

## Risk för kardiovaskulära rebound-effekter efter utsättning av statin?

Föreligger det vetenskaplig evidens för "statin withdrawal effect"? Finns det risk för kardiovaskulära händelser när man vill sätta ut statiner under 2-3 veckor för att se om eventuella biverkningsymtom går tillbaka? Skiljer sig risken i så fall mellan olika statiner? Vilken klinisk relevans kan eventuella rebound-effekter av statin-utsättning tänkas ha?

### SAMMANFATTNING

Risken för kardiovaskulära händelser i samband med utsättning av statiner (även kortvarig utsättning) har framför allt observerats hos hög-riskpatienter, men många av de studier som återfanns var enbart observationsstudier och visade stora metodologiska skillnader. Risken för "rebound-effekter" tycks dessutom vara större hos patienter som fått högintensiv statinbehandling (atorvastatin 40-80 mg eller rosuvastatin 20-40 mg) innan jämfört med lågdosbehandling med andra statiner. Även korttids-utsättande av statiner kan i sådana fall troligen orsaka riskökningar hos patienter som hade höga LDL-värden i början av statinbehandlingen, eller vid utsättning under den akuta fasen av kardiovaskulär sjukdom. Hos patienter i stabil fas som har lågdosbehandling med statiner bedöms tillfällig utsättning under en kortare period på 2-3 veckor vara säker. Statinbehandlingen kan då avslutas direkt utan utfasning. Det har inte framkommit studier där man jämfört risken för rebound-effekter mellan olika statiner.

### Generellt om statiner och utsättning av behandling

Statiner antas ha pleiotropa effekter och utöver den kolesterolsänkande effekten finns troligen även antiinflammatoriska och immunmodulerande egenskaper. Risken för kardiovaskulära händelser i samband med utsättning av statiner kan därför visa individuella skillnader och vara beroende av typ av

kardiovaskulär sjukdom, vilken kardiovaskulär risk den aktuella patienten hade i utgångsläget, behandlingsindikation för statinen (primärpreventivt, eller sekundärprevention) samt patientens underliggande ko-morbiditet.

Akut avbrott i statinbehandlingen t.ex. hos patienter i akutfasen av kranskärlssjukdom har i några studier associerats med ökad mortalitet och ökad risk för tidiga kardiovaskulära komplikationer. *In vitro*- och djurstudier har indikerat att en så kallad "rebound-effekt" kan uppstå när statinbehandling avbryts abrupt.

Rebound-effekten medför bland annat ökad inflammatorisk aktivitet och trombosrisk samt försämrar endotelfunktion i främst hjärtats kranskärl. Detta medför även ökad risk för ischemisk stroke. Kortare tids avbrott (2-3 veckor) av statinbehandlingen antas dock inte medföra en ökad risk för kardiovaskulära händelser om patienten befinner sig i ett kliniskt stabilt tillstånd innan.

### Risk för kardiovaskulär händelse efter några veckors avbrott i statinbehandlingen?

I en sekundär analys till en randomiserad klinisk prövning (HOPE-3) jämfördes effekten av primärprevention mellan rosuvastatin 10 mg och placebo hos patienter 65 år eller äldre med minst en kardiovaskulärriskfaktor. Studien visade att det kan ta flera år innan man ser skillnad mellan behandling med statin och placebo vid primärprevention.

Det har inte framkommit studier som undersökt kortvarig utsättning av statiner hos så kallade lågriskpatienter. Det har inte heller återfunnits specifik information om hur snart (dagar?) förhöjda lipidnivåer uppkommer efter att statinbehandling avslutats, men statiner har som nämnts pleiotropa effekter utöver den kolesterolsänkande effekten.

I en systematisk litteraturoversikt från 2011 summeras att utsättning av statin inför vaskulär operation (mellan tre och fyra dagar innan operation) ökade risken för kardiovaskulär händelse. I översikten inkluderades tre studier relaterat till utsättning av statin inför operation.

I en randomiserad klinisk prövning behandlades patienter med typ 2 diabetes (20-80 år; utan tidigare hjärtkärlsjukdom) med rosuvastatin 10 mg dagligen i 9-15 månader tills en sänkning av LCL-C till en målkoncentration på <100 mg/dL hade uppnåtts. Sedan randomiserades 62 av deltagare till gruppen som stoppade statinbehandlingen, medan 32 deltagare fortsatte behandlingen med rosuvastatin, 10 mg/d. Man kontrollerade lipidstatus i båda grupperna innan behandlingsstart, efter 9 -15 månaders behandling med rosuvastatin och sedan igen efter 10±2 veckor (efter statinstopp i den ena gruppen). I gruppen med statinstopp observerades att en "relapse" hos 79 % av patienterna med en försämring av lipidstatus till nivåer som man ursprungligen uppmätte vid start av statinbehandling. I gruppen som fortsatte med rosuvastatinbehandlingen var det bara en individ (3 %) som visade relapse. Inga CVD-händelser observerades under observationsperioden på ca 10 veckor efter statinstopp.

En annan randomiserad klinisk prövning (n=89) visade att även korta avbrott (tre dagar efter inläggning på grund av ischemisk stroke) i statinbehandlingen hos patienter under den akuta fasen signifikant kan öka risken för morbiditet och mortalitet.

I ytterligare en kohortstudie jämfördes risken för att drabbas av en ny hjärtinfarkt bland patienter som varit inlagda för hjärtinfarkt i relation till följsamhet till statinbehandling (n=105.329). Så kallad "statinintolerans" (t.ex. att avsluta statinbehandling efter hjärtinfarkt pga. biverkningar) var associerat med högre risk att för att drabbas av kardiovaskulär händelse (HR 1.51, 95% CI 1.34-1.70, p<0,001). Patienterna följdes i snitt 1,9-2,3 år och det framkommer inte hur länge patienterna varit utan statin innan den kardiovaskulära händelsen.

### **Skiljer sig risken för rebound-effekter med ökad risk för kardiovaskulära händelser mellan olika statiner?**

Det har inte framkommit jämförande studier där man undersökt risken för rebound-effekter och kardiovaskulära händelser efter utsättning mellan olika statiner.

Rebound-effekten har i högre grad associerats med avslutning av högintensiv statinbehandling. Hos patienter i stabil fas som har lågdosbehandling med statiner bedöms tillfällig utsättning under en kortare period på 2-3 veckor vara säker. Statinbehandlingen kan då avslutas direkt utan utfasning.

*Marielle Figaro, apotekare  
Jörn Schneede, överläkare Klinisk Farmakologi  
ELINOR, Läkemedelscentrum, Region Västerbotten*

Utredningen finns i sin helhet inkl. referenser publicerad på [www.svelic.se](http://www.svelic.se) RELIS database 2022; id.nr. 1699, ELINOR. Risk för kardiovaskulära händelser efter utsättning av statin? ([www.svelic.se](http://www.svelic.se))

#### **Har du frågor om läkemedel?**

ELINOR – Evidensbaserad läkemedelsinformation i norr

Telefon: 090-785 39 10

Måndag – Fredag: 8.30 – 15.00

E-post: [elinor@regionvasterbotten.se](mailto:elinor@regionvasterbotten.se)

Webbformulär:

[www.regionvasterbotten.se/fragaelinor](http://www.regionvasterbotten.se/fragaelinor)

