

Mai-Lis Hellénus, överläkare, docent, Centrum för klinisk hjärt-kärlforskning och Konung Gustaf V:s forskningsinstitut, Karolinska sjukhuset, Stockholm (mai-lis.hellenius@ks.se)

Även äldre behöver lipidsänkare vid hyperlipidemi och koronarsjukdom

■ Dödligheten i ischemisk hjärtsjukdom ökar exponentiellt efter 35 års ålder, men kvinnor insjuknar generellt ett decennium senare än männen. Merparten av alla dödsfall i koronarsjukdom (75–80 procent) hos såväl män som kvinnor inträffar hos äldre, dvs efter 65 års ålder [1].

Kolesterolnivåerna stiger med åldern

I regel stiger total- och LDL-kolesterol med åldern hos både män och kvinnor i en västerländsk population, sannolikt av flera skäl. Lipoproteinpartiklarnas överlevnadstid i plasma förlängs på grund av sjunkande lipoproteinlipasaktivitet som bl a förklaras av åldersrelaterat ökad insulinresistens. En annan förklaring är ett minskat antal eller sämre fungerande LDL-receptorer. För den åldersrelaterade nedregleringen av LDL-receptorerna är långtidsexponering för mättade fetter och dietärt kolesterol i den västerländska kosten av betydelse.

Män har i allmänhet högre kolesterolnivåer än kvinnor fram till ca 50 års ålder. Vid kvinnans menopaus inträffar på grund av sjunkande östrogennivåer markanta förändringar i blodfettbalansen: LDL-kolesterolnivåerna stiger och HDL-nivåerna sjunker. Äldre kvinnor har därför oftast högre total- och LDL-kolesterol än män. Även triglyceriderna stiger med åldern hos såväl män som kvinnor, och män har oftast högre nivåer än kvinnor [2]. I en pågående befolkningsbaserad kohortundersökning av 60-åriga män och kvinnor i Stockholms län med 78-procentigt deltagande är förekomsten av hyperlipidemi hög hos båda könen. Bland drygt 2 000 män och lika många kvinnor hade 80 respektive 88 procent totalkolesterol >5,0 mmol/l, 23 respektive 35 procent hade >6,5 mmol/l. Hypertriglyceridemi (triglycerider >2,3 mmol/l) förekom hos 11 procent av männen och 6 procent av kvinnorna [3].

Betydelsen av hyperlipidemi hos äldre

Risken att insjukna i koronarsjukdom är direkt relaterad till nivån av totalkolesterol eller LDL-kolesterol. Detta gäller i alla åldersgrupper, såväl män som kvinnor. Sambandet gäller sannolikt även de allra äldsta även om det blir svagare med åldern [4–6]. Även hypertriglyceridemi och låga HDL-nivåer är riskfaktorer för koronarsjukdom hos äldre [7, 8]. I en epidemiologisk studie från Holland såg man hos individer över 85 år ett inverst samband mellan kolesterolnivåer och dödlighet i cancersjukdomar och infektioner. Dödligheten i kardiovaskulär sjukdom skiljde sig inte när grupper med låga, medelhöga och höga kolesterolnivåer jämfördes [9]. I en annan epi-

SAMMANFATTAT

Allmän screening av blodfetter eller behandling av blodfetter hos äldre symtomfria individer rekommenderas inte.

Höga blodfettvärden hos äldre, vitala individer med befintlig hjärt-kärlsjukdom behandlas på samma sätt som hos yngre.

Råd om livsstil utgör basen i behandlingen, och vid läkemedelsterapi är statiner ett förstahandsval.

Målet är som hos yngre att sänka totalkolesterol till <5 mmol/l och LDL-kolesterol till <3 mmol/l. Vid höga triglyceridvärden bör en normalisering eftersträvas.

Serie: Den äldre patienten

Tidigare artiklar i serien har publicerats i Läkartidningen 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 21, 23, 28–29 och 38/2001.

demiologisk studie från USA på 4 066 män och kvinnor 65 år eller äldre fann man att höga kolesterolnivåer var relaterade till ökad dödlighet när man justerat för olika markörer för kronisk sjukdom [10]. Låga kolesterolnivåer hos äldre kan ses som ett resultat av såväl akut som kronisk allvarlig sjukdom. Säkra vetenskapliga belägg för att låga kolesterolnivåer hos äldre individer skulle orsaka sjukdom finns inte.

Effekter av hyperlipidemibehandling hos äldre

Flertalet studier visar att lipidsänkande farmaka är lika effektiva hos äldre som hos medelålders och yngre. Statiner har i flera studier publicerade senaste åren visat sig vara effektiva vad gäller kolesterolsänkning upp till 75 års ålder [11–13].

Primärpreventiva studier. De flesta primärpreventiva studier har utförts på medelålders män. Erfarenheterna av primärpreventiv icke-farmakologisk och farmakologisk behandling vad gäller effekter på morbiditet och mortalitet hos äldre är

därför mycket små. I den stora primärpreventiva amerikanska studien Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study på 6 605 män och kvinnor med en medelålder på 58 år var dock drygt 20 procent av deltagarna >65 år. Alla var fria från hjärt-kärlsjukdom vid studiestarten och hade väsentligen »normala« total- och LDL-kolesterolnivåer men låga HDL-nivåer. Incidensen av hjärtinfarkt sjönk med 40 procent i interventionsgruppen, som behandlades med lovastatin [14].

Sekundärpreventiva studier. De senaste åren har flera sekundärpreventiva studier som ger stöd för att kolesterolsänkning lönar sig även hos äldre publicerats. I Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) visade man att kolesterolsänkning med simvastatin kunde minska total mortalitet, hjärtdöd, antalet hjärtinfarkter samt bypass-operationer med 30–35 procent hos patienter med befintlig koronarsjukdom [15]. Deltagare i studien var 4 444 män och kvinnor i åldern 35–70 år. Subgruppsanalyser av deltagande män och kvinnor >60 år visade även hos dem signifikant minskat antal hjärtinfarkter och signifikant lägre dödlighet i den behandlade gruppen [16]. Av de 4 444 deltagarna var 1 021 individer >65 år. Eftersom dödligheten ökar med åldern var den absoluta riskreduktionen vad gäller såväl total dödlighet som hjärtdödlighet dubbelt så stor hos äldre som hos yngre individer. Nyligen har en 8-årsuppföljning av deltagarna i 4S-studien publicerats, och separata analyser av de studiedeltagare som var >65 år vid studiestarten visade signifikant färre dödsfall i interventionsgruppen än i kontrollgruppen (92 jämfört med 120) [17].

I CARE-studien (Cholesterol and Recurrent Events) deltog 4 159 män och postmenopausala kvinnor i åldern 21–75 år, som hade genomgått hjärtinfarkt och hade LDL-kolesterolnivåer mellan 3 och 4,5 mmol/l. I den grupp som erhöll behandling med pravastatin minskades signifikant antalet fall av hjärtinfarkt (dödliga och icke-dödliga) med 24 procent. Subgruppsanalyser av deltagare >60 år visade en signifikant minskad risk med 27 procent [18].

Likaledes visar metaanalyser av data från Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program att behandling med pravastatin minskar risken för koronara händelser även hos äldre individer, dvs >65 år [19]. Data från fyra s k regressionsstudier, där pravastatin använts som lipidsänkare, sammanlänkades (totalt 1 891 deltagare, både män och kvinnor). Hos deltagare <65 år minskade antalet hjärthändelser (dödlig och icke-dödlig hjärtinfarkt) med 55 procent (19 fall i behandlingsgruppen, 35 fall i kontrollgruppen). Motsvarande siffra hos deltagare >65 år var 85 procent (2 fall i behandlingsgruppen, 11 fall i kontrollgruppen).

Den pågående s k Heart Protection Study avser att studera effekter på sjuklighet och dödlighet av såväl kolesterolsänkande behandling med en statin (simvastatin) som antioxidanter (vitamin E, vitamin C och betakaroten) bland 15 454 män och 5 082 kvinnor i åldern 40 till 80 år. Mer än 9 000 av deltagarna var >65 år vid studiestart, och denna grupp kommer att bli föremål för separata analyser [20].

Kostnadseffektivitet

På data från Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), där kolesterolsänkning med simvastatin reducerade både mortalitet och morbiditet hos patienter med angina pectoris eller genomgången hjärtinfarkt (se ovan), har kostnadseffektivitetsberäkningar gjorts [21]. Separata beräkningar gjordes för män och kvinnor i olika åldersgrupper, och behandlingen befanns vara kostnadseffektiv för båda könen och i alla åldrar.

Underbehandling av äldre?

I The Cardiovascular Health Study följdes en kohort av 5 201 män och kvinnor 65 år och äldre i sex år med studiestart 1989.

Initialt behandlades 4,5 procent av männen och 5,9 procent av kvinnorna med lipidsänkare, och motsvarande siffror i slutet av studietiden (1995–1996) var 8,1 respektive 10,0 procent. Av dem som bedömdes uppfylla indikationerna för lipidsänkande behandling var det bara 20 procent av såväl männen som kvinnorna som erhöll sådan behandling under studietiden. Detta gällde även individer med verifierad koronarsjukdom [22]. Benägenheten att insätta lipidsänkande behandling avtog med stigande ålder hos patienten.

Bland postmenopausala kvinnor med befintlig koronarsjukdom i the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS-studien) erhöll dock 47 procent av kvinnorna lipidsänkande behandling [23]. Skillnaden i utfall vad gäller andel som erhöll lipidsänkande behandling i dessa båda studier kan bero på att kvinnorna i den sistnämnda HERS-studien generellt var något yngre och möjligen utgjorde en mer selekterad grupp.

I en amerikansk studie på 500 konsekutiva patienter med hjärtinfarkt (Q-vågsinfarkt) och med LDL-kolesterolnivåer över 3,5 mmol/l var det endast 7 procent bland dem i åldern 60–80 år som behandlades med lipidsänkande farmaka vid remittering till infarktrehabilitering. Motsvarande siffra för personer i åldern 81–100 år var 3 procent. Bland dem som genomgått revaskularisering av kranskärlen och som hade LDL-kolesterolnivåer över 3,5 mmol/l var motsvarande siffror 7 procent [24]. När man tolkar dessa data måste man dock betänka att vissa av dessa patienter i den äldre patientkategorin trots verifierad kranskrärlssjukdom och höga kolesterolnivåer inte är lämpade för lipidsänkande behandling på grund av av samtidig förekomst av annan allvarlig sjukdom eller bristande ordinationsfölsamhet.

Konklusion

Vinsterna med lipidsänkande behandling hos äldre patienter med befintlig koronarsjukdom är sannolikt lika stora som hos yngre. Åldern bör därför i sig inte utgöra något hinder för behandling. Det finns ingen anledning att sätta någon övre åldersgräns för behandling av hyperlipidemi hos äldre vitala individer med god livskvalitet och som har multipla riskfaktorer eller redan befintlig koronarsjukdom. En 65-årig svensk man eller kvinna har idag en förväntad återstående livslängd på ca 15–20 år.

Att reducera kolesterolnivåer har en allt mindre effekt på den relativa risken för koronarsjukdom ju äldre man blir. Trots detta kommer minskningen av den absoluta risken att göra att lipidsänkande behandling hos äldre blir mer effektiv än hos yngre.

Behandlingen följer samma principer och baseras i första hand på livsstilsråd i form av främst kost och motion. Farmakologisk behandling bör ges när så erfordras. Målnivåerna är likaledes desamma.

Däremot finns inte belägg för att rekommendera screening av blodfetter eller behandling av höga blodfetter hos äldre symptomfria individer som saknar övriga kardiovaskulära riskfaktorer.

Referenser

1. Hjärtinfarkt i Stockholms län 1980–1995. Stockholm: Epidemiologiska enheten, Samhällsmedicin, Stockholms läns landsting; 1998. Rapport 2.
2. Hellénus ML, de Faire U, Krakau I, Berglund B. Prevention of cardiovascular disease within the primary health care system – feasibility of a prevention programme within the Sollentuna primary health care catchment area. *Scand J Prim Health Care* 1993;11:68–73.
6. Zimetbaum P, Frishman WH, Ooi WL, Derman MP, Aronson M, Gidez LI, et al. Plasma lipids and lipoproteins and the incidence of car-

- diovascular disease in the very elderly: the Bronx Aging Study. *Arterioscler Thromb* 1992;12:416-23.
7. Kannel WB, Cobb JC. Framingham Study: Risk factors in the age cohort aged 65 and older. In: Lewis B, Mancini M, Farinero E, editors. *Prevention of coronary heart disease in the elderly*. London: Current Medical Literature; 1990. p. 3-17.
 8. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992;70:3-9.
 9. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350:1119-23.
 10. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Ferrucci L, Glynn RJ, et al. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med* 1997;126:753-60.
 12. Santinga JT, Rosman HS, Rubenfire M, Maciejko JJ, Kobylak L, McGovern ME, et al. Efficacy and safety of pravastatin in the long-term treatment of elderly patients with hypercholesterolemia. *Am J Med* 1994;96:509-15.
 13. Lansberg PJ, Mitchell YB, Shapiro D, Kastelein JJ, Altman R, Jerums G, et al. Long-term efficacy and tolerability of simvastatin in a large cohort of elderly hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 1995;116:153-62.
 14. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
 15. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
 16. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997;96:4211-8.
 17. Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, et al. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol* 2000;86:257-62.
 18. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Event Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
 19. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, Pitt B, Bruschke AV, Hoen H, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation* 1995;92:2419-25.
 20. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999;20:725-41.
 21. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:332-6.
 22. Lemaitre RN, Furberg CD, Newman AB, Hulley SB, Gordon DJ, Gottdiener JS, et al. Time trends in the use of cholesterol-lowering agents in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1761-8.
 23. Schrott HG, Bittner V, Vittinghoff E, Herrington DM, Hulley S. Adherence to National Cholesterol Education Program Treatment goals in postmenopausal women with heart disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). The HERS Research Group. *JAMA* 1997;277:1281-6.
 24. Aronow WS. Underutilization of lipid-lowering drugs in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol > 125 mg/dl. *Am J Cardiol* 1998;82:668-9.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

Särtryck Läkartidningen

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 55 kr.

Enligt min erfarenhet



Beställer härmed ex
 av "Enligt min erfarenhet"

.....
 namn

.....
 adress

.....
 postnummer

.....
 postadress

Insändes till Läkartidningen
 Box 5603
 114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
 under särtryck, böcker