

# Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel

## – behandlingsrekommendation

### Kardiovaskulär risk i Sverige

Sedan Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer om förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom utkom 2006 har den förtida dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar i Sverige minskat. Ny kunskap om behandling av diabetes, lipidrubbningar och hypertoni har tillkommit, samtidigt som prevalensen av fetma i befolkningen och av typ-2-diabetes är fortsatt hög, vilket motiverar en uppdatering av tidigare behandlingsrekommendation. Uppdateringen motiveras även av att europeiska och amerikanska rekommendationer har reviderats, samt av ett behov av att utöver riskalgoritmen SCORE introducera de svenska riskmodellerna (riskmotorerna) från Nationella Diabetesregistret (NDR).

### Inledning

Detta dokument avser läkemedelsbehandling som del i högriskstrategin, med fokus på att senarelägga insjuknande och död i hjärt-kärlsjukdom. Dokumentet begränsas till det som oftast brukar beskrivas som primärprevention, men gränsen till sekundär prevention (att förhindra återinsjuknande efter en kardiovaskulär händelse) är oskarp. Personer med högre kardiovaskulär risk bör erbjudas kraftfullare preventiva åtgärder än personer med lägre risk. För ytterligare bakgrundsfakta samt åtgärder för sekundär prevention vid aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom hänvisas till Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008/2011* (nya riktlinjer kommer att publiceras 2014–2015).

Behandlingsrekommendationen baseras på ett expertmöte som arrangerades av Läkemedelsverket 28–29 november 2013. Bakgrundsdokumentet innehåller vetenskaplig bakgrund och referenser avseende de olika delarna av det område som behandlas i behandlingsrekommendationen.

Sverige har inom några få decennier gått från att vara ett högriskland till att bli ett lågriskland för hjärt-kärlsjukdomar – den förtida dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar har i det närmaste halverats sedan 1997. Sveriges risknivå kan nu jämföras med den i Medelhavsländerna. Detta beror till stor del på att riskfaktorbilden har ändrats de senare åren: färre personer röker, och blodtryck och lipidnivåer i befolkningen har förbättrats. En fortsatt sänkning av den förtida hjärt-kärlsjukligheten kräver både en bred populationsstrategi och en kompletterande högriskstrategi. Hälsofrämjande insatser i samhället behövs genom folkhälsosatsningar mot rökning, främjande av fysisk aktivitet samt en balanserad kost med ett minskat saltintag. Se till exempel Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder 2011*, Livsmedelsverkets *Nordiska näringsrekommendationer*

2012, SBU:s rapporter *Mat vid diabetes 2010* respektive *Mat vid fetma 2013* samt Socialstyrelsens vägledning *Kost vid diabetes 2011*.

Trots att hjärt- och strokesjukvården har gjort stora landvinningar och att det idag finns betydligt mer kunskap om behandling av hypertoni, diabetes och lipidrubbningar, så ökar samtidigt förekomsten av fetma och prevalensen av typ 2-diabetes är fortsatt hög, vilket riskerar att bryta den nuvarande positiva trenden. I denna utveckling, och i ljuset av data från nya studier, speglar Läkemedelsverkets riktlinjer från 2006 inte längre dagens kliniska verklighet till fullo. En ny vägledning behövs för att inom hälso- och sjukvården tidigt upptäcka och handlägga individer med hög risk för kardiovaskulär sjukdom.

## ”En sammanvägd riskskattning är ett värdefullt redskap i patientmötet”

### Riskskattning

En stor del av förtida hjärt-kärlsjukdom kan förhindras genom en förändring av de modifierbara riskfaktorerna i gynnsam riktning. Riskskattning behövs för att i tid hitta de individer som har störst nytta av en riktad intervention, som till exempel individuella råd om levnadsvanor och vid behov behandling med läkemedel. Riktlinjer för handläggning av enskilda riskfaktorer finns, men i klinisk praxis grundar sig rekommendation om åtgärder på en samlad bedömning av den totala kardiovaskulära risken, baserat på flera samverkande riskfaktorer. Riskalgoritmer har visats skatta risk för framtida komplikationer bättre än vad enskilda riskmarkörer kan göra (Rekommendationsgrad B). En sammanvägd riskskattning är dessutom ett värdefullt redskap i kommunikationen med den enskilde patienten.

### Vem behöver riskskattning?

Befintlig evidens talar emot en allmän screening i den svenska befolkningen för att identifiera personer med ökad kardiovaskulär risk. Opportunistisk screening vid kontakt med hälso- och sjukvården kan dock vara motiverad för att hitta personer med ökad förekomst av riskmarkörer, till exempel misstänkt ärftlighet för hjärt-kärlsjukdom eller högt blodtryck, eftersom värdet av riskskattning hos dessa personer är större än i en normalbefolkning (Rekommendationsgrad D).

## Hur kan man nå ut med opportunistisk screening?

De flesta medelålders personer uppsöker hälso- och sjukvården åtminstone någon gång under en två-årsperiod. Det finns då möjlighet att uppmärksamma ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och erbjuda en utvärdering av riskfaktorer med utgångspunkt från anamnes (till exempel rökning, låg fysisk aktivitet, social belastning och psykosocial stress, tidig menopaus, erektil dysfunktion, diabetes, njursjukdom, kronisk inflammatorisk sjukdom, psykosjukdom, obstruktiv sömnapné eller ärftlighet för hjärt-kärlsjukdom eller diabetes), statusfynd (till exempel bukfetma, förhöjt blodtryck) eller laboratoriefynd (till exempel förhöjda lipidvärden, mikroalbuminuri eller förhöjda blodglukosvärden).

Observera att patienter som redan har drabbats av angina, hjärtinfarkt, TIA/stroke, perifer kärlsjukdom eller svår kronisk njursjukdom har en mycket hög kardiovaskulär risk. Dessa patienter ska handläggas enligt de riktlinjer som har utarbetats för dessa tillstånd.

## Hur gör man riskskattning?

Man kan schematiskt riskstratifiera individer i fyra kategorier, se Faktaruta 1 respektive Faktaruta 2 (för diabetespatienter).

### Faktaruta 1. Riskgruppering

#### Mycket hög risk

- Dokumenterad tidigare kardiovaskulär sjukdom (sekundärprevention)
- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE  $\geq 10\%$
- Kronisk njursjukdom med GFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta

#### Hög risk

- Markant förhöjning av enskilda riskfaktorer, till exempel total kolesterol  $> 8$  mmol/L, systoliskt blodtryck  $> 180$  mm Hg och/eller diastoliskt blodtryck  $\geq 110$  mm Hg, eller rökare med  $> 20$  paketår (antal paket  $\times 20$  cigaretter per dag  $\times$  antal år) före eller under behandling
- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE  $5\% - < 10\%$
- Kronisk njursjukdom med GFR  $30-59$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta

#### Måttlig risk

- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE  $1\% - < 5\%$

#### Låg risk

- Beräknad 10-årsrisk för kardiovaskulär död enligt SCORE  $< 1\%$

För personer utan känd hjärt-kärlsjukdom eller diabetes kan skattning av den sammanvägda kardiovaskulära risken göras med hjälp av SCORE-algoritmen. Den finns både som diagram (Figur 1) och i digitalt format ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)). Algoritmen skattar 10-årsrisken för kardiovaskulär död på basis av ålder (40–65 år), kön, systoliskt blodtryck, total kolesterol och rökning. Den utvecklades 2003 ur en samling

av 14 tillgängliga kohortstudier från 12 europeiska länder, med uppgifter från över 200 000 personer med sammanlagt 2,7 miljoner uppföljningsår. En version är nyligen preliminärt uppdaterad för att anpassas till den aktuella svenska hjärt-kärlödrligheten. Personer med genomgången hjärtinfarkt uteslöts ur kohorterna.

SCORE baseras på ett begränsat antal riskmarkörer som tillsammans ger möjlighet att uppskatta den ungefärliga framtida risken för död i kardiovaskulär händelse. Ytterligare prognostisk information erhålls om man adderar HDL-kolesterol. Detta finns tillgängligt i den elektroniska versionen av SCORE. Det finns dessutom flera andra markörer för kardiovaskulär risk, men sammantaget ger tillägg av ytterligare riskmarkörer (till exempel hereditet för hjärt-kärlsjukdom, höga triglycerider, kronisk inflammatorisk sjukdom, erektil dysfunktion och obstruktiv sömnapné) endast marginell förbättring av riskberäkning.

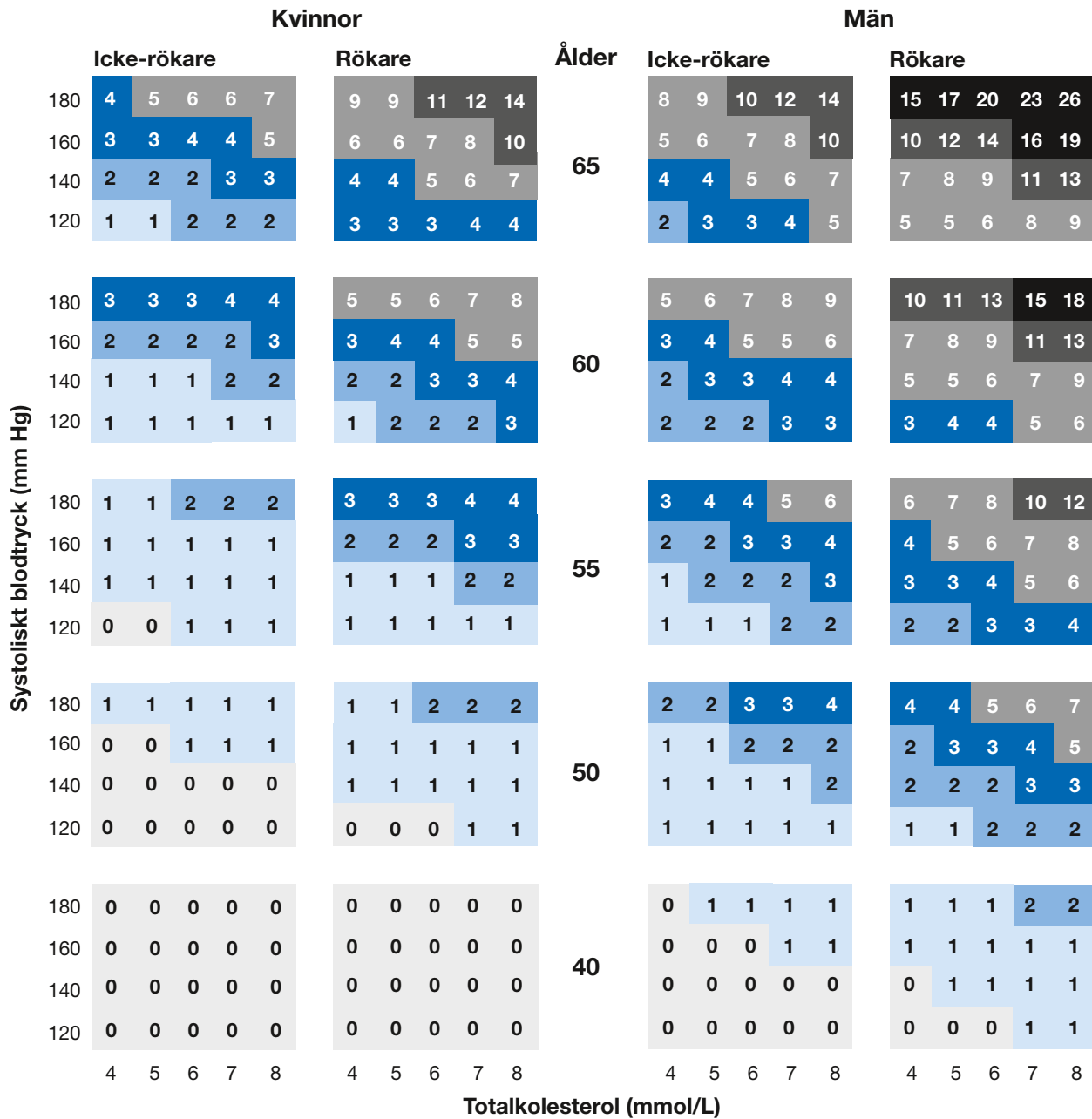
Det är viktigt att se begränsningarna i SCORE och liknande riskalgoritmer. De utgör endast ett strukturerat stöd för att göra en helhetsbedömning av den enskilda individens framtida risk. Givetvis bör man, vid val av åtgärd för att minska den totala risken, ta ställning till behandling av samtliga enskilda påverkbara riskfaktorer, till exempel rökning, blodtryck och lipidvärden (se nedan i detta dokument), och prioritera hur angeläget det är att behandla dessa riskfaktorer för en enskild individ.

Att basera skattningen av långsiktig risk hos yngre individer på SCORE kan vara problematiskt då dessa oftast har en låg absolut risk inom en 10-årsperiod. Genom extrapolering till 65 års ålder kan modellen användas för att illustrera hur risken kan utvecklas på sikt vid oförändrade riskfaktorer, och därigenom motivera råd (inte minst om rökstopp), stöd eller behandling i utvalda fall även om risken på tio års sikt är låg. Som ett alternativ kan man i stället skatta den relativa risken om man använder Figur 2. En manlig rökare med ett systoliskt blodtryck på 160 mm Hg och ett total kolesterol på 6 mmol/L löper till exempel en sex gånger högre risk att dö i kardiovaskulär sjukdom än en jämnårig rökfri person med optimala värden för dessa riskfaktorer. Denna modell är värdefull för riskskattningen av både män och kvinnor, även om kvinnor i allmänhet har en lägre kardiovaskulär risk än män i samma åldersgrupp. Ett tredje sätt att kommunicera risk kan vara att utifrån SCORE-algoritmen (Figur 1) förmedla riskfaktorbördan som en ”riskålder”, det vill säga att förmedla till en 50-årig rökande man med total kolesterol 8 mmol/L och systoliskt blodtryck 160 mm Hg att han löper samma risk som en 65-årig icke-rökande man med normalt blodtryck.

## Riskskattning hos personer över 65 år och andra utanför SCORE-algoritmen

Personer över 65 år inkluderas inte i SCORE-algoritmen men de har stigande absolut risk med stigande ålder, oavsett övrig riskfaktorprofil. Prevention med läkemedel mot till exempel högt blodtryck och lipidrubbingar har evidensbaserad effekt även hos äldre, men eventuell samsjuklighet, polyfarmaci och ökad risk för biverkningar kan kräva en anpassning av såväl läkemedelsdos som behandlingsmål i denna åldersgrupp.

Figur 1. SCORE-algoritmen för skattning av 10-årsrisk för kardiovaskulär mortalitet hos personer utan känd kärlsjukdom. En uppdaterad version av det svenska SCORE-diagrammet färdigställs under 2014. Risk att dö i kardiovaskulär händelse inom 10 år: låg risk < 1 %, måttlig risk 1–4 %, hög risk 5–9 % och mycket hög risk ≥ 10 %.

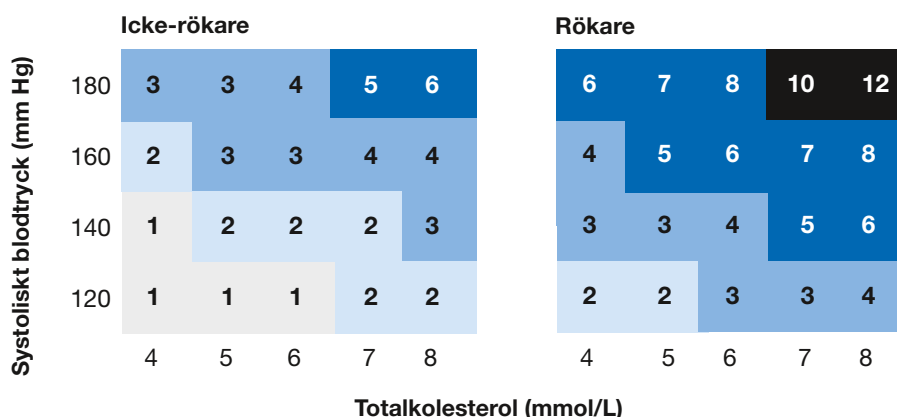


**Risk att dö i kardiovaskulär händelse inom 10 år**

< 1 %	5–9 %
1 %	10–14 %
2 %	15 % och över
3–4 %	

With permission of Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).  
 Authors/Task Force Members: et al. Eur Heart J 2012;33:1635–1701.

Figur 2. Relativ risk för 10-års kardiovaskulär mortalitet.



With permission of Oxford University Press (UK) © European Society of Cardiology, [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines). Authors/Task Force Members: et al. Eur Heart J 2012;33:1635–1701.

Man bör slutligen observera att SCORE-algoritmen inte är utvärderad på personer av utomeuropeiskt ursprung, varför viss försiktighet bör iakttagas vid deras riskbedömning.

## ”Nationella Diabetesregistret har konstruerat egna modeller för riskskattning vid diabetes”

### Skattning av risk för hjärt-kärlsjukdom vid diabetes

Diabetes är förenat med en upp till fördubblad mortalitetsrisk, huvudsakligen i kardiovaskulär sjukdom. Risken för hjärtinfarkt och stroke vid diabetes tilltar med längre sjukdomsduration, högre debutålder och långsiktigt otillräcklig glukoskontroll. Effekter av rökning, hyperkolesterolemi och högt blodtryck är additiva till den risk som diabetes i sig själv utgör. Tecken på njurskada i form av ökat albuminläckage i urin och/eller lågt GFR är den viktigaste markören för ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död vid diabetes. Skattning av risk för mikrovaskulära komplikationer berörs inte i detta avsnitt.

Vid debuten av typ 1-diabetes är den aktuella risken inte förhöjd till följd av diabetes i sig utan betingas av traditionella riskfaktorer, på samma sätt som hos personer utan diabetes. Först efter längre tid är risken påtagligt ökad. Tidigare studier som visade att patienter med nyupptäckt typ 2-diabetes har lika hög risk som personer utan diabetes som haft en hjärtinfarkt stämmer inte med resultaten från 2000-talet och modern diabetesvård. Det finns därför inte stöd för de senaste riktlinjerna från europeiska diabetes-sällskapet (*European Association for the Study of Diabetes*, EASD), utarbetade 2013 i samarbete med *European Society of Cardiology*, (ESC), som anger att alla personer över 40 år med diabetes har hög risk (ingen riskfaktor) eller mycket hög risk (med minst en riskfaktor) för kardiovaskulära händelser.

Flera aktuella systematiska översikter redovisar att modeller för riskskattning, som är specifika för patienter med diabetes, har fördelar framför sådana som baseras på hela befolkningen. Sådana modeller måste vara baserade på aktuella patientmaterial.

Det svenska Nationella Diabetesregistret (NDR) har publicerat studier baserade på data mellan 2002 och 2007 och konstruerat egna modeller för riskskattning vid både typ 1- och typ 2-diabetes som finns tillgängliga på [www.ndr.nu/risk](http://www.ndr.nu/risk). Modellerna, kallade riskmotorer, är väl validerade ur aktuellt svenskt perspektiv. Modellerna är giltiga mellan 30 och 65 års ålder för patienter med typ 1-diabetes och för patienter mellan 30 och 75 års ålder med typ 2-diabetes. Med tanke på att yngre personer med typ 1-diabetes kommer att leva i många år med sin sjukdom och att NDR:s riskskattning enbart utvärderat fem års uppföljning bör man, precis som med SCORE, också värdera hur risken ser ut om individen skulle vara till exempel 65 år. Annars kan livstidsrisken underskattas.

Till skillnad från SCORE redovisar NDR:s riskskattning inte risk för kardiovaskulär död över tio år, utan risk för fatala och icke-fatala hjärt-kärlhändelser (koronarsjukdom och stroke) över fem år. Det finns inga tillförlitliga metoder att konvertera mellan dessa två mått, men de flesta studier anger 3–5 gånger fler fatala eller icke-fatala händelser än dödsfall.

Sammanfattningsvis bör NDR:s riskskattningsmodeller användas vid diabetessjukdom i Sverige då de ger den mest tillförlitliga grunden för riskvärdering.

### Vem ska göra riskvärderingen?

Hälso- och sjukvården har ett ansvar för att identifiera personer med risk för hjärt-kärlsjukdom. Allmänläkaren är en nyckelperson för riskvärdering och handläggning. Andra yrkeskategorier i vårdteamet, till exempel sjuksköterskor, bör hjälpa till på det sätt som rekommenderas i de europeiska riktlinjerna, och som de lokala förutsättningarna medger, men det övergripande ansvaret vilar på behandlande läkare i samråd med patienten.

## Faktaruta 2. Riskskattning vid diabetes enligt NDR.

- NDR:s riskskattningsmodeller är tillgängliga på [www.ndr.nu/risk](http://www.ndr.nu/risk) och bör användas vid diabetes-sjukdom i Sverige
- Dessa är giltiga för patienter med typ 1-diabetes mellan 30 och 65 års ålder och för patienter med typ 2-diabetes mellan 30 och 75 års ålder
- Följande riskstratifiering baserad på NDR motsvarar riskgruppering enligt SCORE:
  - Mycket hög risk: mer än 20 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år
  - Hög risk: 8–20 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år
  - Måttlig risk: 2–8 % risk för hjärt-kärlhändelser över 5 år

## Riskskattning och läkemedelsbehandling

Läkemedelsbehandling bör vanligtvis övervägas som tillägg till råd om levnadsvanor i grupperna mycket hög risk och hög risk. I gruppen måttlig risk rekommenderas i första hand råd om förbättrade levnadsvanor. Det kan bli aktuellt med farmakologisk behandling i gruppen måttlig risk och för utvalda fall i gruppen låg risk, då risken kan påverkas även av andra faktorer och markörer för risk för hjärt-kärlsjukdom. Vid behandling som syftar till riskreduktion är det särskilt viktigt att patienten är välinformerad och att dennes förväntningar och farhågor beaktas.

Patienter som har kronisk njursjukdom med GFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kroppsyta har mycket hög risk och bör skötas av eller i samråd med njurmedicinare.

Patienter som har kronisk njursjukdom med GFR 30–59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kroppsyta tillhör gruppen som har hög risk. Dessa patienter kan skötas av allmänmedicinare eller av annan specialist med god kunskap om njurfunktionsnedsättning.

## ”Allmänläkaren är en nyckelperson för riskvärdering och handläggning”

### Blodlipider och metabola rubbningar Bakgrund och utredning

Det finns ett orsakssamband mellan höga nivåer av total kolesterol eller LDL-kolesterol och aterosklerosutveckling. Nivån av totalt kolesterol och LDL-kolesterol har i epidemiologiska studier visats ha starka samband med risken för att utveckla aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom, framförallt koronar hjärtsjukdom. Nivån av HDL-kolesterol är omvänt relaterad till risk och är en oberoende riskmarkör. Också triglycerider utgör en oberoende kardiovaskulär riskmarkör och är ofta dessutom markör för metabola rubbningar associerade till störd glukosomsättning och obesitas.

Behandling av lipidrubbingar ska anpassas efter uppskattad nytta för den individuella patienten. För att behandlingen ska ge avsedd effekt på lång sikt är det angeläget att patienten är delaktig i behandlingen, både dess genomförande och mål.

Vid opportunistisk screening bestäms i första hand total kolesterol, vilket tillåter riskvärdering enligt till exempel SCORE. Ytterligare provtagning, för vidare riskvärdering inför eventuell behandling avseende eventuell lipidrubbing, beskrivs i Faktaruta 3.

## Faktaruta 3. Blodprovstagning för lipidanalyser.

- Totalkolesterol: för screening och initial riskvärdering med hjälp av SCORE. För NDR:s riskskattningsmodeller krävs dessutom HDL-kolesterol.
- LDL-kolesterol, HDL-kolesterol och triglycerider: vid förhöjd risk, vid diabetes och alltid inför läkemedelsbehandling.
- Vid kraftigt förhöjda triglycerider kan LDL-kolesterol inte beräknas. Ett gott alternativ är då att mäta non-HDL-kolesterol (totalkolesterol minus HDL-kolesterol) som inkluderar även de triglyceridrika aterogena lipoproteinerna.
- Mätning av apolipoproteiner (apo-B och apo-A1) tillför inget av praktisk betydelse för riskvärderingen eller för att följa behandling.
- Lipiderna bör kontrolleras två gånger med minst två veckors intervall för att slutgiltigt bestämma risknivån. För total kolesterol och HDL-kolesterol är det inte nödvändigt att ta fastande prover, men triglycerider kan påverkas om prover tas postprandiellt. Därför rekommenderas provtagning fastande (minst 8 timmar).
- I utredning av hyperlipidemi bör levertransaminaser, glukos, thyroideaprover och kreatinivärde ingå för att utesluta annan bakomliggande sjukdom.

## Behandling av hyperlipidemi

Livsstilsåtgärder inklusive fysisk aktivitet och lämplig kost enligt gällande rekommendationer är grundläggande vid kardiovaskulär prevention. När detta inte anses tillräckligt kan lipidsänkande läkemedelsbehandling övervägas, framför allt för personer med hög eller mycket hög risk. Idag finns i Sverige fyra klasser av lipidsänkande läkemedel registrerade: statiner, fibrater, kolesterolabsorptionshämmare och gall-syrabindande medel.

Bland lipidsänkande läkemedel intar statiner en särställning. Flera statiner har en omfattande dokumentation avseende riskreduktion i randomiserade kontrollerade studier i de flesta studerade patientgrupper, i såväl primär- som sekundärprevention. Behandlingseffekter av statinerna kan därför betraktas som klasseffekter. Statinbehandling ger en likartad relativ riskreduktion oavsett lipidnivå. För övriga lipidsänkande medel är dokumentationen betydligt svagare och deras roll i kardiovaskulär prevention är begränsad (Rekommendationsgrad A).

### Lipidsänkande läkemedel Statiner

Behandling med statiner har visats minska hjärt-kärlsjukligheten hos både män och kvinnor och rekommendationerna gäller lika för kvinnor och män (Rekommendationsgrad A).

Statiner hämmar det hastighetsbegränsande steget i kolesterolsyntesen, enzymet HMG-CoA-reduktas, vilket bland annat leder till en sänkning av LDL-kolesterol. På

den svenska marknaden finns idag (2014) atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin och simvastatin. Fyra av dessa fem statiner finns tillgängliga som generika, men för rosuvastatin går patenttiden ut först år 2016.

I randomiserade studier har patienter upp till 80–85 års ålder deltagit. Subgruppsanalyser talar för en likvärdig relativ riskreduktion och därmed större absolut riskreduktion hos äldre. Äldre ska därför erbjudas behandling med statiner på samma indikation som gäller för yngre. För äldre bör indikationen för statinbehandling värderas i relation till uppskattad biologisk ålder snarare än efter kronologisk ålder. Man ska hos äldre ta hänsyn till den ökade biverkningsrisken, till exempel vid polyfarmaci med risk för interaktioner, samt risken för ackumulering av statiner och eventuellt ökad känslighet för biverkningar på grund av generell nedsatta organfunktioner (Rekommendationsgrad B).

En moderat dos av simvastatin (20–40 mg), atorvastatin (10–20 mg) och rosuvastatin (5–10 mg) sänker LDL-kolesterol med 35–45 % (pravastatin 40 mg ger omkring 30 % sänkning), medan hög dosering av de potenta statinerna atorvastatin (40–80 mg) och rosuvastatin (20–40 mg) sänker LDL-kolesterol med 50–55 %. Vid måttlig hypertriglyceridemi sänker statiner triglycerider med 15–20 %. Dessutom höjer vissa statiner HDL-kolesterol med 5–10 %.

## ”Vid val av statin bör interaktionsrisken beaktas”

Reduktion av antal kardiovaskulära händelser kan relateras till reduktionen av LDL-kolesterol, men möjligen även till andra så kallade pleiotropa effekter av HMG-CoA-reduktashämningen, till exempel antiinflammatoriska effekter. Även om den relativa riskreduktionen är lika vid låg och hög absolut risk är den absoluta behandlingsvinsten liten för de flesta individer med låg risk, medan den för högriskindivider kan vara betydande.

De vanligaste biverkningarna av statiner är transaminasstegring och muskelsmärk. Dessa biverkningar är dosberoende klasseffekter. Allvarliga leverfunktionsstörningar är sällsynta. Levertransaminaser bör kontrolleras före insättning av statinbehandling för att få ett utgångsvärde, samt vid miss-

tanke om leverpåverkan. Rutinmässiga transaminaskontroller under pågående statinbehandling är inte nödvändiga.

Muskelsymtomen vid statinbehandling är ofta svårvärderade. I metaanalyser av randomiserade studier har ingen signifikant ökning av myalgi påvisats. I observationsstudier rapporteras högre frekvens av myalgi i behandlingsgruppen (5–10 %). Skillnaden kan tänkas bero på selektion av friskare patienter och patienter som tidigare har statinbehandlats i de kontrollerade randomiserade studierna. Stegning av CK ses vanligen inte. Muskelsymtom kan ofta hanteras med dosreduktion eller byte till annan statin. Vid påtagliga eller långvariga muskelsymtom bör CK kontrolleras, särskilt för att identifiera de allvarliga men mycket sällsynta fallen av rabdomyolys (< 1/10 000). Rabdomyolys är ett livshotande tillstånd, med bland annat myoglobinuri som kan leda till njursvikt. Risk för muskelbiverkning föreligger framförallt vid interaktion med andra läkemedel, hos äldre, vid låg kroppsvikt och hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Behandling med statiner ger en liten ökning av diabetesincidensen med uppskattningsvis ett nytt fall av diabetes per 255 patienter behandlade under fyra år. Nyttan av statinbehandling överstiger dock vida de möjliga negativa effekterna av en uppkommen blodsockerstegring.

*Farmakokinetiska interaktioner* kan leda till mycket kraftiga öknings av statinernas plasmakoncentrationer. De olika statinerna skiljer sig i viss mån åt avseende farmakokinetiska egenskaper och interaktionsrisk, vilket beskrivs i produktresuméerna. För vissa statiner har det metaboliserande leverenzymet CYP3A4 stor betydelse (till exempel simvastatin och atorvastatin) och därför ger starka hämmare av CYP3A4 (till exempel itrakonazol) en kraftigt ökad plasmakoncentration av dessa statiner. För andra statiner har transportproteiner i levern eller andra metaboliserande enzym större betydelse och läkemedel som påverkar dessa medför en interaktionsrisk (till exempel ger ciklosporin en sjufaldigt ökad exponering för rosuvastatin). Vissa läkemedelskombinationer är kontraindicerade medan andra kombinationer kan hanteras genom att använda lägre statindoser. I Tabell I ges exempel på läkemedel som kan interagera med en eller flera statiner. Eftersom interaktionspotentialen skiljer sig åt mellan statinerna bör interaktionsrisken beaktas vid val av statin och rekommendationerna i produktresuméerna för aktuella läkemedel följas.

**Tabell I. Medel som kan interagera med statiner och leda till ökad risk för myalgi och rabdomyolys.**

Infektionsläkemedel	Kalciumantagonister	Övriga
<b>Antibiotika:</b> Erytromycin, klaritromycin, telitromycin	Amlodipin Diltiazem Verapamil	Amiodaron Ciklosporin Gemfibrozil Grapefruktjuice Ticagrelor
<b>HIV-proteashämmare:</b> (till exempel darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir)		
<b>Antimykotika:</b> Itrakonazol, posakonazol, vorikonazol		
<b>Hepatit C-läkemedel:</b> Telaprevir, boceprevir		

**Hämmare av kolesterolupptag i tarmen**

Ezetimib hämmar upptaget av kolesterol i tarmen och sänker LDL-kolesterol med 15–20 %, i monoterapi eller som tillägg till statin. Preparatet har marginell effekt på HDL-kolesterol och triglycerider. Ezetimib har låg biverkningsfrekvens. Det saknas idag randomiserade kontrollerade studier som visar att ezetimib påverkar risken för kardiovaskulära händelser.

**Hämmare av gallsyraabsorption (resiner)**

Resiner (kolestyramin, kolestipol och kolesevelam) binder gallsyror i tarmen och därmed bryts det enterohepatiska kretsloppet. Resinerna sänker LDL-kolesterol med 15–25 %. De kan ge en lätt triglyceridstegring. Behandling med kolestyramin har i en placebokontrollerad randomiserad studie visats minska kardiovaskulär morbiditet vid hyperkolesterolemi. Gastrointestinala biverkningar är vanliga och begränsar användbarheten av preparatgruppen. Kolesevelam är en syntetisk gallsyrabindare som kan ges i mindre volym och i tablettform.

## ”Statiner utgör alltid förstahandsmedel för lipidsänkning syftande till kardiovaskulär prevention”

**Fibrater**

Fibrater (bezafibrat, gemfibrozil och fenofibrat) verkar genom aktivering av cellkärnreceptorn PPAR-alfa. Fibrater har liten effekt på LDL-kolesterol, men kan reducera triglycerider med 50–60 % och höjer HDL-kolesterol något. Någon effekt på kardiovaskulär morbiditet har inte påvisats vid behandling med fibrater i allmänhet, men subgruppsanalyser talar för en effekt hos patienter med dyslipidemi (höga triglycerider och lågt HDL-kolesterol). Gastrointestinala besvär rapporteras hos omkring 5 % av behandlade patienter. Ökad risk för gallsten och muskelsmärta föreligger och enstaka fall av rabdomyolys har rapporterats. Fibrater interagerar med statiner och ökar risken för muskelbiverkningar.

**Europeiska och amerikanska behandlingsrekommendationer**

Aktuella *europiska behandlingsrekommendationer* anger målnivåer för LDL-kolesterol, baserat på extrapoleringar från epidemiologiska data och metaanalyser av randomiserade kontrollerade studier. Målvärdena är stratifierade efter riskgrupper, med lägre målvärden för patienter med hög risk (mycket hög risk:  $\leq 1,8$  mmol/L; hög risk  $\leq 2,5$  mmol/L; måttlig risk  $\leq 3$  mmol/L).

Aktuella *amerikanska behandlingsrekommendationer* rekommenderar däremot att intensiteten av statinbehandling stratifieras efter risknivå, baserat på resultat från randomiserade kontrollerade studier. Man har i de nya riktlinjerna frångått LDL-mål. Statinbehandling med hög intensitet (hög dos av potent statin) rekommenderas till patienter med hög eller mycket hög risk. Statinbehandling med lägre dos av

potent statin eller med en mindre potent statin rekommenderas till dem med måttlig risk.

Båda riktlinjerna rekommenderar återhållsamhet med andra lipidsänkare än statiner på grund av svag dokumentation eller avsaknad av dokumentation.

**Behandlingsrekommendationer för Sverige**

Individer med hög eller mycket hög risk bör vanligtvis erbjudas behandling med lipidsänkande läkemedel, som en del av riskreducerande åtgärder. Riskbedömning beskrivs i Fakturorna 1 och 2 (Rekommendationsgrad A).

I primärprevention för individer med hög kardiovaskulär risk och LDL-kolesterol  $< 4,9$  mmol/L kan en standardiserad dosering av statin i ordinär dos rekommenderas (till exempel simvastatin 20–40 mg, atorvastatin 10–20 mg) (Rekommendationsgrad A).

För patienter med mycket hög risk och för patienter med LDL-kolesterol  $> 4,9$  mmol/L bör statinbehandlingen vara mera aktiv och individualiseras (Rekommendationsgrad A).

För patienter med mycket hög risk är det ofta motiverat att eftersträva en mer intensiv statinbehandling (hög dos av potent statin, till exempel atorvastatin 40–80 mg, rosuvastatin 20–40 mg). Vid intensiv statinbehandling ska risken för biverkningar, i förhållande till förväntad behandlingstvinst, värderas. Försiktighet bör iaktas hos patienter med riskfaktorer för statinbiverkningar (Rekommendationsgrad A).

Önskvärda LDL-kolesterolnivåer ska mer ses som riktmärken än som absoluta behandlingsmål. Önskvärd nivå vid mycket hög risk är 1,8 mmol/L, alternativt 50 % reduktion av LDL-kolesterol, och vid hög risk 2,5 mmol/L. Önskvärd nivå för non-HDL-kolesterol är 0,8 mmol/L över motsvarande LDL-kolesterol.

Statiner utgör alltid förstahandsmedel för lipidsänkning syftande till kardiovaskulär prevention. Kombinationsbehandling med andra lipidsänkande läkemedel för att nå mycket låga LDL-kolesterolnivåer har inte dokumenterats avseende patientnytta (Rekommendationsgrad A).

För övriga lipidsänkande läkemedel finns begränsad eller ingen dokumentation för prevention av kardiovaskulär sjukdom och användningen begränsas till speciella patientgrupper, se nedan.

Vid besvärande biverkningar av statinbehandling bör i första hand lägsta tolererbara dos av statin titreras, för att göra det möjligt för patienten att fortsätta behandlingen. Byte till annan statin kan övervägas. Till patienter med hög eller mycket hög risk kan kombination av låg dos statin och kolesterolabsorptionshämmare eller resin övervägas (Rekommendationsgrad D).

**Särskilda patientgrupper**

Indikationen för statinbehandling vid *familjär hyperkolesterolemi* är stark. Statiner behöver oftast ges i hög dos och kombineras med ezetimib och/eller med ett resinpreparat för att nå god behandlingseffekt avseende LDL-kolesterol ( $\leq 2,5$  mmol/L eller 50 % reduktion). Sådan behandling bygger på konsensus om övertygande kliniska erfarenheter och inte på randomiserade studier av hjärt-kärlsjuklighet och död (Rekommendationsgrad D).

Även vid *kombinerad hyperlipidemi* (högt LDL-kolesterol och höga triglycerider) är statiner förstahandsmedel för att minska risken för kardiovaskulär sjukdom (Rekommendationsgrad B). Tillägg av fibrater kan övervägas hos patienter med kvarstående höga triglycerider och mycket hög risk (Rekommendationsgrad D).

*Höga triglyceridnivåer* är en riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom och är ofta tecken på underliggande glukosmetabol rubbning. Vid hypertriglyceridemi är därför ändrad livsstil (till exempel motion och viktkontroll) och förbättrad glukoskontroll förstahandsåtgärder. Statiner har dokumenterad effekt även på triglycerider och kan övervägas till patienter med hög eller mycket hög risk (Rekommendationsgrad A). Vid triglyceridnivåer > 10 mmol/L föreligger risk för pankreatit. Vid svår hypertriglyceridemi är fibrat förstahandsval (Rekommendationsgrad A). Remiss till enhet med erfarenhet av dessa patienter rekommenderas.

Patienter äldre än 50 år med *kronisk njursjukdom* och med beräknat GFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta har ökad kardiovaskulär risk. Behandling med lipidsänkande läkemedel har i en studie i denna grupp visats ge minskad risk för kardiovaskulär sjukdom, men ej för kardiovaskulär död. Till patienter med allvarlig njurinsufficiens (GFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta) rekommenderas vid statinbehandling en moderat startdos. I kontrollerade studier har denna patientgrupp behandlats med simvastatin 20 mg, atorvastatin 20 mg eller rosuvastatin 10 mg. Beträffande dialyspatienter saknas data till stöd för primärpreventiv behandling (Rekommendationsgrad B).

*Lågt HDL-kolesterol* markerar en hög risk för hjärt-kärlsjukdom, men det finns idag inget vetenskapligt stöd för att läkemedel som höjer HDL-kolesterol minskar risken för kardiovaskulär sjukdom (Rekommendationsgrad A).

### Uppföljning

För att behandling med lipidsänkande läkemedel ska ge avsedd effekt är det angeläget att patienten är delaktig i behandlingen och vet vilken nytta fullföljd behandling kan förväntas ge på lång sikt, vilka behandlingsmål som ska eftersträvas, vilka biverkningar som är vanliga och viktiga att uppmärksamma, hur ofta blodprover bör kontrolleras och vart man ska vända sig med frågor. Det är viktigt att patienten har detta helt klart för sig och är motiverad att fullfölja behandlingen, eftersom många patienter avslutar sin behandling av oklara skäl inom 1–2 år.

Lipider bör kontrolleras ungefär en månad efter det att statinbehandling påbörjats. Full effekt på lipidnivån nås redan två veckor efter insatt terapi eller dosjustering. Att nå den fulla effekten av andra lipidsänkare kan ta något längre tid. När önskvärd måldos eller önskvärda värden har nåtts rekommenderas glesare kontroller av lipider för att följa behandlingens effekt och behandlingsfölsamheten. Ökad observans på biverkningar och interaktioner rekommenderas vid behandling med potent statin i hög dos. Dosjustering bör övervägas när läkemedel som kan orsaka interaktioner med pågående statinbehandling introduceras.

### Läkemedelsbehandling av fetma

Orlistat är idag det enda tillgängliga läkemedlet med indikationen vikttnedgång.

Den tillgängliga evidensen anger en mycket måttlig vikttnedgång med i genomsnitt cirka 3 kg jämfört med placebobehandling. I en svensk 4-årsstudie, där orlistat jämfördes med placebo hos patienter med eller utan glukosintolerans, visades med orlistatbehandling en minskad risk att utveckla diabetes samt viss gynnsam verkan på serumlipider. Det är inte studerat om denna förbättrade riskfaktorprofil innebär minskad risk för kardiovaskulära händelser. Orlistat kan därför inte rekommenderas för kardiovaskulär prevention (Rekommendationsgrad A).

I en icke placebokontrollerad studie gav behandling med orlistat tillsammans med lågfettkost liknande vikttnedgång som lågkolhydratkost utan orlistat.

## ”Blodtrycksmätning bör erbjudas frikostigt inom hälso- och sjukvården”

### Behandling, mål och uppföljning vid hypertoni

Ungefär en fjärdedel av den vuxna svenska befolkningen har hypertoni, vilket motsvarar omkring två miljoner individer. Hos ungefär hälften av alla med hypertoni är det höga blodtrycket oupptäckt. Prevalensen är lika hos kvinnor och män. Förekomsten ökar med stigande ålder och vid 65 års ålder har mer än hälften av den svenska befolkningen hypertoni. Mild hypertoni (140–159/90–99 mm Hg) förekommer hos knappt 60 %, måttlig (160–179/100–109 mm Hg) hos 30 % och svår hypertoni (≥ 180/110 mm Hg) ses hos drygt 10 % av dem som har förhöjt blodtryck. Blodtrycksmätning bör därför erbjudas frikostigt inom hälso- och sjukvården (opportunistisk screening).

Basal utredning vid hypertoni och blodtrycksmätning på mottagningen, i hemmet och med ambulatorisk blodtrycksmätning under dygnet beskrivs i bakgrundsdokumentet ”Hypertoni”. Blodtrycksmätning i hemmet och ambulatorisk blodtrycksmätning bör utnyttjas oftare. Notera att målvärden för mottagningsblodtryck, hembloodtryck och ambulatoriska blodtryck skiljer sig något åt. I det följande anges mottagningsblodtryck, för vilket mest evidens finns.

### Rekommendationer om blodtrycksbehandling

Utredningen vid misstänkt hypertoni ska säkerställa diagnos, utesluta sekundär hypertoni, möjliggöra en global riskbedömning för framtida hjärt-kärlkomplikationer och ge underlag för en optimal behandlingsstrategi.

Behandlingens mål är att minska risken för hjärt-kärlkomplikationer. Den absoluta riskreduktionen relaterar till trycksänkningens storlek, medan uppnått blodtryck under behandling korrelerar till prognosen. Effekterna avseende stroke, hjärtsvikt och njurskada är större än för kranskärlsjukdom, där andra riskfaktorer (till exempel hyperlipidemi och rökning) är viktigare. Antihypertensiv behandling



ska alltid anpassas efter uppskattad nytta för den enskilda patienten.

För att behandling med antihypertensiva läkemedel ska ge avsedd effekt på lång sikt är det angeläget att patienten är delaktig i behandlingen och dess mål. Patienten bör vara väl införstådd med vilka behandlingsmål som eftersträvas, vilka biverkningar som är vanliga och viktiga att uppmärksamma, hur ofta blodtryck och blodprover bör kontrolleras och vart man ska vända sig med frågor.

Medan SCORE-algoritmen avser att ge stöd för skattning av 10-årsrisk för kardiovaskulär mortalitet i en oselektad population är nedanstående algoritm för hypertoni-behandling (Figur 3) mer detaljerad och kan användas i de fall man avser att genomföra mer riktade och differentierade åtgärder hos redan identifierade hypertoni-patienter. Figuren anger en strategi för behandling att erbjuda till patienten i relation till blodtryck, riskfaktorer (manligt kön, hög ålder, rökning, dyslipidemi, nedsatt glukostolerans, obesitas, ärftlighet för förtida hjärt-kärlsjukdom), organpåverkan (tecken på ökad artärstelhet, vänsterkammahypertrofi, mikroalbuminuri), njursjukdom (enligt njursjukdomsskalan CKD stadium 3: GFR 30–60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kroppsyta; CKD stadium 4–5: GFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) och manifest hjärt-kärlsjukdom. Se Faktaruta 1 i bakgrundsdokument "Hypertoni" för detaljer. Vid måttlig eller svår hypertoni (≥ 160/100 mm Hg) behöver patienten ofta redan initialt

erbjudas en kombination av två läkemedelsklasser. Patienter med maskerad hypertoni har en risk motsvarande manifest hypertoni; vitrockshypertoni (white coat hypertension) medför, särskilt utan övrig riskbelastning, en avsevärt lägre risk än manifest hypertoni.

Behandlingsrekommendationerna gäller för vuxna och är lika för kvinnor och män (Rekommendationsgrad A).

När behandling erbjuds ska denna baseras på såväl patientens blodtrycksnivå som på den totala kardiovaskulära risken (Rekommendationsgrad B).

Vid hög eller mycket hög kardiovaskulär risk är det angeläget att blodtrycket snabbt blir väl kontrollerat då en betydande behandlingsvinst ses under de första månaderna av behandling. Vid måttlig eller svår hypertoni (≥ 160/100 mm Hg) behövs ofta redan initialt en kombination av två läkemedelsklasser (Rekommendationsgrad B).

Risken för kardiovaskulär sjukdom och död reduceras när blodtrycket sänks. Det är väl dokumenterat att blodtrycksförändring är en god markör (surrogatvariabel) för behandlingsvinst. Att kombinera olika läkemedelsklasser i måttliga doser ger bättre blodtrycksreduktion och lägre förekomst av biverkningar än att ge höga doser av enskilda läkemedel (Rekommendationsgrad A).

För de flesta patienter med hypertoni är målbloodtrycket < 140/90 mm Hg (Rekommendationsgrad A).

**Figur 3. Förslag till strategi för behandling av hypertoni, modifierad efter 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).**

Andra riskfaktorer, organpåverkan eller sjukdomar	Blodtryck (mm Hg)			
	Högt normalt	Mild (grad 1) hypertoni	Måttlig (grad 2) hypertoni	Svår (grad 3) hypertoni
	Systoliskt 130–139 eller diastoliskt 85–89	Systoliskt 140–159 eller diastoliskt 90–99	Systoliskt 160–179 eller diastoliskt 100–109	Systoliskt ≥ 180 eller diastoliskt ≥ 110
Inga andra riskfaktorer	Ingen behandling	Livsstilsförändringar 3–6 månader; överväg läkemedel om ej < 140/90 mm Hg nås	Livsstilsförändringar 3–6 veckor; lägg till läkemedel om ej < 140/90 mm Hg nås	Livsstilsförändringar Sätt snarast in 2 läkemedel
1–2 riskfaktorer	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar 3–6 veckor; sedan läkemedel om ej < 140/90 mm Hg nås	Livsstilsförändringar 3–6 veckor; lägg till läkemedel om ej < 140/90 mm Hg nås	Livsstilsförändringar Sätt snarast in 2 läkemedel
≥ 3 riskfaktorer	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar 3–6 veckor; sedan läkemedel om ej < 140/90 mm Hg nås	Livsstilsförändringar Sätt in 2 läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in 2 läkemedel
Organpåverkan, CKD 3 eller diabetes	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in 2 läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in 2 läkemedel
Manifest hjärt-kärlsjukdom, CKD 4–5 eller diabetes med mikroalbuminuri	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in 2 läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in 2 läkemedel
Risk för död i hjärt-kärlsjukdom inom 10 år	Låg risk < 1 %	Måttlig risk 1–4 %	Hög risk 5–9 %	Mycket hög risk ≥ 10 %

Tillgänglig dokumentation stödjer behandling av patienter upp till åtminstone 85 års ålder (Rekommendationsgrad A). Hos äldre och sköra patienter är risken för biverkningar större och komplicerande sjukdomar och relativa kontraindikationer vanligare, vilket kan göra det svårt att uppnå ett idealt blodtryck. Hos dessa måste därför blodtrycks målet individualiseras.

Patienter med etablerad aterosklerosjukdom, hypertensiv njursjukdom eller diabetes med hög eller mycket hög risk enligt NDR, har hög eller mycket hög risk för kardiovaskulära komplikationer. Att nå målblodtryck är i dessa grupper därför extra viktigt (Rekommendationsgrad B).

Vid sådana tillstånd med hög eller mycket hög risk kan ett lägre målblodtryck vara till fördel och bör övervägas för till exempel yngre patienter. Evidensen för detta är emellertid ofullständig (Rekommendationsgrad B).

Vid diabetes är blodtrycks målet < 140/85 mm Hg. Lägre blodtrycksmål kan övervägas i vissa fall, till exempel hos yngre patienter (Rekommendationsgrad A).

Vid diabetisk och icke-diabetisk nefropati med makroalbuminuri (> 300 mg/24 timmar eller albumin/kreatininkvot > 30 mg/mmol) kan ett lägre målblodtryck vara motiverat, < 130/80 mm Hg (Rekommendationsgrad B).

## ”För de flesta patienter med hypertoni är målblodtrycket < 140/90 mm Hg”

### Läkemedelsval vid hypertoni behandling

Vid okomplicerad hypertoni rekommenderas antingen *angiotensin converting enzyme* (ACE)-hämmare eller angiotensin-receptorblockerare (ARB), kalciumantagonist av dihydropyridintyp eller diuretikum av tiazidtyp (bendroflumetiazid, hydroklortiazid, klortalidon) i första hand (Rekommendationsgrad A).

Vid otillräcklig effekt bör ACE-hämmare eller ARB kombineras med kalciumantagonist av dihydropyridintyp eller med diuretikum av tiazidtyp. Om målblodtryck fortfarande inte nås rekommenderas en kombination av alla tre klasserna av läkemedel: ACE-hämmare alternativt ARB, kalciumantagonist av dihydropyridintyp och diuretikum av tiazidtyp (Rekommendationsgrad A).

Kombinationsbehandling med ACE-hämmare och ARB är olämplig på grund av ökad risk för biverkningar utan ytterligare minskning av risken för hjärt-kärlhändelser (Rekommendationsgrad A).

Beta-receptorblockerare är indicerade vid vissa andra samtidigt sjukdomar (till exempel ischemisk hjärtsjukdom, kronisk hjärtsvikt, arytmier, migrän), eller som tillägg vid otillräcklig effekt (Rekommendationsgrad A).

Mineralkortikoid-receptorantagonister (aldosteronantagonister) och alfa-receptorblockerare är värdefulla tillägg vid otillräcklig blodtryckssänkning eller vid andra samtidigt sjukdomar (Rekommendationsgrad A).

Patienter som inte når < 140/90 mm Hg trots adekvat dosering av tre eller flera optimalt valda läkemedel från olika klasser bör bli föremål för fördjupad utredning. Överväg

vitrockseffekt (*white coat effect*), bristande följsamhet till behandling och sekundära hypertoniformer. Remiss till hypertonspecialist är ofta motiverad (Rekommendationsgrad C).

Vid diabetes är läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet (ACE-hämmare eller ARB) förstahandsmedel. De kan, utöver sina effekter på systemblodtryck och kardiovaskulär risk, bromsa en progredierande njurfunktionsnedsättning (Rekommendationsgrad A).

Vätskeretention med volymberoende hypertoni ses till exempel vid njurparenkymiska och vid typ 1-diabetes. Vid dessa tillstånd är tillägg av loop-diuretikum ofta värdefullt (Rekommendationsgrad C).

Vid samtidig koronarsjukdom är beta-receptorblockerare och/eller kalciumblockerare lämpliga. ACE-hämmare bör alltid övervägas eftersom sådan behandling har visat gynnsamma effekter för patienter med hög kardiovaskulär risk. Vid systolisk vänsterkammardysfunktion är ACE-hämmare eller ARB, beta-receptorblockerare och aldosteronantagonister lämpliga (Rekommendationsgrad A). ACE-hämmare eller ARB kan minska risken för förmaksflimmer (Rekommendationsgrad B).

Även om läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet brukar leda till en övergående lätt försämring av njurfunktionen, så reducerar de hastigheten av progredierande njurfunktionsnedsättning på lång sikt. Dosreduktion bör övervägas vid sviktande njurfunktion. Vid kreatininstegring med mer än 30 % inom en månad efter insättning bör dosen ACE-hämmare eller ARB anpassas och njurfunktionen följas noggrant (Rekommendationsgrad A). Vid insättning av ACE-hämmare eller ARB vid nedsatt njurfunktion (GFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta) rekommenderas kontroll av blodtryck, kalium och njurfunktion snarast efter insättandet samt flera gånger inom de närmast följande månaderna.

Aldosteronantagonister har god blodtryckssänkande effekt också vid njursvikt och ger minskad albuminuri – men risken för hyperkalemi ska beaktas (Rekommendationsgrad B).

Vid sänkt njurfunktion kan kalciumantagonister av dihydropyridintyp och lipofila beta-receptorblockerare användas utan dosreduktion då de elimineras oberoende av njurfunktion. Loop-diuretika saknar dokumentation avseende morbiditetsvinster, men bör ersätta tiaziddiuretika vid hypertoni behandling av patienter med GFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> kroppsytta eftersom tiazider har sämre effekt hos dessa patienter (Rekommendationsgrad B).

Vid kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) ses oftare biverkningar av ACE-hämmare. Oselektiv beta-receptorblockad bör undvikas på grund av risk för akut luftvägsobstruktion. Selektiv beta-1-receptorblockad ger sällan problem vid KOL. Kalciumantagonister av dihydropyridintyp kan vara till fördel vid samtidig KOL då de har visats ha en svag bronkdilaterande effekt (Rekommendationsgrad B).

### Graviditet och amning

Hypertoni i samband med graviditet bör handläggas i samråd med gynekolog. Beta-receptorblockerare (metoprolol och labetalol) och vissa kalciumantagonister av dihydropyridintyp eller verapamil används ofta. Beträffande val av kalci-

umantagonist hänvisas till gällande produktresumé. ACE-hämmare och ARB bör undvikas under första trimestern (på grund av misstänkt teratogenicitet) och är kontraindicerade under andra och tredje trimestern (påverkan på fostrets cirkulationsreglering och njurfunktion). Fertila kvinnor bör informeras om dessa risker. Beta-receptorblockerare och vissa kalciumantagonister av dihydropyridintyp kan användas under amning (se produktresuméer för respektive preparat). Enalapril och kaptopril har påvisats i mycket låga koncentrationer i bröstmjolk och dessa preparat kan användas under amning. Av försiktighetsskäl rekommenderas dock inte amning av prematura barn och under barnets första levnadsveckor då modern använder dessa preparat. Beträffande ARB finns mycket begränsade data om koncentrationer i bröstmjolk varför användande under amning generellt inte kan tillrådas. Diuretika kan ge hypovolemi och elektrolytrubbningar och är därför sällan aktuella under graviditet och amning (Rekommendationsgrad B).

## ”Hypertoni i samband med graviditet bör handläggas i samråd med gynekolog”

### Uppföljning

Alla läkemedelsklasser sänker i monoterapi och vid normaldosering blodtrycket med cirka 10/5 mm Hg. Byte till annan läkemedelsklass bör övervägas vid utebliven behandlingseffekt om bristande behandlingsföljksamhet är osannolik (Rekommendationsgrad B).

Uppföljning av påbörjad antihypertensiv läkemedelsbehandling görs (i allmänhet av läkare) efter ett par månader. Dessförinnan bör blodtrycks kontroll, dositering samt uppföljning av livsstilsåtgärder och eventuella biverkningar göras efter två till fyra veckor. Vid hög eller mycket hög risk kan tidigare uppföljning behövas (Rekommendationsgrad D).

När blodtryck och riskfaktorer är under god kontroll rekommenderas kontroll med motivations- och behandlingsföljksamhetshöjande åtgärder 1–2 gånger per år. Laboratorieprover behöver i de flesta fall följas varje år, med hänsyn tagen till aktuell farmakologisk terapi och eventuell annan samtidig sjukdom (Rekommendationsgrad D).

Om patienten vid behandlingsstart har mikroalbuminuri och/eller vänsterkammarrhypertrofi bör detta följas upp då dessa markörer ger värdefull oberoende prognostisk information (Rekommendationsgrad B). Minskad mikroalbuminuri kan, med hög sensitivitet, ge viktig information (inom veckor till månader) om framtida risk för hjärt-kärlkomplikationer. Regress av vänsterkammarrhypertrofi ger också pro-

gnostisk information (inom veckor till månader), men förändringar sker långsamt (år). Avseende hjärtpåverkan bör patienten i första hand följas med EKG, men ekokardiografi har högre sensitivitet (Rekommendationsgrad B).

Indikation för och intensitet av antihypertensiv terapi bör omprövas regelbundet, och hänsyn tas till den samlade kardiovaskulära risken. Dosreduktion eller utsättningsförsök kan prövas om blodtrycket har varit väl kontrollerat under flera år med låga doser läkemedel (Rekommendationsgrad D). Vid utsättningsförsök finns det anledning att följa patienten ytterligare något år innan man varaktigt kan utvärdera behovet av behandling.

### Primärpreventiv trombocythämmande behandling

Dokumentationen för sekundärprevention av hjärt-kärlsjukdom med trombocythämmare är övertygande, men trombocythämning för primärprevention är omdiskuterad på grund av mindre fördelaktigt nytta/riskförhållande (framförallt på grund av blödningsrisken).

Aktuella rekommendationer från flera europeiska vetenskapliga organisationer avråder från att använda acetylsalicylsyra (ASA) som primärpreventiv behandling, medan olika amerikanska riktlinjer rekommenderar ASA som primärprofylax hos vissa grupper av diabetespatienter, till personer med uppskattad 10-årsrisk för kardiovaskulär händelse över en viss gräns eller till och med till alla individer över 50 år.

ASA är den enda trombocythämmare som studerats i primärpreventivt syfte. Av de nyare preparaten (klopidogrel, prasugrel, ticagrelor) har klopidogrel i kombination med ASA studerats jämfört med enbart ASA i primärpreventivt syfte i en population med hög risk för kardiovaskulär sjukdom. Denna studie visade ingen signifikant vinst av kombinationsbehandling. För övriga preparat saknas dokumentation. Följande rekommendationer avser därför endast behandling med ASA.

Vid bedömning av de primärpreventiva studierna med ASA bör man ha i åtanke att de baseras på populationer med olika förekomst av riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, samt att det föreligger variation i både utfallsmått och ASA-dosering (från 100 mg varannan dag till 500 mg/dag). Dock finns mortalitetsdata i samtliga studier.

En stor metaanalys, ATT-studien, påvisade en liten effekt av ASA-behandling på riskreduktion avseende allvarlig kärlhändelse (ett kombinerat utfall innefattande hjärtinfarkt, stroke eller död av kardiovaskulär orsak), men ingen effekt på stroke eller kardiovaskulär mortalitet som enskilda variabler. En senare metaanalys visade en liten riskreduktion avseende total dödlighet och en riskreduktion avseende ischemisk



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

stroke, något som dock uppvägdes av risken för blödningskomplikationer hos individer med låg risk för kardiovaskulär händelse. Båda metaanalyserna visade en signifikant ökad risk för blödning relaterad till ASA-behandling, vilket gör nytta/risk-förhållandet ofördelaktigt.

Diabetespatienter har studerats speciellt. Effekten av ASA som primärprevention i denna grupp skiljer sig inte signifikant från effekten hos individer utan diabetes. Inte heller föreligger övertygande bevis för skillnader i effekt mellan könen.

Sammanfattningsvis saknas stöd för primärpreventiv behandling med ASA i syfte att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Detta gäller även patienter med diabetes (Rekommendationsgrad A).

## ”Läkemedel i kombination med råd och stöd bör erbjudas alla rökare för att uppnå rökfrihet”

### Tobaksavvänjning

Tobaksberoendet är ett komplext och delvis ännu outforskat tillstånd. Nikotin bedömdes av beroendeforskningen i slutet av 1980-talet vara den centrala orsaken till tobaksberoendet. Från millennieskiftet har emellertid även förbränningsprodukter i tobaksröken, psykosociala faktorer med mera, åter tillmätts betydelse för beroendeutveckling. Tobaksrökning innebär bland annat ökad risk för kardiovaskulär sjukdom, bidragande till en genomsnittligt förkortad överlevnad på 10–11 år. Därför är det viktigt att man använder sig av evidensbaserade metoder för rökavvänjning.

Läkemedel, i första hand nikotinläkemedel (singelbehandling eller i kombinationer), i andra hand vareniklin eller bupropion, i kombination med råd och stöd bör erbjudas alla rökare för att uppnå rökfrihet (Rekommendationsgrad A), i syfte att förebygga uppkomst respektive försämring av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Rädsla för biverkningar bör i normalfallet inte leda till att rökare undanhålls läkemedelsbehandling.

Evidensen för flera verksamma behandlingsmetoder, och för kombinationer av dessa, är stark. I en stor randomiserad kontrollerad studie (*Lung Health Study*) där rökare erbjöds deltagande i gruppträffar samt gavs nikotinersättningsmedel under 12 veckor minskade totalmortaliteten med 18 % (relativ riskminskning) över tio år. Enligt Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder* är råd och stöd grundbultar i behandlingen, och därför rekommenderas värden att satsa på den mest intensiva stödformen: ”kvalificerat rådgivande samtal” vid rökavvänjning. Effekten ökar

proportionellt med den tid som läggs ned på rådgivning. Läkemedel kompletterar denna evidensbaserade insats.

*Nikotinläkemedel* är förstahandsmedel och finns i en rad beredningsformer (tuggummi, plåster, tablett, spray, inhalator). Nikotinersättningsmedel som enda läkemedel i kombination med råd och stöd ökar chansen att bli långvarigt rökfri med cirka 60 % jämfört med placebo. Evidens finns för att detta kan innebära 20–30 % rökfria efter 12 månader. Kombinationer av långverkande och kortverkande nikotinersättningsmedel kan öka effekten ytterligare (Rekommendationsgrad A). Skillnader mellan könen har inte iakttagits vad gäller behandling med nikotinersättningsmedel.

*Bupropion* är registrerat både som antidepressivum och för rökavvänjning och anses på den senare indikationen som andrahandspreparat. Preparatet ökar andelen rökfria med cirka 70 % jämfört med placebo, vilket innebär att 25–35 % uppnått rökfrihet efter 12 månader (Rekommendationsgrad A).

*Vareniklin*, även det ett andrahandspreparat, är en acetylcolinreceptoragonist, vilken som tillägg till råd och stöd kan öka resultaten med omkring 130 % jämfört med placebo. Det innebär att 30–40 % uppnått rökfrihet efter 12 månader (Rekommendationsgrad A).

För både bupropion och vareniklin gäller att patient och sjukvårdspersonal bör vara uppmärksamma på eventuella psykiatriska biverkningar, som i sällsynta fall kan vara allvarliga.

När det gäller bupropion och vareniklin ska behandling påbörjas 1–2 veckor före planerat rökstopp. Det finns klinisk erfarenhet av samma förfarande vid behandling med nikotinersättningsmedel. Kombinationsbehandling med långverkande och kortverkande nikotinersättningsmedel, respektive med nikotinersättningsmedel och bupropion kan förstärka effekten (Rekommendationsgrad A).

### Snusning

En sammanvägd bedömning av åtta svenska kohortstudier av snusande män visar att risken att drabbas av hjärtinfarkt eller stroke inte är ökad jämfört med icke-snusande män. Däremot förefaller risken för snusare att avlida i hjärtinfarkt eller stroke vara ökad. Det vetenskapliga underlaget för snusavvänjning med hjälp av läkemedel är svagt. Läkemedel för nikotinavvänjning är också endast godkända för rökstopp.

### Uppföljning

Klinisk uppföljning är viktig och minskar risken för återfall och biverkningar. I klinisk vardag kan välutbildade team av rökavvänjare med tillgång till läkemedelsstöd räkna med 25–40 % rökfrihet för hjälpsökande rökare efter 12 månader (Rekommendationsgrad A).

**Följande system för kvalitetsgradering av evidens används i behandlingsrekommendationen:**

(efter NHS Research and Development, 1999; <http://www.cebm.net>)

- 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

**Deltagarlista**

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket ([registrator@mpa.se](mailto:registrator@mpa.se)).

Distriktsläkare, docent Kristina Bengtsson Boström  
Närhälsan  
Billingen Vårdcentral  
FoU centrum  
Primärvården Skaraborg  
541 40 Skövde

Universitetslektor, överläkare Bo Carlberg  
Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin  
Umeå Universitet  
901 87 Umeå

Klinisk expert, docent Kerstin Claesson  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Klinisk utredare Annika Ekbohm Schnell  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Professor, överläkare Mats Eliasson  
Sunderby sjukhus  
Medicinkliniken  
971 80 Luleå

Specialist allmänmedicin och endokrinologi Johan Friberg  
Curera Hornstull Vårdcentral  
Hornsgatan 133  
117 28 Stockholm

Professor Hans Gilljam  
Institutionen för folkhälsovetenskap  
Karolinska Institutet  
171 77 Stockholm

Docent, överläkare Anders Gottsäter  
Kärlkliniken  
Skånes Universitetssjukhus  
205 02 Malmö

Assistent Malika Hadrati  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

Specialist i invärtesmedicin/allmänmedicin  
Anders Hernborg  
Sven Jonsons gata 2A  
302 27 Halmstad

Professor, överläkare Paul Hjemdahl  
Karolinska Universitetssjukhuset  
Institutionen för medicin, Solna  
Enheten för klinisk farmakologi  
171 76 Stockholm

Distriktsläkare Jan Håkansson  
Krokoms Hälsocentral  
Jämtlands läns landsting  
Box 654  
831 27 Östersund

Professor, överläkare Thomas Kahan  
Danderyds sjukhus  
Hjärtkliniken  
182 88 Stockholm

Docent, överläkare, universitetslektor i barnkardiologi  
Petru Liuba  
Vetenskaplig sekreterare/Svensk Barnläkarföreningen  
– Barnhjärtcentrum  
221 85 Lund

Docent, överläkare Karin Manhem  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
Medicinkliniken  
413 45 Göteborg

Docent, överläkare Thomas Mooc  
Östersunds sjukhus  
Medicinmottagningen, Hjärtenheten  
831 83 Östersund

Professor, överläkare Peter M Nilsson  
Klinisk Forskningsenhet  
Skånes universitetssjukhus  
205 02 Malmö.

Professor, överläkare Fredrik Nyström  
Institutionen för medicin och hälsa  
Universitetssjukhuset i Linköping  
581 85 Linköping

Professor, överläkare Joep Perk  
Institutionen för hälso- och vårdvetenskap  
Linnéuniversitetet  
391 82 Kalmar

Professor, överläkare Annika Rosengren\*  
Sahlgrenska akademien  
Göteborgs Universitet  
Box 100  
405 30 Göteborg

Överläkare Mika Skeppholm  
Danderyds sjukhus  
Hjärtkliniken  
182 88 Stockholm

Överläkare, med.dr. Lars Weiss  
Centralsjukhuset  
Njurmedicinkliniken  
651 85 Karlstad

Professor emeritus Olov Wiklund  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
Box 100  
405 30 Göteborg

Docent, ST-läkare Johan Ärnlov  
Institutionen för Medicinska Vetenskaper/  
Molekylär epidemiologi  
Dag Hammarskjölds väg 14B, Uppsala Science Park  
752 37 Uppsala

Professor Carl Johan Östgren  
Allmänmedicin, Hälsans hus  
Institutionen för medicin och hälsa  
Linköpings universitet  
581 83 Linköping

Apotekare Per Andersson Öhrvik  
Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

\*Bidragit med sin kompetens men deltog ej vid mötet.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns publicerade på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)