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 kolesterol, triglycerider och HDL för att värdera terpiindikationen 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 atherosklerosär 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 skillnaderna 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 aferes 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 kranskärlssjukdom (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) erhölls (-22%) (9).

I en liknande studie med bezafibrate (BIP) erhölls en icke signifikant reduktion och koronarsjukdom (-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 gemfobrozil 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 hypertriglyceriemi och lågt HDL är en vanlig form av lipidrubbning bland patienter med koronarsjukdom. 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 samtidig 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 kranskärlssjukdom 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 kranskärlssjukdom eller mortalitet med läkemedel mot lipidrubbningar 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 lipidrubbningen sågs en minskad progress av angiografiskt bedömd kranskärlssjukdom. 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 rubbningen 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 hypertriglyceridem (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 antiretrovirusmedel, 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 proteasinhibitorer. 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 förenade med ökad risk för kranskärlssjukdom (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 totalkolesterol 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 lipidrubbningar 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-alfa-agonister 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-alfa-agonister utvecklas. PPAR-gamma-agonister 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 lipidrubbning 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 hyperkolesterolemi. 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 end-points.

Gallsyreabsorptionshämmare: 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, Hokansson 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, Mänttäri 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 HDLK 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 gemifibrozil 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, Hatzikonstandinou HA, Didangelos TP, Carina MV, Kranitsas DF et al. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinatiuons 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. Arteriscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1400-6.

26. Manfred R. Management of dyslkipidemia 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 Lipidol1997;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-actovated 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.