Hur hanterar vi patienter som inte tolererar behandling?

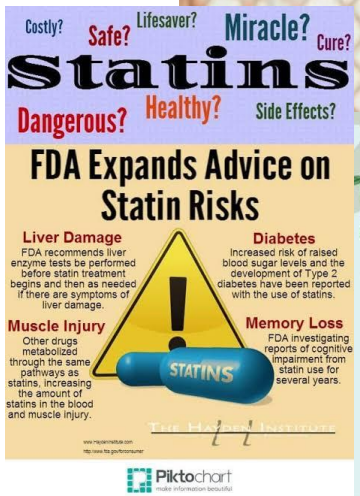


Anna Egerstedt

Bitr ÖL, Skånes universitetssjukhus Lund

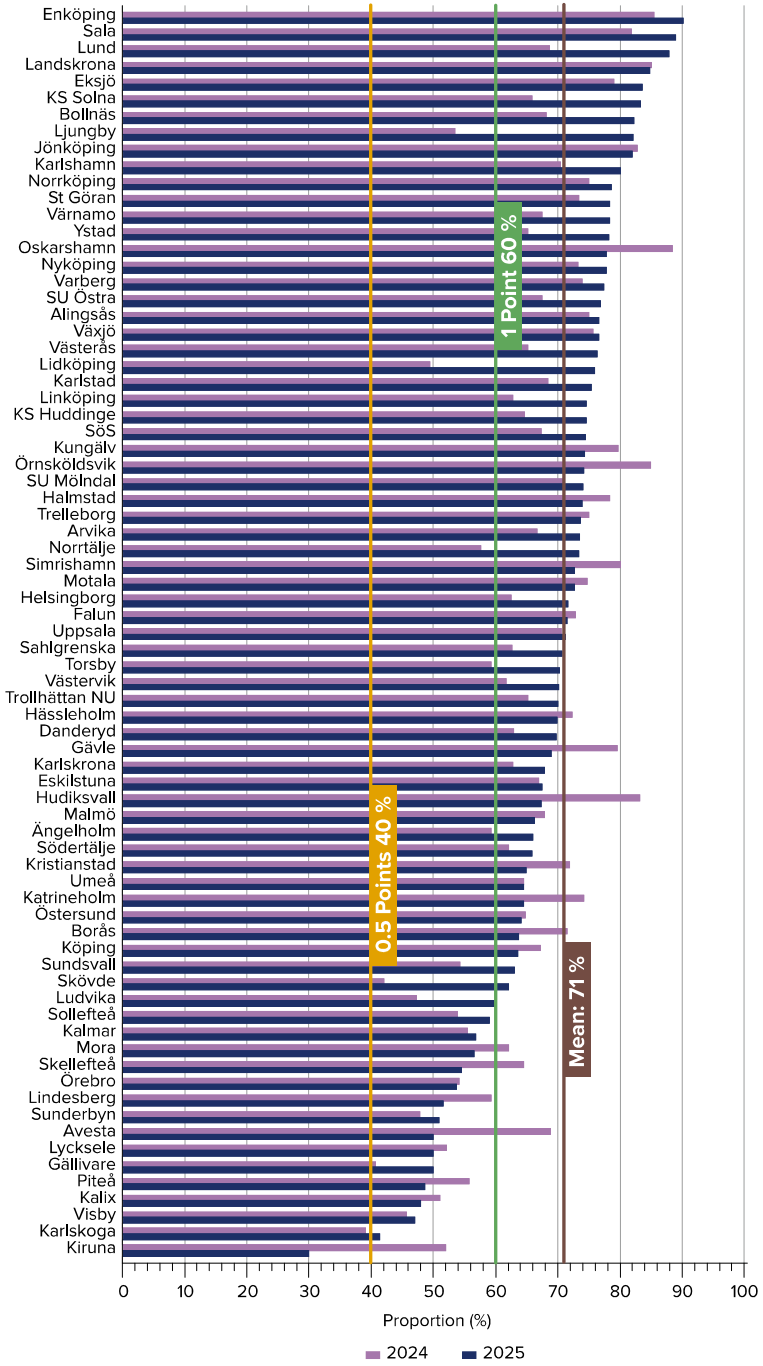
Patientfall - Anders







- En 62-årig man
- Anterior STEMI med PCI mot LAD
- LDL på HIA 3.8 mmol/L
- Atorvastatin 80 mg och Ezetimib 10 mg
- På SEPHIA I uppföljningen har LDL har sjunkit från 3,5 till 1,4 mmol/L
- Men … patienten beskriver nytillkommen muskelvärk och vill sluta med båda läkemedlen. Har läst på nätet. Vad gör du?



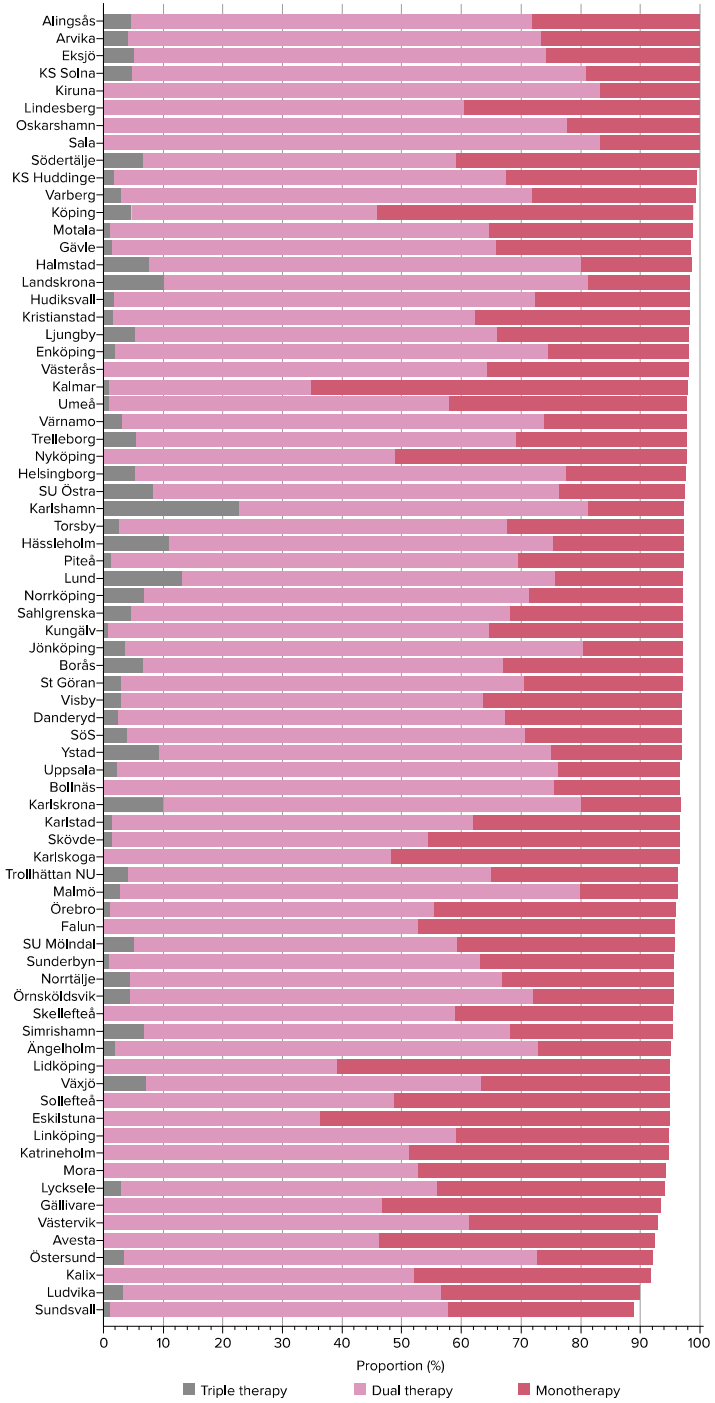
Andel patienter som uppnår målvärde LDL kolesterol < 1.4 mmol/L 12 månader efter hjärtinfarkt i SEPHIA 2025

2025 71%

2024 67%

2023 65%

SWEDEHEART

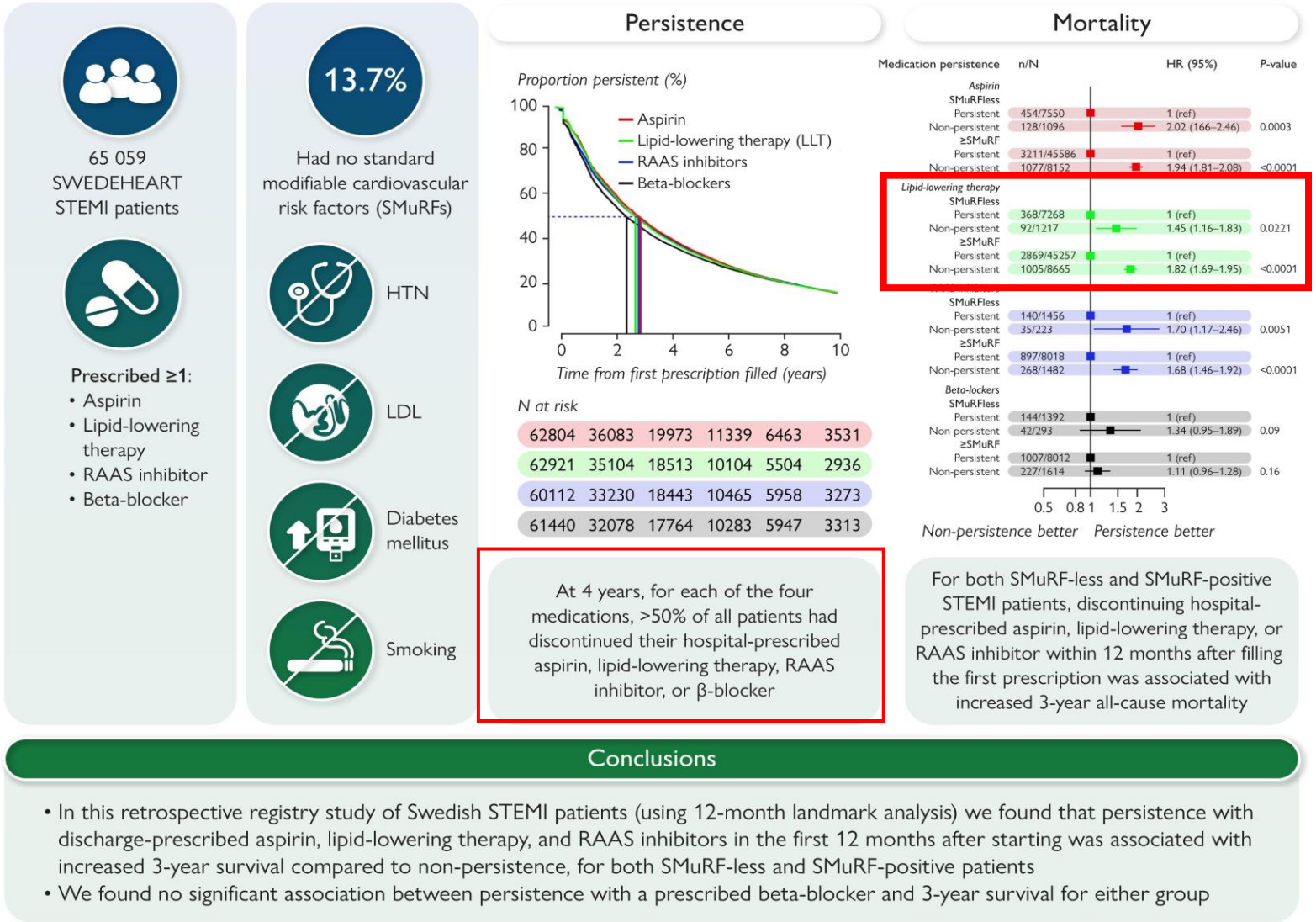


Lipidsänkande behandling vid uppföljning 12 månader efter infarkt

Andelen pateinter 2025 som vid andra uppföljningen fick trippel/duo/moniterapi av lipidsänkande behandling med tillägg av Ezetemib och PCSK9-hämmare. Andelen är mycket större vid andra uppföljningen än första.
Den stora skillnaden mellan center kan också delvis förklara hur väl de olika centerna uppnår målvärdet <1.4 mmol/L.

SWEDEHEART

- 65 059 patienter med STEMI registrerade i Swedeheart 2005-2021
- Retrospektiv studie
- Patienterna som slutade med sin lipidsänkande medicinering under första året efter infarkten var associerad med en 1.5 till 2 ggr ökad 3-års all cause mortality jmf med de patienter som fortsatte sin medicinering efter sin STEMI
- Efter 4 år hade > 50% av alla patienter avslutat sin behandling med ASA, statin, RAAS eller BB



Eur. J. Prev. Cardiol., zwag421, https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwag421

.

FASS - Varningar och försiktighet

- **Varningar och försiktighet**
- Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Atorvastatin Accord.
- om du har allvarliga andningsbesvär
- om du tar eller under de senaste 7 dagarna har tagit ett läkemedel som heter fusidinsyra (ett läkemedel mot bakterieinfektion) via munnen eller som injektion. Kombinationen av fusidinsyra och Atorvastatin Accord kan leda till allvarliga muskelbesvär (rabdomyolys)
- om du tidigare har haft stroke med blödning i hjärnan, eller har små fickor av vätska i hjärnan från tidigare stroke
- om du har njurproblem
- om du har bristande tyroideakörtelfunktion (hypotyroidism)
- om du har haft upprepade eller oförklarliga muskelsmärtor eller muskelproblem personligen eller i familjen
- om du tidigare haft muskelproblem vid behandling med andra lipidsänkande läkemedel (t.ex. andra statiner eller fibrater)
- om du regelbundet dricker stora mängder alkohol
- om du har eller har haft någon leversjukdom
- om du är över 70 år
- Om du har eller har haft myasteni (en sjukdom med allmän muskelsvaghet, i vissa fall även i de muskler som används vid andning) eller okulär myasteni (en sjukdom som orsakar muskelsvaghet i ögat) eftersom statiner ibland kan förvärra tillståndet eller leda till uppkomsten av myasteni (se avsnitt 4).
- Om något av detta stämmer in på dig, behöver din läkare ta blodprover före och troligtvis under behandling med Atorvastatin Accord för att bedöma risken för muskelrelaterade biverkningar. Det är känt att risken för muskelrelaterade biverkningar, såsom rabdomyolys, ökar när vissa läkemedel tas tillsammans (se avsnitt 2 ”Andra läkemedel och Atorvastatin Accord”).
- Tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du har en ihållande muskelsvaghet. Ytterligare tester och läkemedel kan behövas för att undersöka och behandla detta.
- Under behandlingen med detta läkemedel kommer läkaren att kontrollera dig noggrant om du har diabetes eller löper risk att få diabetes. Det är mer troligt att du löper risk att få diabetes om du har höga blodsocker- och höga blodfettnivåer, är överviktig och har högt blodtryck.

Statin associated muscle symptoms (SAMS)



Myalgi	Muskelvärk, ömhet, kramper vanligen utan CK stegring
Myopati	Muskelsymtom med CK > 10.Störst risk första året. Dosberoende.
Rabdomyolys	Sällsynt (0,1%) allvarlig muskelnedbrytning med kraftig CK- ¨stegring >40 ggr. Risk för akut njurskada. Ökad risk vid samtidig fibratbeh.

SAMS i klinisk vardag vs studier: 5.0%–15.0% vs 1.5%–5.0%

När ska CK tas?

- Inte rutinmässigt hos alla statinbehandlade
- Ta CK vid uttalade symtom, svaghet eller misstanke om muskelskada
- Vid alarmerande symtom ta även krea/eGFR, elektrolyter och urin
- Bedöm klinik, styrka, tidsförlopp och CK tillsammans
- Vid kvarstående tilltagande muskelsvaghet/CK-stegring efter utsättning: tänk ovanlig immunmedierad myopati som ger uttalad proximal muskelsvaghet och kraftigt stegrat CK
  -diagnostik: anti-HMGCR antikroppar/muskelbiopsi

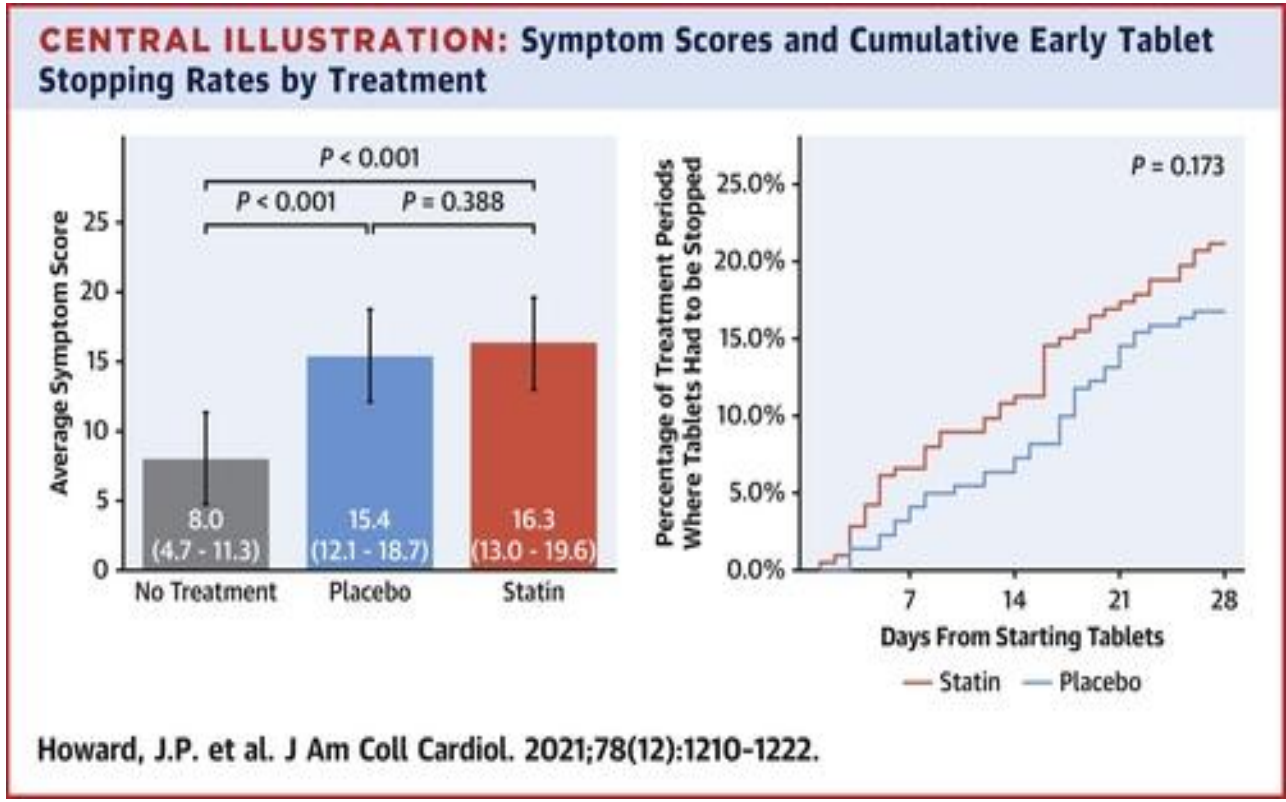
Kliniskt score enligt Statin Muscle Safety Task Force för bedömning av kausalsamband mellan statinbehandling och muskelsymtom.

Kliniska symtom /nya eller oförklarliga muskelsymtom	Poäng
Regional distribution	
Symmetrisk värk i höftflexorer/lår	3
Symmetrisk vadvärk	2
Symmetrisk värk proximalt övre extremiteterna	2
Osymmetrisk, intermittent, ospecifik värk	1
Tidsförlopp efter statininsättning	
Symtomdebut inom 4 veckor	3
Symtomdebut efter 4–12 veckor	2
Symtomdebut efter >12 veckor	1
Effekt av utsättning	
Förbättring inom 2 veckor	2
Förbättring efter 2–4 veckor	1
Förbättras ej (>4 veckor)	0
Effekt av återinsättning	
Samma symtom återkommer inom 4 veckor	3
Samma symtom återkommer efter 4–12 veckor	1
Sannolikhetsnivå för kausalsamband	
Trolig	9–11
Möjlig	7–8
Osannolik	≤6

Nocebo-effekt Patientens förväntan att läkemedlet kommer att ge negativa effekter

SAMSON studien: Bedöma dagliga symtomscore hos 60 pat som tog statiner, placebo eller ingen behandling hos deltagare som tidigare slutat med statiner

- 12 st 1-mån burkar Atorvastatin 20 mg/placebo/ eller tom burk
- Daglig scoring 1-100 via en app
- Noceboeffekten - ratio av symtomen upplevda under statinbehandling/placebobehandlingen
- 49 pat genomförde hela studien på 12 mån
- *6 månader efter att studien avslutades hade 50% av deltagarna återgått till att ta statiner igen*



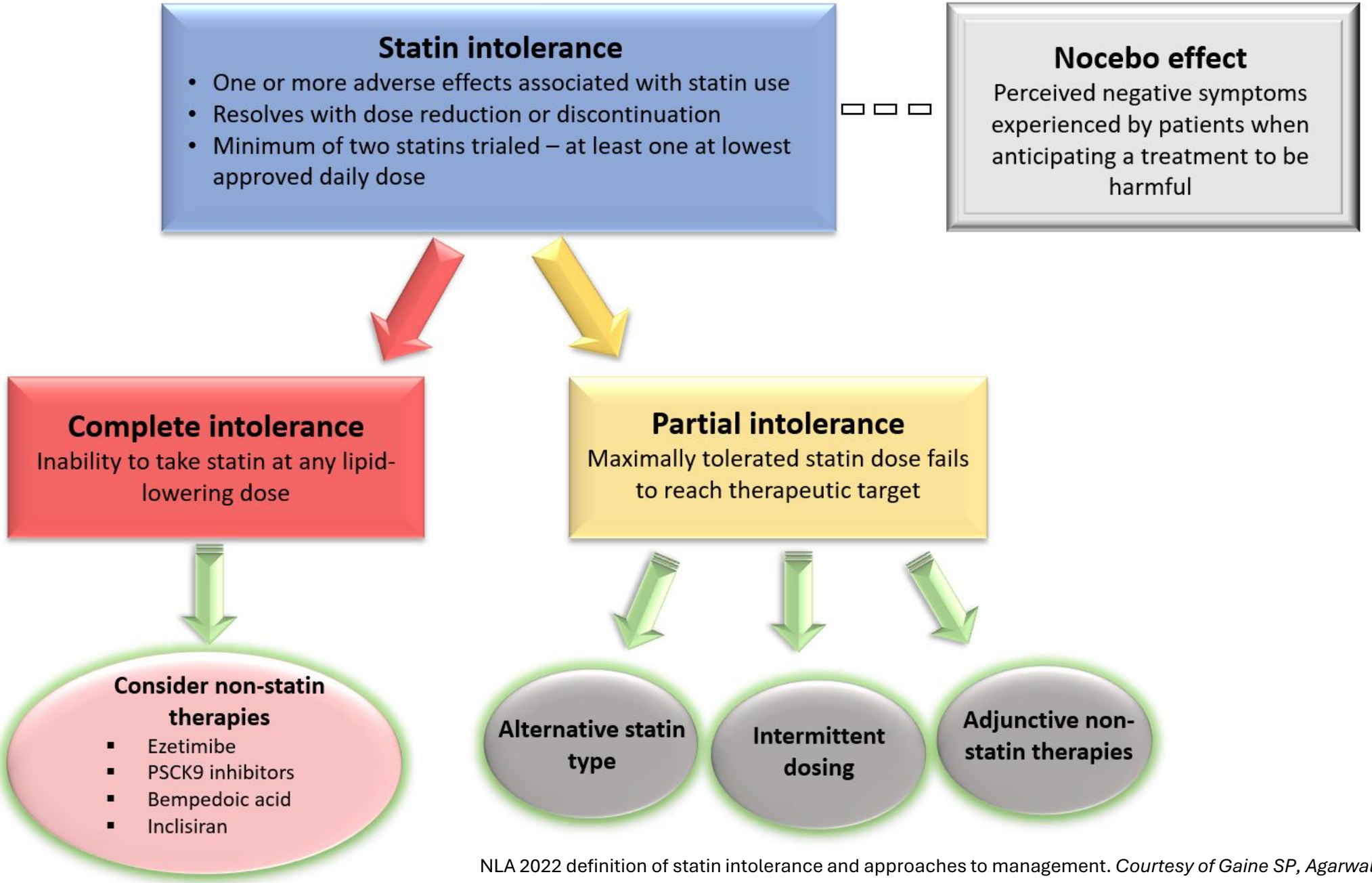
Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials

Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration †

- Individdata från 23 randomiserade, dubbelblinda studier med totalt ca 155 000 patienter
- 19 studier jämförde statin med placebo ,123 940 patienter
- Muskelvärk eller muskelsvaghet rapporterades hos 27,1 % i statin-gruppen jämfört med 26,6 % i placebogruppen
- Statiner medförde en liten riskökning för muskelbesvär (RR 1,03; 95 % KI 1,01–1,06) ffa under förta året
- Endast cirka 1 av 15 rapporterade muskelbesvär under första året kunde tillskrivas statinbehandlingen
- Efter första året sågs ingen signifikant ökad risk för nytillkomna muskelbesvär
- Högintensiv statinbehandling medförde något större riskökning än måttlig intensitet
- Över 90 % av de rapporterade muskelbesvären hos statinbehandlade patienter bedömdes inte bero på statinen

Slutsats:
Statiner orsakar en liten ökning av framför allt lindriga muskelbesvär, främst under första behandlingsåret. Risken är liten i förhållande till statinernas dokumenterade kardiovaskulära nytta.

Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration. The Lancet. 2022;400:832–845



NLA 2022 definition of statin intolerance and approaches to management. *Courtesy of Gaine SP, Agarwala A, Dixon DL, Patel J*

Hantera problemet strukturerat – tro på patienten

Karakterisera	Uteslut andra orsaker	Utsättning	Återinsättning
• Symtom • Lokalisation • Debut efter insättning av statin • Svårighetsgrad	• Hypothyreos • Elektrolytrubbningar • D-vitaminbrist • Njur- och leversjukdom • Alkohol • Fysisk ansträngning • Läkemedelsinteraktion • PMR • Infektion	• Pausa statinen 2 v • Försvinner symtomen inom 2-4 v • Detta talar för statinintolerans	• Kommer symtomen tillbaka vid återinsättning?

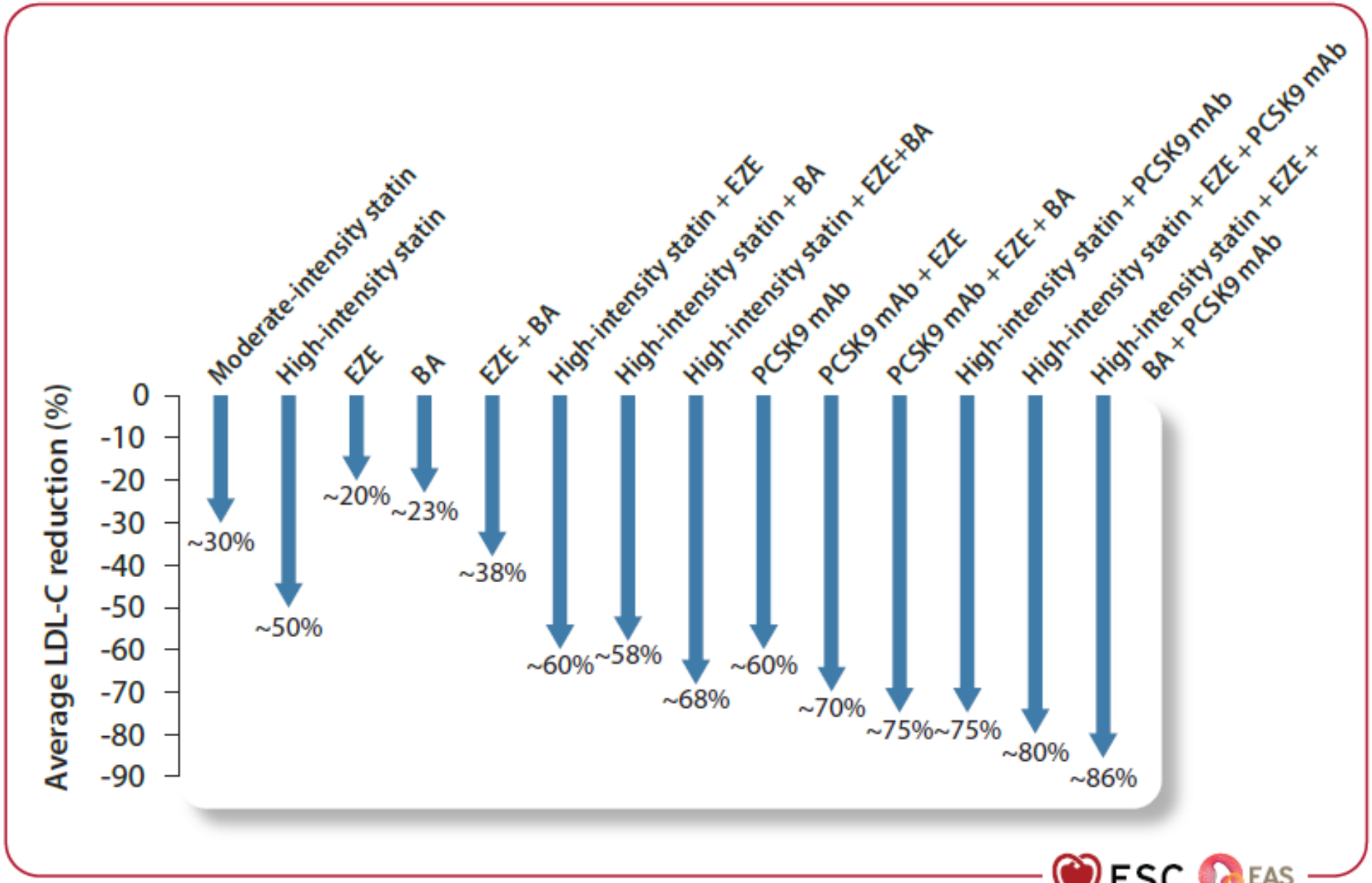


Läkemedelsinteraktioner

Läkemedelsgrupp	Exempel	Mekanism
Makrolidantibiotika	Klaritromycin, erytromycin	CYP3A4-hämning
Azolantimykotika	Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol	CYP3A4-hämning
Kalciumflödeshämmare	Verapamil, diltiazem	CYP3A4-hämning
Antiarytmika	Amiodaron, dronedaron	Metabolism/transportpåverkan
Immunsuppressiva	Ciklosporin, takrolimus	Transportörhämning
Antivirala läkemedel	Ritonavir, cobicistat	Kraftig CYP3A4- och transportörhämning
Fibrater	Gemfibrozil, fenofibrat	Ökad risk för myopati
Kolkicin	Kolkicin	Ökad risk för muskeltoxicitet
Lipidsänkande	Ezetimib	Liten ökad risk, framför allt i kombination med andra riskfaktorer

Efter utredningen - Lägg en plan med patienten

- Efter provtagning för att utesluta andra orsaker. Förmedla att komplett statinintolerans är ovanligt och att valet att avstå lipidsänkande behandling helt genererar en klart ökad risk för återinsjuknande.
- Försök med annan statin och låg dos/överväg okonventionell dosering
- Räkna baklänges vilken behandlingsstrategi som tar patienten till mål LDL
- Öka dosen successivt utifrån tolerans
- Överväg dosering varannan dag, exempelvis rosuvastatin, vid kvarstående besvär
- Kombinera lågdosstatin med ezetimib för att uppnå önskad LDL-sänkning



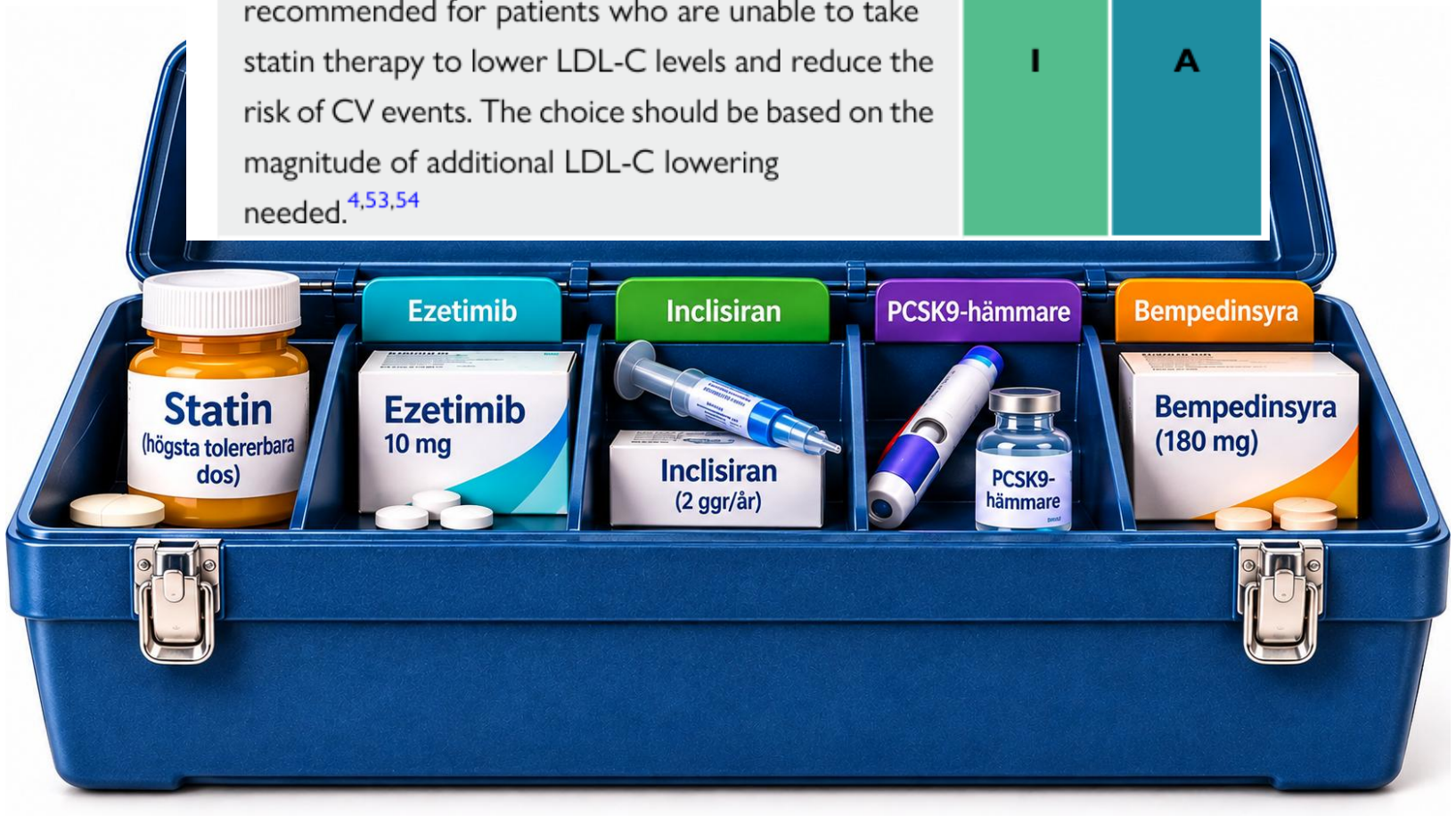
Eur Heart J, Volume 46, Issue 42, 7 November 2025, Pages 4359–4378

Statindoser

Statinbehandling (förväntad LDL sänkning)	Låg-intensiv (<30%)	Måttligt-intensiv (30-49%)	Hög-intensiv (≥50%)
Atorvastatin		10-20 mg	40-80 mg
Rosuvastatin		5-10 mg	20-40 mg
Simvastatin	10 mg	20-40 mg	
Pravastatin	10-20 mg	40-80 mg	

Recommendation Table 2 — Recommendations for pharmacological low-density lipoprotein cholesterol lowering (see also Supplementary data online, Evidence Table 2)

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Non-statin therapies with proven cardiovascular benefit,[c] taken alone or in combination, are recommended for patients who are unable to take statin therapy to lower LDL-C levels and reduce the risk of CV events. The choice should be based on the magnitude of additional LDL-C lowering needed.[4,53,54]	I	A



Ezetimib – 20%

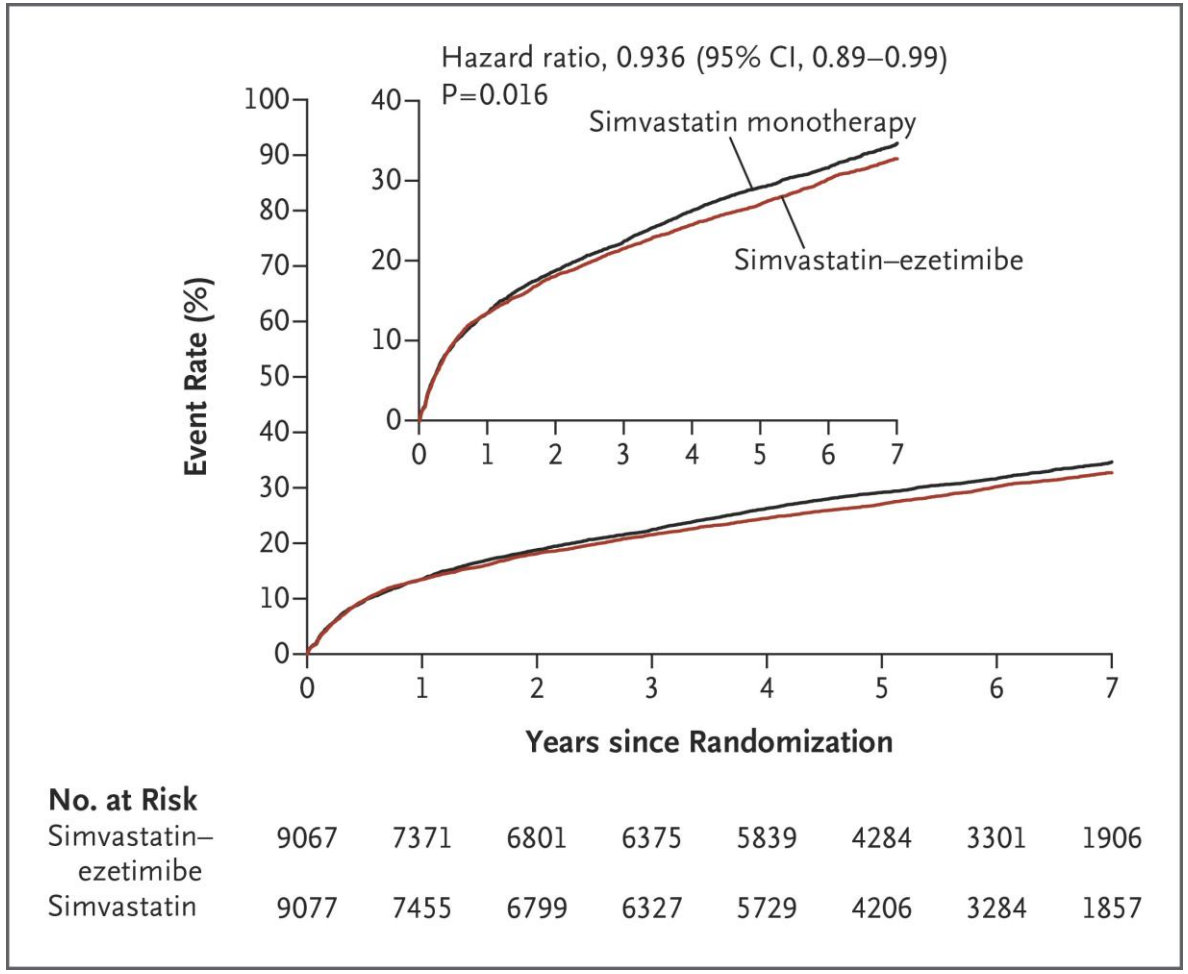
IMPROVE-IT: Undersökte om tillägg av ezetimib till simvastatin ger ytterligare kardiovaskulär nytta efter AKS

- Randomiserad, dubbelblindad, aktivt kontrollerad studie
- 18 144 patienter inlagda med AKS senaste 10 dgr med LDL 1,3-3,2 mmol/L

- Medianuppföljning 6 år

Resultat: Medel-LDL 1,4 mmol/L vs 1,8 mmol/L (24% lägre i ezetimibgruppen)

- Absolut riskreduktion med 2% CV event
- Kardiovaskulär död och total död påverkades inte



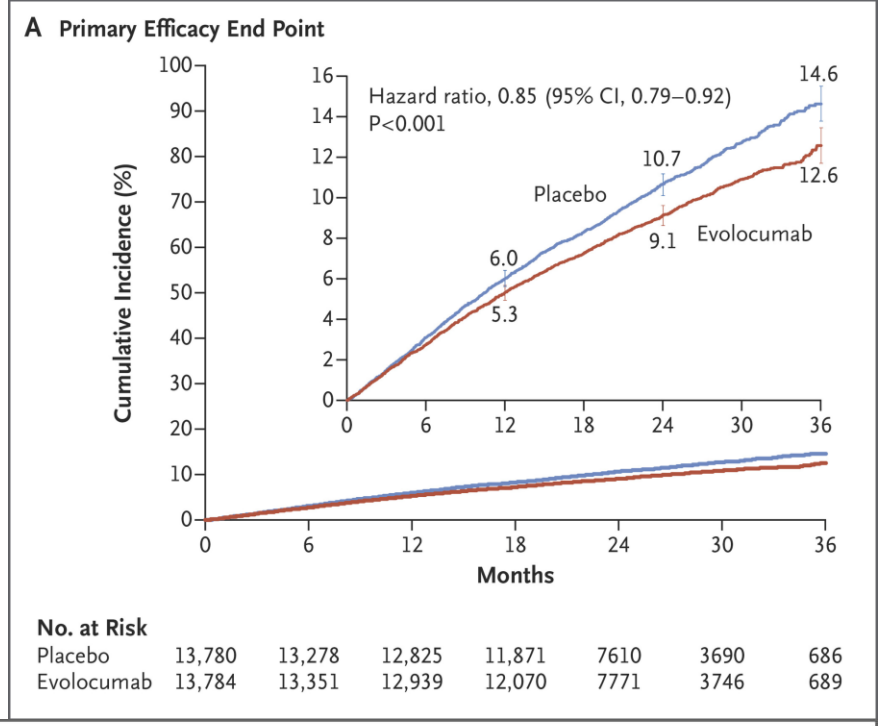
C P Cannon; N Engl J Med 2015;372:2387-2397

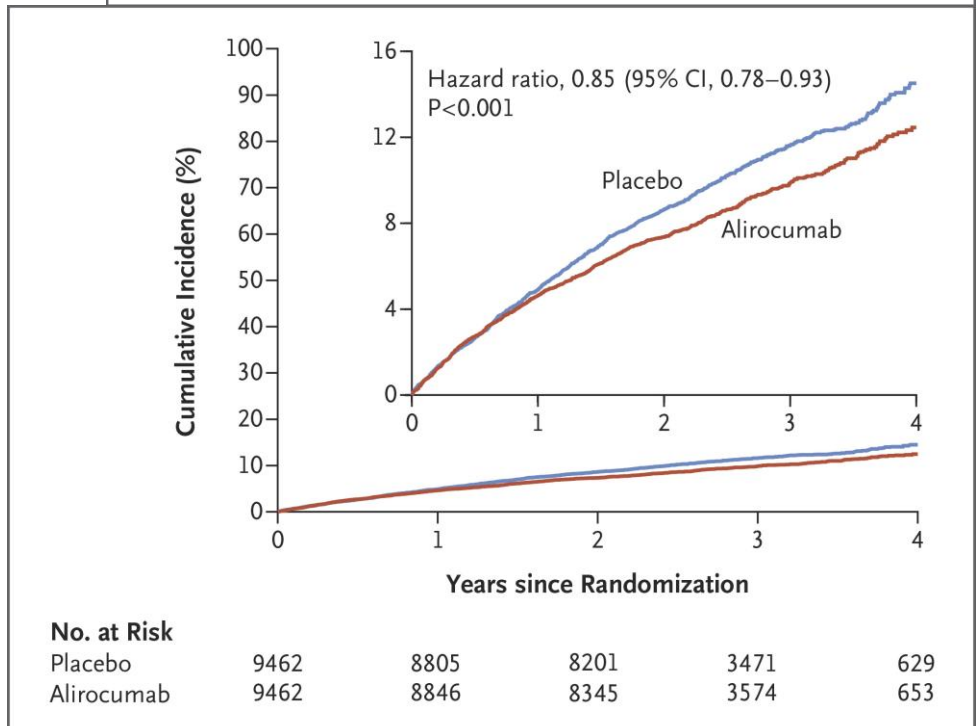
PCSK 9-hämmare – 50%

- **Fourier:** Repatha vs placebo
- 27 500 pat med ASCVD på statin
- Medianppföljning: 2,2 år
- LDL sänkning med 59% till 0,8 mmol/L i median
- 15% relativ riskreduktion
- CV event minskade från 11,3% till 9,8% (HR 0,85)

- **ODYSSEY OUTCOMES**: Praluent 75-150 mg vs placebo
- 18900 patienter med AKS 1-12 mån tidigare på max statin med LDL≥1.8.
- Medianuppföljning: 2,8 år
- LDL sänkning drygt 50%
- MACE minskade med 15%

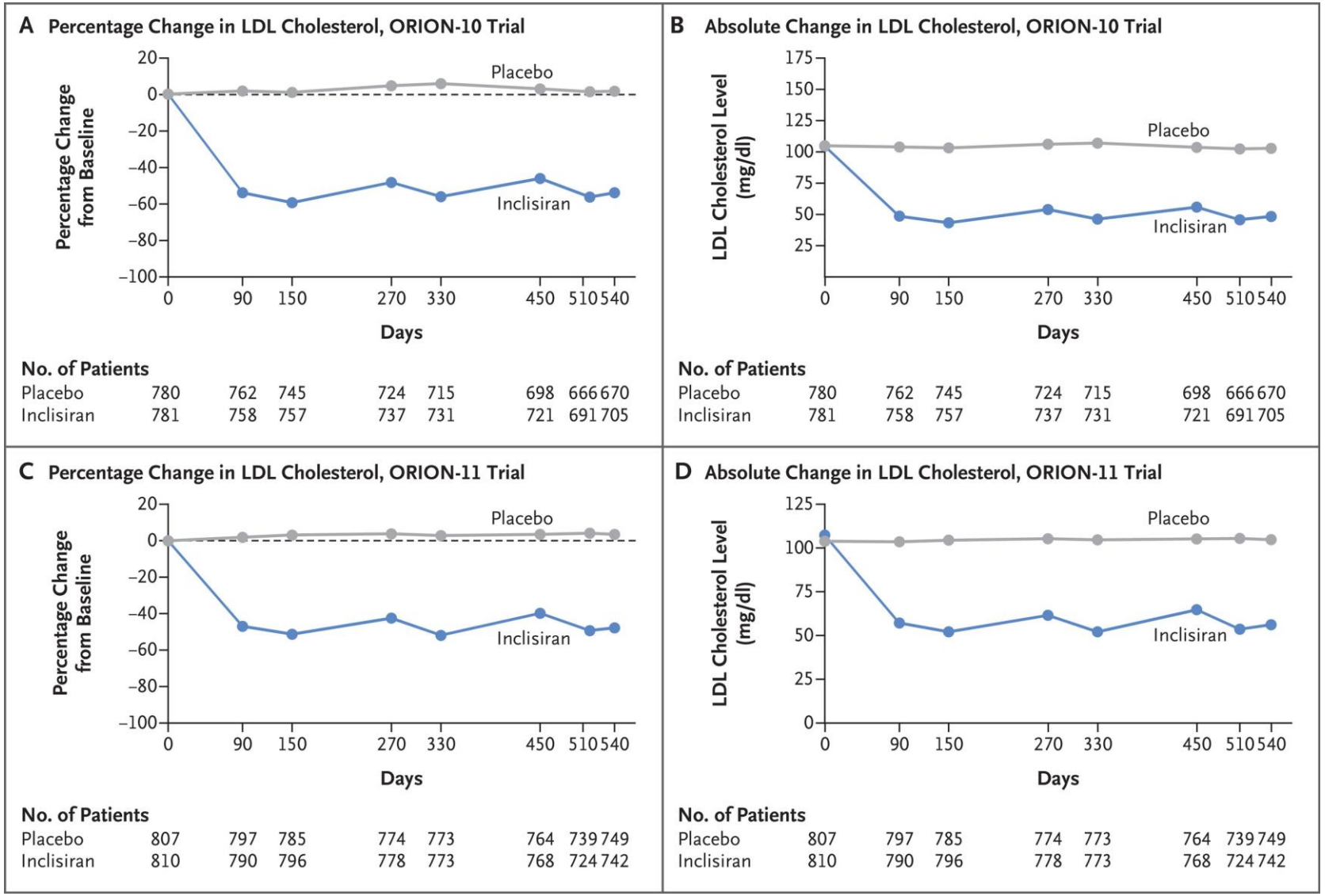
N Engl J Med 2018;379:2097-2107





Inclisiran / Leqvio -50%

- Mkt god evidens för LDL-sänkning med ca 50% jmf med placebo i ORION 10/11
- Väntar på ORION-4 och Victorion-2-prevent för outcome data



Kausik K. Ray; N Engl J Med 2020;382:1507-1519

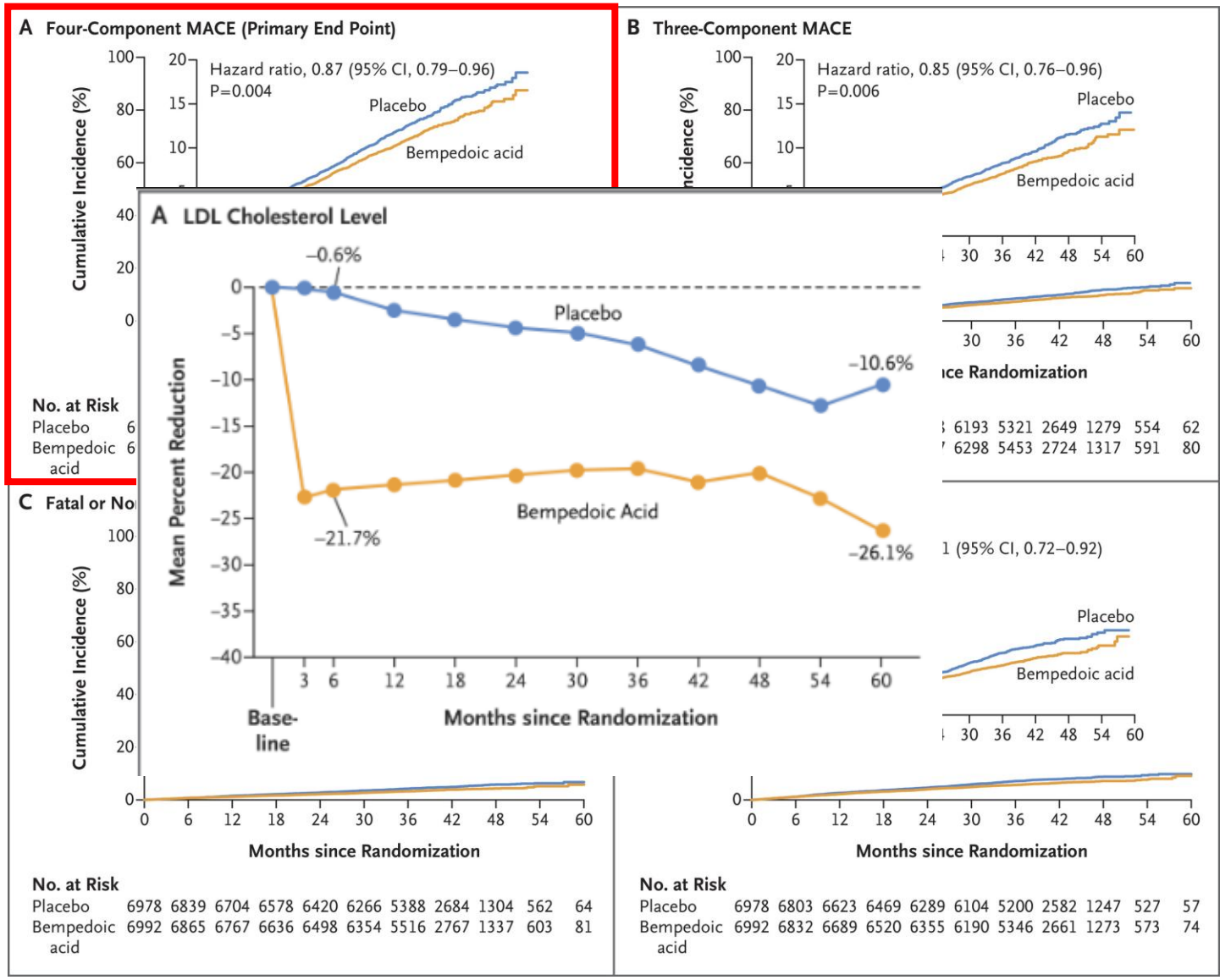
Bempedinsyra – 20%

CLEAR OUTCOMES: Undersökte om bempedinsyra minskar CV händelser hos statinintoleranta patienter

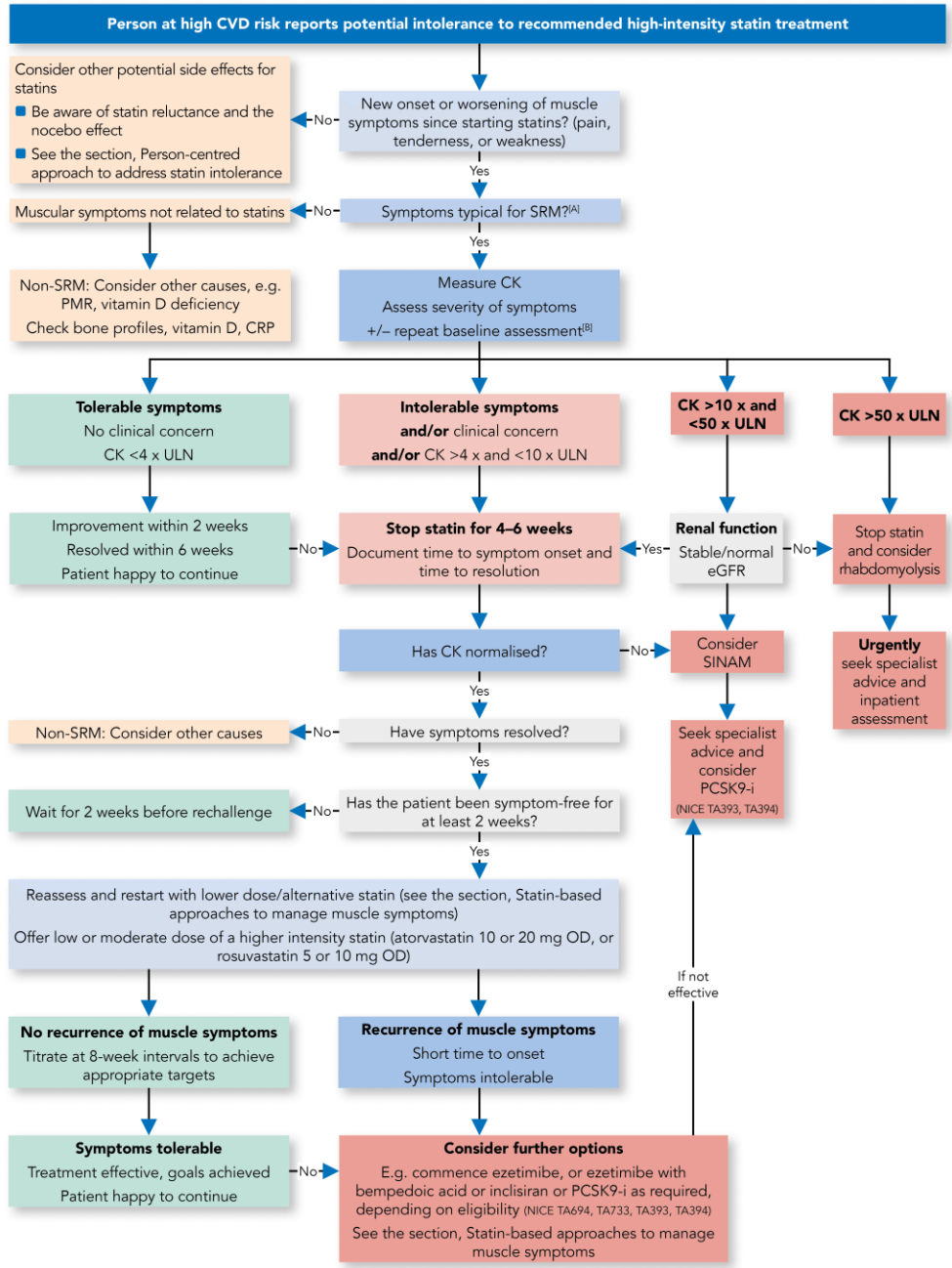
Dubbelblindad RCT med 13970 patienter (70% sek prev/30% prim prev)

Bempedinsyra 180 mg daglien vs placebo 3,4 års uppföljning

Kardiovaskulär död och total dödlighet påverkades inte men bempedinsyra minskade CV händelser med 13%



Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients; S E. Nissen, NEJM 2023;388:1353-1364



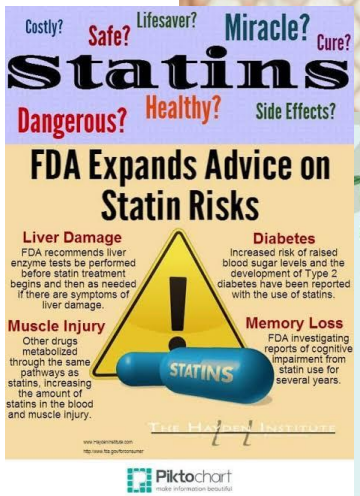
[A] Symmetrical pain and/or weakness in large proximal muscle groups, worsened by exercise

[B] Consider other causes if new onset of muscle symptoms of >2 weeks' duration in a person previously tolerant of statin therapy for >3 months

Abbreviations: CG=clinical guidance; CK=creatinine kinase; CRP=C-reactive protein; CVD=cardiovascular disease; eGFR=estimated glomerular filtration rate; OD=once daily; PCSK9-i=proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; PMR=polymyalgia rheumatica; QS=quality standard; SINAM=statin-induced necrotising autoimmune myopathy; SRM=statin-related muscle toxicity; TA=technology appraisal; ULN=upper limit of normal

Patientfall - Anders







- En 62-årig man
- Anterior STEMI med PCI mot LAD
- LDL på HIA 3.8 mmol/L
- Atorvastatin 80 mg och Ezetimib 10 mg
- På SEPHIA I uppföljningen har LDL har sjunkit från 3,5 till 1,4 mmol/L
- Men … patienten beskriver nytillkommen muskelvärk och vill sluta med båda läkemedlen. Har läst på nätet. Vad gör du?

Upptrappning av atorvastatindos

Stanna på den högsta atorvastatindos som ger acceptabla symtom. Du ska även ta ezetimib 10 mg.

Vecka	Åtgärd	Dosering	Kommentar	Instruktion
1–2	Gör uppehåll med atorvastatin.	-	De flesta statinrelaterade biverkningar brukar försvinna inom några dagar till några veckor. Om symtomen kvarstår efter vecka 2 är det osannolikt att de beror på atorvastatin.	-
3–4	Påbörja atorvastatin 10 mg en dag per vecka. Hämta ut nytt recept på atorvastatin på apoteket. Om du inte redan tar ezetimib, börja med 10 mg. Hämta recept på apoteket.	Atorvastatin 10 mg en gång per vecka. Ezetimib 10 mg per dag.	Har du kvarvarande symtom efter två veckor, gör uppehåll med atorvastatin. Ett annat läkemedel kan behöva provas. Kontakta din vårdgivare.	Om symtomen är acceptabla efter vecka 3–4, gå till vecka 5–6 i schemat.
5–6	Öka atorvastatindosen till 10 mg, en tablett varannan dag. Fortsätt ta ezetimib.	Atorvastatin 10 mg varannan dag. Ezetimib 10 mg per dag.	Dosen är fortsatt mycket låg och de flesta brukar inte känna av några biverkningar. Det finns nu en viss kolesterolsänkande effekt.	Om symtomen är acceptabla efter vecka 5–6, gå till vecka 7–8 i schemat.
7–8	Öka atorvastatindosen till 10 mg per dag. Fortsätt ta ezetimib.	Atorvastatin 10 mg per dag. Ezetimib 10 mg per dag.	Nivån av statin i blodet är låg och risken för biverkningar är fortsatt låg. Den kolesterolsänkande effekten är nu bättre.	Om symtomen är acceptabla efter vecka 7–8, gå till vecka 9–10 i schemat.

Upptrappning av rosuvastatindos

Stanna på den högsta rosuvastatindos som ger acceptabla symtom. Du ska även ta ezetimib 10 mg.

Vecka	Åtgärd	Dosering	Kommentar	Instruktion
1–2	Gör uppehåll med rosuvastatin.	-	De flesta statinrelaterade biverkningar brukar försvinna inom några dagar till några veckor. Om symtomen kvarstår efter vecka 2 är det osannolikt att de beror på rosuvastatin.	-
3–4	Påbörja rosuvastatin 5 mg en dag per vecka. Hämta ut nytt recept på rosuvastatin på apoteket. Om du inte redan tar ezetimib, börja med 10 mg. Hämta recept på apoteket.	Rosuvastatin 5 mg en gång per vecka. Ezetimib 10 mg per dag.	Har du kvarvarande symtom efter två veckor, gör uppehåll med rosuvastatin. Ett annat läkemedel kan behöva provas. Kontakta din vårdgivare.	Om symtomen är acceptabla efter vecka 3–4, gå till vecka 5–6 i schemat.
5–6	Öka rosuvastatin dosen till 5 mg, en tablett varannan dag. Fortsätt ta ezetimib.	Rosuvastatin 5 mg varannan dag. Ezetimib 10 mg per dag.	Dosen är fortsatt mycket låg, och de flesta brukar inte känna av några biverkningar. Det finns nu en viss kolesterolsänkande effekt.	Om symtomen är acceptabla efter vecka 5–6, gå till vecka 7–8 i schemat.

Upptrappningsschema för rosuvastatin

Vecka	Dosering	Kommentar
1–2	Rosuvastatin 10 mg två tabletter per vecka, till exempel måndag och torsdag.	Vi börjar försiktigt med två doser per vecka vilket innebär att den totala mängden läkemedel är låg. De flesta märker inga biverkningar alls i detta skede.
3–4	Rosuvastatin 10 mg varannan dag.	Nu blir behandlingen mer regelbunden. Kroppen vänjer sig successivt vid läkemedlet, och kolesterolet brukar börja sjunka tydligare.
5–6	Rosuvastatin 10 mg dagligen.	Detta är en vanlig underhållsdos för patienter med lägre hjärtkärlrisk. Vid denna nivå ser vi ofta en tydlig och stabil sänkning av kolesterolet, med låg risk för biverkningar.
7–8	Rosuvastatin 10 mg dagligen. Ezetimib 10 mg dagligen.	Börja med ezetimib 10 mg. Tillägg av ezetimib sänker kolesterolet effektivt, med låg risk för biverkningar.
9–10	Rosuvastatin 20 mg två gånger per vecka, övriga dagar 10 mg. Ezetimib 10 mg dagligen.	Nu testar vi försiktigt en högre dos vissa dagar. På så sätt kan vi öka effekten utan plötsliga förändringar. Fortsätt ta ezetimib.
11–12	Rosuvastatin 20 mg varannan dag, 10 mg varannan dag. Ezetimib 10 mg dagligen.	Nu är dosökningen jämnt fördelad över veckan. De flesta som tolererat tidigare steg fortsätter att må bra även här, samtidigt som kolesterolnivåerna sjunker ytterligare. Fortsätt ta ezetimib.
13 och framåt	Rosuvastatin 20 mg dagligen. Ezetimib 10 mg dagligen.	Detta är sista steget i upptrappningen och vi har nått måldosen. Alla steg fram till hit har varit planerade för att säkerställa att behandlingen fortsätter att tolereras väl. Detta är fortfarande bara hälften av maxdosen. Fortsätt ta ezetimib.

Take-home messages

- Ta patientens symtom på allvar – men anta inte automatiskt kausalitet
- CK vid uttalade symtom/svaghet. Inte som rutinprov
- Uteslut sekundära orsaker och läkemedelsinteraktioner
- Sikta på högsta tolererbara statindos + effektiv kombinationsbehandling
- Ingen patient med tidigare infarkt eller motsvarande CV risk skall lämnas utan aktiv LDL-plan. Ge inte upp!
- Acceptera inte onödigt lång tid med otillräcklig LDL-sänkning. Använd kombinationsbehandling och följ upp tills patienten når ett individuellt lämpligt mål.


!
Tack för er uppmärksamhet