox vet.	QP51AJ01	2003:3
C	Cialis	G04 BE08	2003:3
	Copegus	J05A B04	2003:1
	Crestor	C10A A07	2003:3
D	Daivobet	D07XC01	2003:3
G	Glivec	L01XX28	2003:2
H	Helicobacter test INFAI	V04CX	2003:3
L	Leponex	N05A H02	2003:2
M	Migard	N02 CC07	2003:2
	Minirin	H01 BA02	2003:2
P	Pegasys	L03A B11	2003:1
	Perfalgan	N02BE	2003:3
S	Seroquel	N05A H04	2003:3
V	Venastat	C05	2003:1
	Venokan	C05	2003:1
Z	Zubrin vet.	QM01 AX	2003:2

Datum	UPPGIFT OM BIVERKNING Läkemedel • Naturläkemedel • Kosmetika/Hygienprodukter					
Rapportörens namnteckning	Patient (efternamn, förnamn, födelseår, -mån, -dag, -nr)					
Rapportörens namn och titel (stämpel, maskinskrivet el textat)						
Adress						
Telefon	<input type="checkbox"/> Man <input type="checkbox"/> Kvinna					
Biverkningens diagnos och datum då den uppträdde						
Grundsjukdom						
Förlopp (eller kopia av epikris inkl labdata)						
FÖLJDER AV BIVERKAN: <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Ännu ej tillfrisknat <input type="checkbox"/> Livshotande reaktion <input type="checkbox"/> Tillfrisknat utan men <input type="checkbox"/> Patienten avled <input type="checkbox"/> Återställd med funktionsnedsättning Dödsorsak: Datum:			BIVERKAN HAR MEDFÖRT: <input type="checkbox"/> Sjukhusvistelse <input type="checkbox"/> Förlängd sjukhusvistelse <input type="checkbox"/> Intensivvård <input type="checkbox"/> Sjukskrivning <input type="checkbox"/> Inget av ovanstående			
Upphörde reaktionen vid utsättning <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ej utsatt		Återkom reaktionen vid återinsättning <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ej återinsatt		Tidigare läkemedelsreaktioner:		
Misstänkt läkemedel/preparat	Läkemedelsform/likn.		Dosering	Behandlingens varaktighet		Tillstånd som indicerat behandlingen om annat än grundsjukdom
	Form	Styrka		Fr o m	T o m	
Övriga läkemedel/preparat			Inga andra läkemedel/preparat <input type="checkbox"/>			
Blanketten insändes till: Regionalt Centrum eller Läkemedelsverket (adresser se baksidan)		st. blanketter rekvireras till ovanstående adress.			

Vad skall rapporteras?

• Nya läkemedel

(se förteckning i FASS kapitel om biverkningar eller Information från Läkemiddelsverket)

Alla misstänkta biverkningar förutom de som återfinns som ”vanliga” i FASS-texten

• För **samtliga** läkemedel skall rapporteras:

- Dödsfall
- Livshotande reaktioner
- Biverkningar som leder till permanent skada eller långvarig funktionsnedsättning
- Biverkningar som leder till sjukhusvård
- Nya oväntade biverkningar och interaktioner
- Biverkningar som tycks öka i frekvens eller allvarlighetsgrad

Däremot behöver banala biverkningar av äldre läkemedel inte rapporteras.

- Som biverkningar räknas vad gäller rapporteringskrav enligt EU:s regler även förgiftningar med och missbruk av nya läkemedel.
- Samma rapporteringsregler gäller biverkningar av naturläkemedel och läkemedel använda till djur. För kosmetika/hygienprodukter är det önskvärt att nya eller allvarliga biverkningar rapporteras.

Rapportera redan vid **misstanke** om biverkning.

Vem rapporterar?

Ansvar för rapportering av biverkningar åligger den huvudman (såväl offentlig som privat) som bedriver verksamhet inom hälso- och sjukvården (LVFS 2001:12). I biverkningsregistret införs rapporter från läkare, tandläkare, sjuksköterskor med förskrivningsrätt samt sjuksköterskor inom barn- och skolhälsovården.

Hur rapporterar man?

enklast genom att:

- blanketthuvudet på blanketten ifylles
- biverkningens art (diagnos) ifylles
- kopia medsändes på epikris/slutanteckning eller relevanta daganteckningar
+ annan relevant information, ex. laboratorielistor

Vart skickas blanketten?

Norra regionen

Län: BD, AC, Y och Z
Biverkningsenheten
Avd för klin farmakologi
Norrl. Universitetssjukhus
901 85 UMEÅ
Tel 090-785 39 08
Fax 090-12 04 30
martin.backstrom@pharm.umu.se

Stockholmsregionen Syd

Län: AB och I
Biverkningsenheten
Avd för klin farmakologi
Huddinge Universitetssjukhus
141 86 HUDDINGE
Tel 08-585 811 80
Fax 08-585 811 85
kerstin.blomgren@pharmalab.hs.sll.se

Stockholmsregionen Norr

Län: AB och I
Biverkningsenheten
Avd för klin farmakologi
Karolinska Sjukhuset
171 76 STOCKHOLM
Tel 08-33 59 92
Fax 08-517 715 33
matty.persson@ks.se

Uppsala/Örebro region

Län: C, D, T, U, W och X
Biverkningsenheten
Avd för klin farmakologi
Akademiska Sjukhuset
751 85 UPPSALA
Tel 018-611 29 29
Fax 018-611 42 01
elisabet.stjernberg@mpa.se

Västra regionen

Län: N (Norra), O, P, R, S
Biverkningsenheten
Avd för klin farmakologi
Sahlgrenska Sjukhuset
413 45 GÖTEBORG
Tel 031-342 27 20
Fax 031-82 67 23
mari.louise.johansson@pharm.gu.se

Östra regionen

Län: E, F och H
Biverkningsenheten
Avd för klin farmakologi
Universitetssjukhuset
581 85 LINKÖPING
Tel 013-22 44 20
Fax 013-10 41 95
ingela.jacobsson@lio.se

Södra regionen

Län: G, L, M, K och N (Södra)
Biverkningsenheten
Farmakologiska kliniken
Universitetssjukhuset
221 85 LUND
Tel 046-17 53 38
Fax 046-211 19 87
biverkningsenheten.usil@skane.se

Produkter som betraktas som kosmetika/hygienprodukter

Ansiktsmake-up
Bad- och duschprodukter
Brun-utan-sol-produkter
Handdesinfektionsmedel
Hårborttagningsprodukter
Hårvårdsprodukter
Hudkrämer och hudrengöringsmedel
Massagekrämer
Munvårdsprodukter

Nagelprodukter
Parfymprodukter
Puder
Rakprodukter
Rengöringsmedel för yrkesmässig användning
(ej ytrensning)
Skyddskrämer (barriärkrämer)
Solskyddsprodukter
Transpirationsmedel

Datum	UPPGIFT OM BIVERKNING HOS DJUR
Veterinärens namnteckning	Behandlat djur (Djurslag, ras, ålder, vikt, kön)
Veterinärens adress och telefonnummer	Djurägarens namn, adress och telefonnummer

Biverkningens diagnos och datum då den uppträdde						
Misstänkt läkemedel	Läkemedelsform		Dosering	Behandlingens varaktighet		Indikation för behandlingen
	Form	Styrka		Fr o m	T o m	

Övriga läkemedel som använts

Inga andra läkemedel

FÖLJDER AV REAKTIONEN:

 Tillrискnat utan men Ännu ej tillrискnat Återställt med funktionsnedsättning Livshotande reaktion Djuret avled. Datum:

Dödsorsak:

Förlopp (eller kopia av journalanteckning)

Blanketten insändes till:

BIVERKNINGSFUNKTIONEN

Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 UPPSALA

.....st. blanketter rekvideras till ovanstående adress.

Fax 018-54 85 68

Tel. 018-17 46 00

Rapportering av läkemedelsbiverkningar hos människa

Läkemedel för vilka alla misstänkta biverkningar skall rapporteras som inte står upptagna som "vanliga" i FASS

Godkända 2000

Preparat

Agenerase
Cilest
Reminyl
Simdax
Yasmin
Zyban

Substans

Amprenavir
Norgestim + etinylöstradiol
Galantamin
Levosimendan
Drospirenon + etinylöstradiol
Bupropion

Godkända 2001

Preparat

Aerius
Almogran
APO-go PEN
Atridox
Aranesp
Caspofungin MSD
Ceprotrin
Cipralext
Climodien
Esopral
Fabrazyme
Fasturtec
Fomepizole OPI
Foscan
Frozamig
Glivec
INO max
Kaletra
Levivix
MabCampath
Menivact
Menjugate
Metvix
Modiodal
Nascobal
NeisVac-C
Neurobloc
Nexium Hp
NuvaRing
Otomize
Ovitrelle
Prandin
Prevenar
Rapamune
Reductil
Relpax
Resovist
Riamet
Smecta
Sonovue
Starlix
Targretin
Tenecteplase
Travatan
Ubit
Uprima
Vaniqa
Xeloda
Zyvoxid

Substans

Desloratadin
Almotriptan
Apomorfin
Doxycyklinhyklat
Darbepoetin alfa
Caspofungin
Antitrombotiskt medel
Ecitalopram
Glatiramer
Esomeprazol
Antikoagulantia
Rasburikas
Fomepizole
Temoporfin
Naratriptan
Imatinib
Nitric acid
Ritonavir + lopinavir
Telitromycin
Alemtuzumab
Vaccin mot meningokockinfektioner
Vaccin mot meningokockinfektioner
Metylaminolevulinat
Modafinil
Cyanokobalamin
Vaccin mot meningokockinfektioner
Botulinum toxin
Esomeprazol, amoxicillin och klaritromycin
Etinylöstradiol + etonogestrel
Dexametason + neomycinsulfat
Koriongonadotropin
Repaglinid
Vaccin mot pneumokocker
Rapamycin
Sibutramin
Eletriptan
Ferukarbotran + iron
Artemether + lumefantrin
Smektit
Svavelhexafluorid SF6
Nateglinid
Bexaroten
Tenecteplase
Travoprost
13C-urea
Apomorfin
Eflornitin
Capecitabin
Linezolid

Godkända 2002

Preparat

Ambirix
Anapen/Anapen Junior
Androgel/Testogel
Arcoxia
Arestin
Arixtra
Artrox/OsteoEze
Avolve/Duagen
BCG-medac
Cialis
Cipralext

Substans

Vaccin mot hepatit
Adrenalin
Testosteron
Etoricoxib
Minocyklin
Antikoagulantia
Glukosamin
Dutasterid
BCG-vaccin (urinblåsetumör)
Tadalafil
Escitalopram

Concerta
Copegus
Dynastat
Dynepo
Ebixa
Efficort
Evra
Faktor IX Octapharma
Favint/Spiriva
Flucis
Glukosamin Chephasaar
Hyperhaes
Invanz
Karbamid Eucerin
Kineret
Locobase LPL
Lumigan
Meningitec
Metvix
MicardisPlus
Migard
Mimirin
Neulasta
Oftraquix
Opatanol
Pegasys
PritorPlus
Quixil
Relestat
Rhophylac
Rimactazid 150/75
Rimactazid Paed
60/60 Intermittent
Rimcure Paed
3-FDC
Rimcure
Rimstar
Seroquel
Somavert
Stieprox
Tamiflu
Thymoglobuline
Tigreat
Tracleer
Valcyte
Xigris
Viread
Zavesca

Metylfenidat
Ribavirin
Parecoxib
Epoetin delta
Memantin
Hydrokortisonaceponat
Norelgestromin + etinylöstradiol
Faktor IX
Tiotropiumbromid
Fludeoxyglukos (F-18)
Glukosamin
Polyhydroxyetylsterkelse
Ertapenem
Karbamid
Anakinra
Mjölksyra, propylenglykol
Bimatoprost
Vaccin mot meningokockinfektioner
Metylaminolevulinat
Hydroklortiazid + telmisartan
Frovatriptan
Desmopressin (ny indikation)
Pegfilgrastim
Levofloxacin
Olopatadin
Peginterferon alfa-2a
Hydroklortiazid + telmisartan
Lokalt hemostatikum
Epinastin
Immunglobulin mot Rh-immunisering
Tuberkulosmedel, kombination
D:o
D:o
D:o
Quetiapin
Pegvisomant
Ciklopirox
Oseltamivir
Anti-T-lymfocytglobulin
Frovatriptan
Bosentan
Valganciclovir
Rekombinant humant aktiverat protein C
Verteporfin
Miglustat

Godkända till och med 19 februari 2003

Preparat

Carbaglu
Theryttrex

Substans

Carglutamsyra
Yttrium

OBS! Alla preparat marknadsförs inte i Sverige.

Hur rapporterar man?

Rapportering till Läkemedelsverket bör ske på särskild blankett LV 601. Enklast kan rapportering ske genom att

- blanketthuvudet på LV 601 ifylles
- biverkningens art (diagnos) ifylles
- kopia medsändes på epikris + annan relevant information.

Adresskällor: LV:s adressregister samt Läkemedelsstatistik AB.

HAR DU ÄNDRAT ADRESS?

Är adressen fel ber vi dig klippa ur etiketten med den gamla adressen och skicka den tillsammans med Din nya adress till Läkemedelsverket, Informationskriften, Box 26, 751 03 Uppsala