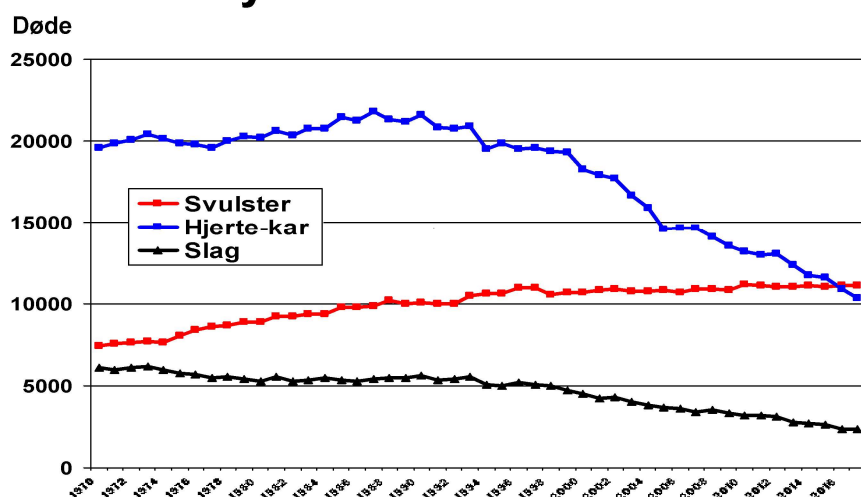


Statiner og andre kolesterolsenkende legemidler - virkninger og bivirkninger

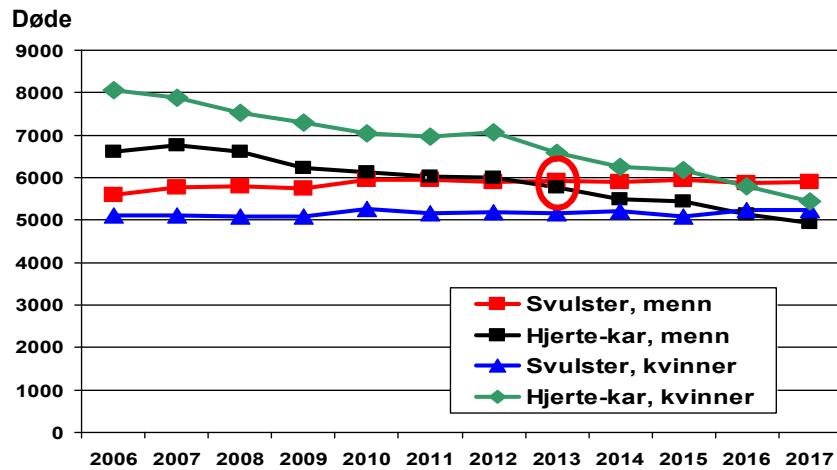
Steinar Madsen
Statens legemiddelverk

Døde av svulster og hjerte- karsykdommer 1970-2017



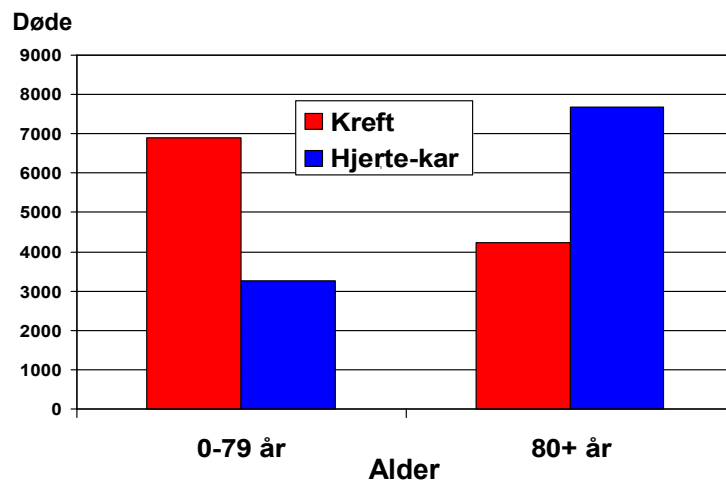
Dødsårsaksregisteret 2017, FHI

Døde av svulster og hjerte-karsykdommer 2006-2017



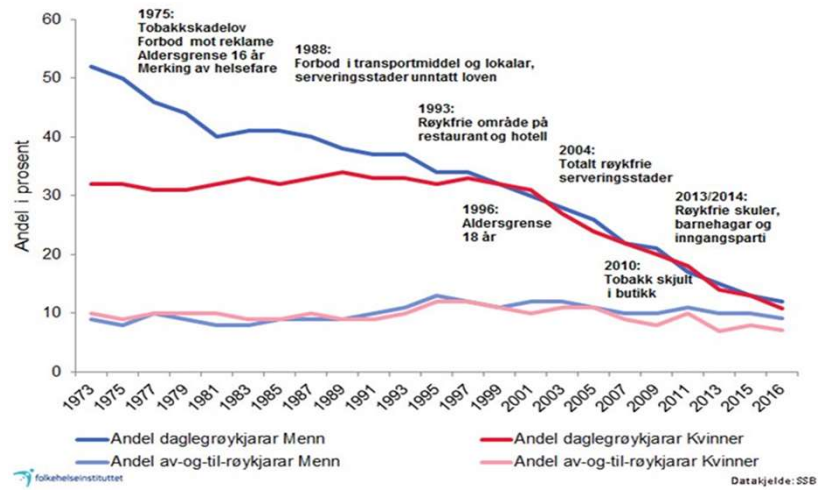
Dødsårsaksregisteret 2017, FHI

Hjertemedisinens triumf – kreftens tragedie

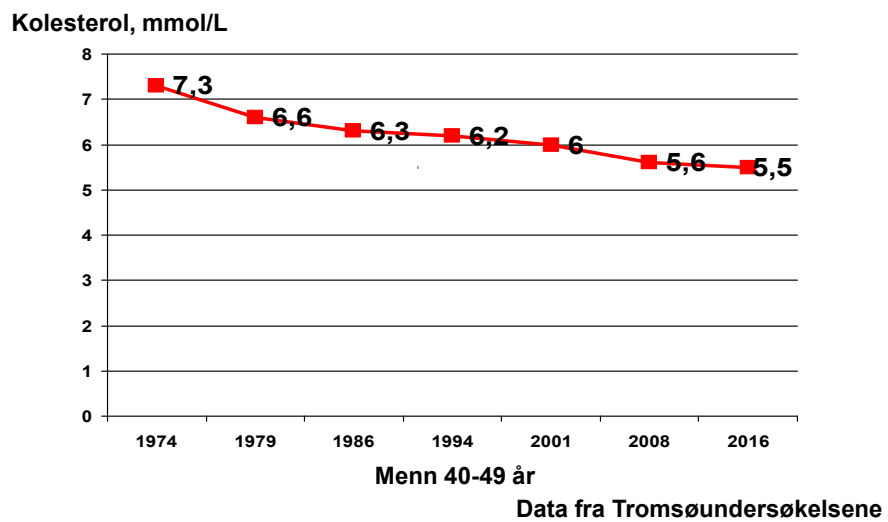


Dødsårsaksregisteret 2016, FHI

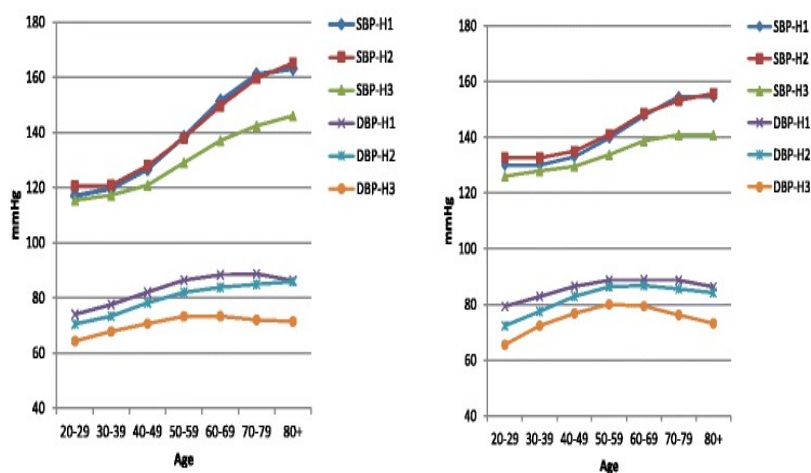
Risikofaktorer – røyking



Risikofaktorer - kolesterol



Risikofaktorer- blodtrykk



BMC Cardiovascular Disorders 2016 <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0257-8>

Behandling av høyt kolesterol

	Antall pasienter	Kostnad (kroner)	Gjennomsnitt per pasient (kroner)
2004	306 000	1 018 mill.	3326
2017	567 000	557 mill.	982

Reseptregisteret

Hvem skal vi undersøke?

- **Rutinemessig screening av befolkningen har ikke dokumentert nytte og kartlegging av risiko for hjerte- og karsykdom tilbys under visse forutsetninger**
 - Pasienten ber om en slik vurdering.
 - Symptomer eller funn indikerer en klart økt risiko.
- Det foreligger kjent høyt nivå av en enkelt risikofaktor (f. eks. høyt blodsukker, kolesterol eller blodtrykk).
- Tidlig hjerte- og karsykdom har forekommet hos nære slektninger.

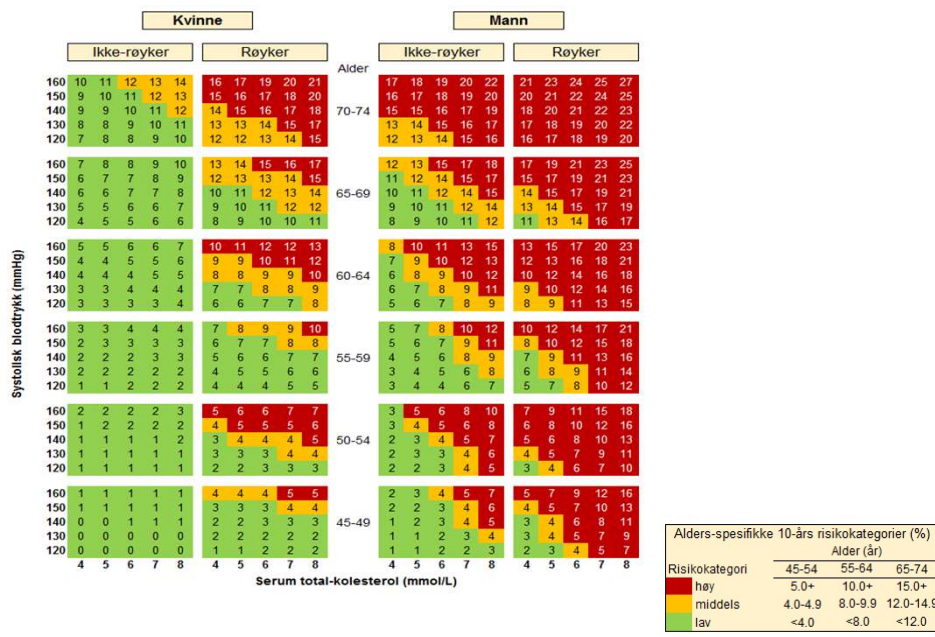
Helhetlig vurdering

- **Det skal alltid gjøres en samlet risikovurdering av pasienten**
 - **Identifiser viktige tiltak for hver pasient**
 - Røykestopp
 - Andre livsstilsendringer
 - Blodtrykksbehandling
 - Kolesterol senkende behandling
 - Diabetesbehandling
 - Behandling av andre tilstander
 - Koronarsykdom, hjertesvikt, arytmi m.v.

Endringer fra 2009 til 2017

Anbefaling	2009	2017
Risikoutredning		
Risikoberegning	NORRISK Ti års risiko for kardiovaskulær død	NORRISK 2 Ti års risiko for kardiovaskulær sykkelighet og dødelighet (hjerteinfarkt og hjerneslag)
Intervensjonsgrenser for medikamentell forebygging (statin og/eller blodtrykksbehandling)	Ved risiko: ≥ 1 % i alder 40 – 49 år ≥ 5 % i alder 50 – 59 år ≥ 10 % i alder 60 – 69 år	Ved risiko: ≥ 5 % i alder 45 – 54 år ≥ 10 % i alder 55 – 64 år ≥ 15 % i alder 65 – 74 år
24-timers BT	På indikasjon	Anbefales brukt i kartlegging. Økt risiko ved BT verdier ≥ 130/80 mm Hg
Enkeltfaktor/kriterium som utløser anbefaling om legemiddelbehandling (uavhengig av risikoberegning)		
Kolesterol	Totalkolesterol ≥ 8,0 mmol/l LDL-kolesterol: Ikke angitt (unntatt hos postmenopausale kvinner)	Totalkolesterol ≥ 7,0 mmol/l LDL-kolesterol ≥ 5,0 mmol/l (unntatt hos postmenopausale kvinner)
Blodtrykk	Systolisk ≥ 160 mm Hg Diastolisk ≥ 100 mm Hg Endeorganskade	Systolisk ≥ 160 mm Hg Diastolisk ≥ 100 mm Hg Endeorganskade
Diabetes 1 og 2, alder > 40 år	Avhengig av risiko	Atorvastatin 20 mg (uavhengig av risiko når LDL-kolesterol > 2,5 mmol/l)
Veiledende behandlingsmål		
Blodtrykk	< 140/90 mm Hg, (kontormålinger)	< 140/90 mm Hg (kontormålinger), 140 – 150 mm Hg systolisk BT ved alder over 80 år
Veiledende behandlingsmål/anbefalt standardbehandling lipider	Totalkolesterol < 5,0 mmol/l, LDL-kolesterol < 3,0 mmol/l	Standardbehandling primærprofylakse atorvastatin 20 mg. LDL-kolesterol <3,0 mmol/l (< 2,5 mmol/l ved diabetes og familær hyperlipidemi)

Risikoberegning – NORRISK 2



Aldersavhengige risikogrenser

2009 (Død)	2017 (Sykdom og død)
40-49 år >1%	45-54 år >5%
50-59 år >5%	55-64 år >10%
60-69 år >10%	65-74 år >15%

Pasienter under 45 år og over 75 år vurderes individuelt. Blodtrykksbehandling har positiv effekt i alle aldre, lipidbehandling for primærprofylakse skal sjelden startes ved alder >75 år

Legemidler 2009

Klasse	Preparat /dose	Lipid- endringer	Effekt	Bivirkninger	Kontra- indikasjoner
Statiner (HMG-CoA- hemmere)	Atorvastatin 10–80 mg Fluvastatin 20–80 mg Lovastatin 20–80 mg Pravastatin 20–40 mg Rosuvastatin 5–40 mg Simvastatin 10–80 mg	LDL-kol. HDL-kol. Triglyserider	↓ ↑ ↓	Muskelsmerter Rhabdomyolyse Magesmerter/luft Økte leverenzymmer	Aktiv/kronisk leversykdom Interaksjoner
Resiner	Cholestyramin 4–16 g Colestipol 5–20 g Colestesevelam 2,5-3,75 g	LDL-kol. HDL-kol. Triglyserider	↓ ↑ (↑)	Forstoppelse, magesmerter, nedsatt absorpsjon medisiner	Høye triglyseridverdier
Nikotinsyre	1,5–3 g, depot 1–2 g	LDL-kol. HDL-kol. Triglyserider	↓ ↑ ↓	Ansiktsrødme, magesmerter, økt glukose og urinsyre	Leversykdom, urinsyregikt
Fibrater	Gemfibrozil 600 mg x 2 Fenofibrat 200 mg x 1	LDL-kol. HDL-kol. Triglyserider	↓ ↑ ↓	Dyspepsi, gallestein, muskelsmerter	Alvorlig nyre- eller leversykdom
Kolesterol- absorpsjons- hemmer	Ezetimib 10 mg x 1	LDL-kol. HDL-kol. Triglyserider	↓ ↑ ↓	Hodepine, magesmerter, diaré	Alvorlig leversykdom
Omega-3- tilskudd	840 mg x 3 (EPA 453 mg/DHA 375 mg)	LDL-kol. HDL-kol. Triglyserider	--- --- ↓	Magesmerter, Gulping, dårlig ånde	---

Legemidler 2018

Klasse	Preparat /dose	Lipid- endringer	Effekt	Bivirkninger	Kontra- indikasjoner
Statiner (HMG-CoA- hemmere)	Atorvastatin 10–80 mg Fluvastatin 20–80 mg Lovastatin 20–80 mg Pravastatin 20–40 mg Rosuvastatin 5–40 mg Simvastatin 10–40 (80) mg	LDL-kol. HDL-kol. Triglyserider	↓ ↑ ↓	Muskelsmerter Rhabdomyolyse Magesmerter/luft Økte leverenzymmer	Aktiv/kronisk leversykdom Interaksjoner
Resiner	Cholestyramin 4–16 g Colestipol 5–20 g Colestevlam 2,5-3,75 g	LDL-kol. HDL-kol. Triglyserider	↓ ↑ (↑)	Forstoppelse, magesmerter, nedsatt absorpsjon medisiner	Høye triglyseridverdier
Kolesterol- absorpsjons- hemmer	Ezetimib 10 mg x 1	LDL-kol. HDL-kol. Triglyserider	↓ ↑ ↓	Hodepine, magesmerter, diaré	Alvorlig leversykdom
Omega-3- tilskudd	840 mg x 3 (EPA 453 mg/DHA 375 mg)	LDL-kol. HDL-kol. Triglyserider	- - ↓	Magesmerter, Gulping, dårlig ånde	Overfølsomhet for innholdsstoffene
PCSK-9- hemmere	Alirocumab 75-150 mg hver 2. uke Evolocumab 140-420 mg hver 2. til 4. uke	LDL-kol. HDL-kol. Triglycerider	↓ - -	Utslett, smerter på injeksjonsstedet	Overfølsomhet for innholdsstoffene

Priser på legemidler

Legemiddel	Pris, ett års behandling (kr, 2019)
Simvastatin 40 mg x 1	349
Atorvastatin 80 mg x 1	622
Rosuvastatin 40 mg x 1*	2 020
Ezetimib 10 mg x 1*	1 088
Atorvastatin/ezetimib 80/10 mg x 1**	5 121
Alirocumab 150 mg/to uker***	60 041
Evolocumab 420 mg/måned***	97 166
Lomitapid 60 mg x 1	9 600 694

*Patent utløpt, prisen kan falle ytterligere

**Når patentet utløper vil prisen falle

***Hemmelig prisreduksjon ved refusjon

Utredning av hyperlipidemi

- **Rutineprøver:**
 - Totalkolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol (ikke-fastende)
 - Triglycerider (fastende)
- **Anbefales ikke rutinemessig:**
 - Lipoprotein (a) (Lp (a)) – kun ved usikker behandlingsindikasjon
 - Apolipoprotein B og A1

Familiær hyperkolesterolemi

- **Bør mistenkes ved:**
 - Tidlig hjertesykdom i familien (menn <55 år, kvinner <65 år)
 - Totalkolesterol
 - Hos barn $\geq 6,0$ mmol/l
 - Alder 20-40 år $\geq 7,0$ mmol/l
 - Alder >40 år $\geq 8,0$ mmol/l
- **Ved kjent mutasjon bør familiemedlemmer tilbys gentest**
 - Bioteknologiloven hindrer oppsøkende kontakt fra helsevesenet, pasienten må selv informere slektninger om testing

Forenklet lipidbehandling ved primærprofylakse

- **Standardbehandling med atorvastatin 20 mg x 1**
 - Ved forhøyet risiko
 - Hos diabetikere (>40 år, LDL>2,5 mmol/L)
- **Mindre behov for kontroll**
 - Følge opp etterlevelse mer enn måloppnåelse
 - Ønsket reduksjon av LDL 30-40% eller til under 3 mmol/L

Sekundærprofylakse

- **Ta sikte på LDL-kolesterol $\leq 1,8$ mmol/l**

Bivirkninger av statiner (1)

- **Økning i leververdier - spesielt ved høye doser**
 - Ved transaminaser >3 ganger øvre normalområdet stoppes statin
 - Man kan prøve lavere dosering eller dosering annenhver dag
 - Alkoholinntak øker risikoen
 - Personer med ikke-alkoholisk fettlever (fedme) kan ha økte leververdier, men kan fortsette med statin
- **Gastrointestinale plager**
 - Kvalme og diare
 - Går ofte over etter hvert
- **Muskel- og leddplager**
 - Meldes hos 1-8 % i kliniske studier.
 - I praksis melder flere om slike plager enn i studiene
 - CK måles ved nyoppståtte muskelsmerter eller forverring av smerter.
 - CK bør ikke måles rutinemessig i fravær av symptomer
 - Statinbehandling stanses dersom CK er ≥ 5 ganger øvre referanseverdi
 - Risikofaktorer er høy alder, lav vekt, systemsykdom, polyfarmasi og alkoholmisbruk.
 - Vurder også underliggende årsaker som virussykdom, hypotyreose og polymyalgia revmatika

Bivirkninger av statiner (2)

- **Kognisjon**
 - Meta-analyser finner ingen sammenheng mellom bruk av statiner og nedsatt kognisjon.
- **Intoleranse for statiner**
 - Dersom statiner ikke tolereres eller lipidnivåene på høyeste dose er vesentlig over behandlingsmålet, må tilleggsbehandling med ezetimib vurderes.
 - I spesielle tilfeller kan også colesevalam og gallesyrebindende medikamenter (kolestyramin, kolestipol) vurderes.
- **PCSK-9-hemmere kan brukes ved familiære hyperlipidemier med manglende lipidkontroll på høyeste tolererte dose statin og ezetimib.**
 - Grunnet høye kostnader vil det være begrensninger i forhold til refusjon.

Kontroll av statinbehandling

- **Kontrollblodprøver etter 6-12 uker (LDL, transaminaser, eventuelt CK ved muskelsymptomer) samt etter 1 år.**
 - Dette gjøres for å sikre etterlevelse og kontrollere leverstatus.
- **Det er ikke nødvendig å kontrollere lipidene og leverstatus med rutinekontroller utover årskontrollen**
- **Kontroll kan være aktuelt ved bivirkninger, for å følge etterlevelsen og ved endringer i medisineringen**
- **Husk interaksjonssøk!**

Etterlevelse

- **Etter ett år har >50% sluttet helt eller delvis**
 - Tar medisin mindre enn annenhver dag
- **Av pasienter som hentet ut statin første gang i 2012 (41 364 pasienter) var det 69% som hentet legemiddelet minst en gang i 2013 og 2014**
 - 31% avsluttet behandlingen
- **Bruk ekstra tid på dem som starter opp for første gang.**

Apotekjeningen Medisinstart for statinbrukere – virkninger for pasienter, helsetjeneste og samfunn /2017_3 © Oslo Economics, 2017

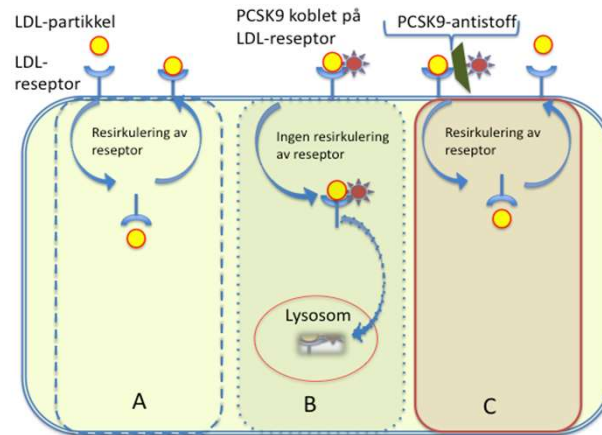
Oppfølging

- **Enklere kontrollopplegg for mange pasienter**
 - Færre blodprøver
- **Kontroll etter individuell vurdering**
 - Vanligvis årlig kontroll
 - Økt bruk av hjemmemålinger av blodtrykk
- **Legemiddelgjennomgang hos legen minst en gang i året**
 - Virkninger og bivirkninger
 - Pass på å at pasienten har en oppdatert legemiddelliste
 - Pass på å sjekke reseptformidleren/kjernejournal
 - Rydd opp i unødvendige resepter
- **Medisinstart på apotek**

Omega-3-tilskudd

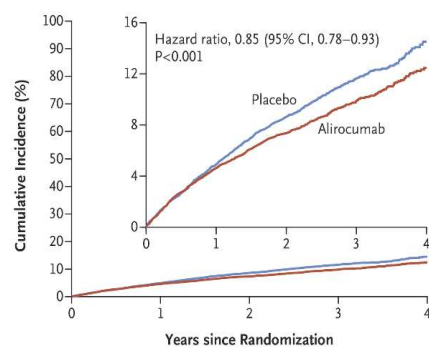
- **Indikasjonen for å gi omega-3-tilskudd etter hjerteinfarkt blir fjernet**
- **Eneste indikasjon for omega-3 er nå behandling av hypertriglyseridemi**

PCSK9-hemmere (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9)



Ketil Retterstøl

Effekt av PCSK9-hemmere



No. at Risk					
Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653

N Engl J Med 2018; 379:2097-2107

NNT = 16 pasienter over 4 år for å hindre ett tilfelle av primært endepunkt (død av koronarsykdom, ikke-fatalt hjerteinfarkt, fatalt eller ikke-fatalt slag eller ustabil angina som krever innleggelse). Kostnad for å forhindre ett endepunkt vil være omlag 3,8 millioner kroner med dagens priser.

Refusjon av PCSK9-hemmere

Tilstand	Vilkår (utdrag)
Familiær heterozygot hyperkolesterolemi	<ul style="list-style-type: none">• Gentest skal være utført• LDL-kolesterol \geq 5 mmol/L under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetimib
Hyperkolesterolemi ved etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)	<ul style="list-style-type: none">• LDL-kolesterol \geq 4 mmol/L under pågående behandling med maksimalt tolererbare doser av statin og/eller ezetimib
Hyperkolesterolemi hos pasienter som får eller er aktuelle for LDL-aferebehandling	<ul style="list-style-type: none">• For brukere som ikke tåler statiner (statinintoleranse): Minst 3 forhåndsgodkjente statiner og ezetimib skal være forsøkt.• For brukere som tåler statiner: Høyeste tolererbare dose rosuvastatin eller atorvastatin i kombinasjon med ezetimib

Statens legemiddelverk

Norwegian Medicines Agency



www.legemiddelverket.no