

Lika huvudbudskap i riktlinjer för lipider för hjärt-kärlprevention

Europeiska och amerikanska rekommendationer utgår från riskstratifiering



OLOV WIKLUND, professor emeritus, avdelningen för experimentell och klinisk medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborg
wiklund@wlab.gu.se

I november 2013 lanserade American Heart Association (AHA) och American College of Cardiology (ACC) nya amerikanska riktlinjer för kardiovaskulär prevention. Riktlinjerna består av fyra delar: bedömning av kardiovaskulär risk [1], övervikt och obesitas [2], livsstilsförändring [3] och kolesterollowering [4].

Riktlinjerna för lipidbehandling för kardiovaskulär prevention avviker delvis från dem som publicerades av European Atherosclerosis Society (EAS) och European Society of Cardiology (ESC) 2011 och 2012 [5, 6]. Detta har föranlett diskussion, viss förvirring och osäkerhet om vad som gäller. Det finns därför anledning att kommentera och jämföra de båda riktlinjerna.

Först bör konstateras att båda riktlinjerna understryker vikten av att fokusera på aktiv statinbehandling i riskgrupper för kardiovaskulär sjukdom. Maximal statinbehandling rekommenderas för sekundärprevention och för primärprevention hos patienter med hög risk.

Det finns en mycket god kongruens vad avser behandlingsindikation för statiner och vilka grupper som bör behandlas mera intensivt eller med lägre målvärden. Skillnaden är att AHA/ACC fokuserar på statindos, medan EAS/ESC fokuserar även på målvärden för LDL under behandling. I Tabell I och II summeras målvärden och måldoser i de båda riktlinjerna.

Målvärde eller fast dos

De olika synsätten förklaras av att de amerikanska riktlinjerna uteslutande baserats på resultat av större randomiserade kontrollerade studier. Dessa studier ger inte direkt stöd för att ange ett målvärde, eftersom de designats för olika statindoser och inte för titrering till LDL-nivå. De amerikanska riktlinjerna fokuserar därför på statindos och avstår

TABELL I. Behandlingsindikationer och målvärden enligt EAS/ESC. För riskvärdering användes riskdiagrammet SCORE baserat på europeiska populationer [1].

Riskgrupper	Målvärde LDL-kolesterol
Mycket hög risk:	1,8 mmol/l
sekundärprevention (tidigare hjärt-kärlsjukdom)	
diabetes mellitus med andra riskfaktorer eller komplikationer	
uttalad njursjukdom (ej dialyspatienter)	
≥10 % risk enligt SCORE för död inom 10 år i hjärt-kärlsjukdom	
Hög risk:	2,5 mmol/l
diabetes mellitus utan andra riskfaktorer	
måttlig njursjukdom	
uttalad stegring av enskild riskfaktor, tex familjär hyperkolesterolemi	
5–10 % risk enligt SCORE för död inom 10 år i hjärt-kärlsjukdom	
Måttlig risk:	3,0 mmol/l
1–5 % risk enligt SCORE för död inom 10 år i hjärt-kärlsjukdom	

från att rekommendera specifika målvärden för LDL. I vissa situationer rekommenderas dock specificerad procentuell LDL-reduktion och behandling av LDL-nivå.

Vid utarbetande av de europeiska riktlinjerna har kunskapsunderlaget inkluderat även epidemiologiska observationer, subgruppsanalyser, metaanalyser och resultat av kolesterollowering med andra medel än statiner. Man har då kommit fram till att kolesterollnivå spelar roll för risk såväl primärt som under behandling. Däremot ska påpekas att målvärden alltid är arbiträra, och man bör här inte förfalla till en diskussion om decimaler. Målvärden bedöms som biologiskt relevanta och som ett viktigt hjälpmedel i uppföljning och för motivation under behandling.

LDL-nivån ska följas under behandling

Vid LDL över 4,9 mmol/l rekommenderar riktlinjerna intensiv behandling. Vidare rekommenderas att den procentuella reduktionen av LDL följs under behandling. LDL ska alltså mätas före och under behandling. Effekten på LDL-nivå är det viktigaste måttet på följsamheten till behandlingen och ska därför kontrolleras under behandling. Kontroll av lipider rekommenderas inom 4 till 12 veckor efter insatt terapi eller efter dosändring och därefter var

3:e–12:e månad. Vidare anges att intensiv behandling bör resultera i minst 50 procents reduktion av LDL, och måttlig dos bör sänka LDL med 30–50 procent.

Om inte dessa mål nås, bör följsamheten utvärderas och annat statinpreparat övervägas, och eventuell kombinationsbehandling med annat lipidsänkande läkemedel kan då övervägas. All erfarenhet visar att utan uppföljning och återkoppling slutar en stor andel av patienterna med behandlingen.

AHA/ACC vidgar indikationerna

AHA/ACC-riktlinjerna vidgar indikationen för statiner, och för stora patientgrupper rekommenderas hög statindos. För primärprevention rekommenderas statinbehandling med hög eller måttlig intensitet åt alla med 7,5 procents risk

SAMMANFATTAT

Europeiska och amerikanska riktlinjer för lipidbehandling i kardiovaskulär prevention fokuserar på aktiv behandling med statiner stratifierad efter absolut risk för kardiovaskulär sjukdom. Risken värderas med riskalgoritmer.

Behandlingsintensitet för olika riskgrupper är väsentligen kongruenta mellan de olika riktlinjerna.

De amerikanska riktlinjerna rekommenderar intensiv statinbehandling vid hög eller mycket hög risk, medan de europeiska definierar målvärden för LDL, med lägre målvärden för patienter med mycket hög eller hög risk.

Bägge riktlinjerna rekommenderar aktiv uppföljning och monitorering av LDL-reduktion under behandling.

TABELL II. Behandlingsindikation och måldoser av statin enligt AHA/ACC. Observera att riskvärderingen här avser risk för kardiovaskulär sjukdom inom 10 år, skattad med ett nytt riskvärderingsinstrument baserat på populationsstudier i USA. För att jämföra risk för sjukdom med risk för död kan risken för död multipliceras med 3. En risk för insjuknande på 7,5 procent motsvarar alltså omkring 2,5 procents risk för död i kardiovaskulär sjukdom.

Riskgrupp	Intensitet av statinbehandling
Sekundärprevention (tidigare hjärt-kärlsjukdom)	Statinbehandling med hög intensitet:
Diabetiker med hög risk	Atorvastatin 40–80 mg
Primärprevention med $\geq 7,5$ % risk för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom inom 10 år (hög eller måttlig intensitet av statinbehandling)	Rosuvastatin 20–40 mg
Primär hyperkolesterolemi $\geq 4,9$ mmol/l	
Primärprevention med $\geq 7,5$ % risk för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom inom 10 år (hög eller måttlig intensitet av statinbehandling)	Statinbehandling med måttlig intensitet:
Diabetes mellitus utan riskfaktorer	Atorvastatin 10 mg
	Rosuvastatin 10 mg
	Simvastatin 20–40 mg

för kardiovaskulär händelse under 10 år. Detta ska jämföras med definitionen av hög risk i europeiska riktlinjer, dvs över 5 procents risk för död (vilket skulle motsvara ungefär 15 procents risk för insjuknande).

Kritik har framförts mot den riskalgoritmen som presenteras av AHA/ACC, eftersom den anses kraftigt övervärdera risken. I Europa använder vi riskdiagrammet SCORE, som är väl utvärderat.

För primärprevention innebär alltså AHA/ACC:s riktlinjer att statiner ges till betydligt större grupper än vad som rekommenderas av EAS/ESC.

Betydligt lägre intensitet i Stockholm

Vilka är de praktiska konsekvenserna för läkare och patient av de olika riktlinjerna? Ett försök att jämföra behandlingen enligt rekommendationer i några typiska situationer summeras i Tabell III. Eftersom diskussionen kring måldos och

målvärden i Sverige har förts utifrån framför allt rekommendationerna från Stockholms läns landstings läkemedelskommitté, har även dessa rekommendationer inkluderats i Tabell III. Som framgår är den praktiska handläggningen ofta likartad, oavsett om man följer riktlinjerna från EAS/ESC eller AHA/ACC.

De behandlingsrekommendationer som avviker mest från de internationella riktlinjerna är de som ges av expertrådet vid Stockholms läns landstings läkemedelskommitté. Behandlingsintensiteten är här betydligt lägre.

Stor potential förhindra sjukdom

Slutligen ska poängteras att en diskussion om smärre variationer i riktlinjerna inte får förhindra att vi optimerar den kardiovaskulära preventionen med adekvat statinbehandling. Med adekvat statinterapi finns en stor potential att förhindra kardiovaskulär sjukdom.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:* Författaren är vice president i European Atherosclerosis Society (EAS), har arverat utbildningsuppdrag i samarbete med AstraZeneca och forskningssamarbete med Sanofi samt är medlem av referensgrupp för Sanofi, AstraZeneca och Boehringer-Ingelheim.

REFERENSER

- Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. Epub 12 nov 2013.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. Epub 12 nov 2013.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. Epub 7 nov 2013.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. Epub 7 nov 2013.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217:3-46.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.

TABELL III. Jämförelse mellan riktlinjer från EAS/ESC, AHA/ACC och Stockholms läns landstings läkemedelskommitté. Risk enligt AHA/ACC avser risk för insjuknande, medan EAS/ESC (enligt riskdiagrammet SCORE) anger risk för död i kardiovaskulär sjukdom.

	Sekundärprevention	Statinintolerans vid sekundärprevention	Primärprevention LDL >4,9 mmol/l	Primärprevention vid diabetes	Primärprevention vid hög risk
EAS/ESC	Målvärde LDL <1,8 mmol/l eller minst 50 % reduktion. Om målet inte nås, kan kombinationsbehandling övervägas	Reducera statindos, överväg kombinationsbehandling	Målvärde LDL <2,5 mmol/l eller minst 50 % reduktion. Om målet inte kan nås, eftersträva maximal LDL-reduktion med statiner i kombination med annat lipidsänkande medel	Diabetes med andra riskfaktorer eller tecken på organskada: Målvärde LDL <1,8 mmol/l. Diabetes utan andra riskfaktorer: Målvärde <2,5 mmol/l	Risk enligt SCORE ≥ 10 %: Målvärde LDL <1,8 mmol/l. Risk enligt SCORE >5–<10 %: Målvärde LDL <2,5 mmol/l
AHA/ACC	Statiner, hög intensitet. Om 50 % reduktion inte nås, kan kombinationsbehandling övervägas	Reducera statindos, överväg kombinationsbehandling	Statiner, hög intensitet. Om 50 % reduktion inte nås, kan kombinationsbehandling övervägas	Diabetes med riskfaktorer: Statiner, hög intensitet. Annan diabetes: Statiner, måttlig intensitet	Risk enligt AHA/ACC $\geq 7,5$ %: Statiner, hög-måttlig intensitet. Risk enligt AHA/ACC <5–<7,5 %: Överväg statinbehandling
Stockholm ¹	Simvastatin 40 mg	Ingen uppgift	Simvastatin 40–80 mg. I andra hand högdos atorvastatin. I särskilda fall kan kombinationsbehandling övervägas	Diabetes med hög risk: Simvastatin 40 mg	Simvastatin 40 mg

¹Uppgifter från <http://www.janusinfo.se/Behandling/Expertradsutlatanden>. Behandlingsrekommendation specifikt för diabetes saknas, och behandlingsriktlinjer för avancerade lipidrubningar har inte uppdaterats efter 2009.