



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Lavere behandlingsmål for LDL-kolesterol bør innføres

KRONIKK

KJETIL RETTERSTØL

E-post: kjetil.retterstol@medisin.uio.no

Kjetil Retterstøl er dr.med., overlege ved Lipidklinikken, Oslo universitetssykehus og professor ved Avdeling for ernæringsvitenskap, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Amgen, Akcea, Den norske legeforening, Sanofi, Takeda, Chiesi, Bayer, MSD og Sunovion og timehonorar fra MedXplore og Helsedirektoratet.

JOHN MUNKHAUGEN

John Munkhaugen er ph.d. og utdanningskandidat i kardiologi ved Oslo universitetssykehus, Ullevål og seniorforsker ved Medisinsk avdeling, Drammen sykehus og Avdeling for atferdsmedisin, Universitetet i Oslo. Han er leder for forskningsgruppen NORCOR.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Sanofi, Amgen og Bayer.

CHARLOTTE BJÖRK INGUL

Charlotte Björk Ingul er dr.med., spesialist i hjertesykdommer og overlege ved LHL-sykehuset Gardermoen.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar fra Bayer.

JOSTEIN GRIMSMO

Jostein Grimsmo er ph.d. og fagansvarlig overlege ved Hjerterehabiteringsenheten, LHL-sykehuset Gardermoen.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Bayer.

ANNE KASK

Anne Kask er spesialist i hjertesykdommer og overlege ved Hjereteavdelingen, Haukeland universitetssjukehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra Bayer.

HENRIK SCHIRMER

Henrik Schirmer er spesialist i hjertesykdommer, overlege ved Hjertemedisinsk avdeling, Akershus universitetssykehus og professor ved Kardiovaskulær forskningsgruppe (CRG) Campus Ahus, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Han har vært ansvarlig for oppfølging av prematurt hjertesyke og pasienter med medikamentbivirkninger i Troms og Finnmark frem til 2017.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra MSD, Astra Zeneca, Sanofi og forskningsstøtte fra Novartis og Astra Zeneca.

ANNE GRETE SEMB

Anne Grete Semb er ph.d., FESC, spesialist i hjertesykdommer, seniorforsker, overlege og leder for Forebyggende Hjerterevma klinikk, Diakonhjemmet Sykehus. Hun leder prosjekter om forebygging av hjerte- og karsykdom ved revmatiske sykdommer og er sekretær og IT-koordinator for ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy og styremedlem i EAPC Primary Care and Risk Factor Management.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt foredragshonorar fra Merck/Schering-Plough, BMS, UCB, Pfizer/Wyeth, Novartis, Bayer, AbbVie og Lilly og forskningsstøtte fra Lilly.

ERIK EKKER SOLBERG

Erik Ekker Solberg er dr.med., spesialist i indremedisin og i hjertesykdommer, autorisert idrettsmedisiner og tidligere overlege ved Diakonhjemmet Sykehus. Han arbeider nå ved Volvat medisinske senter. Han er tidligere leder av Section for Sports Cardiology og European Society of Cardiology.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Sanofi.

I nye europeiske retningslinjer anbefales et lavere behandlingsmål for LDL-kolesterol enn i de norske retningslinjene. Vi mener flere av de nye behandlingsmålene bør anvendes i Norge.



Illustrasjon: Øivind Hovland

Forståelsen av low density lipoprotein (LDL)-kolesterol i ateroskleroseprosessen er av stor betydning (1). Per mmol/L-reduksjon i LDL-kolesterolet faller relativ risiko for hjerte- og karsykdom med om lag 23 % etter fem års behandling (2-4). Antall år med lavt LDL-kolesterol er viktig: 1 mmol/L lavere LDL-kolesterol i 12 år er assosiert med 30 % lavere risiko for hjerte- og karsykdom, og i løpet av 52 år er risikoen halvert (5). Risikoen reduseres således proporsjonalt med redusert LDL-kolesterol, og langtidsbehandling gir større effekt enn korttidsbehandling.

Sekundærforebygging

Norske retningslinjer anbefaler at pasienter med kjent aterosklerotisk hjerte- og karsykdom tilbys statinbehandling med LDL-kolesterolmål $< 1,8$ mmol/L (6). I de nye europeiske retningslinjene er LDL-kolesterolmålet senket til $< 1,4$ mmol/L (tabell 1). Ved en ny hjerte- og karhendelse mindre enn to år etter den første hendelsen kan LDL-kolesterol $< 1,0$ mmol/L vurderes. Evidensen for nytte og effekt av en verdi $< 1,4$ mmol/L er klassifisert som nivå A, det høyeste nivået, som innebærer at dokumentasjonen er underbygd av flere randomiserte kliniske studier (1, 5, 7). Evidensgraden bak verdien $< 1,0$ mmol/L er ikke like bra, nivå B (1, 8, 9).

Tabell 1

Behandlingsmål for LDL-kolesterol i de nye europeiske retningslinjene (ESC/EAS) (1) og i de nasjonale retningslinjene (6)

Risiko	Risikokategori	LDL-verdi (mmol/L) lavere enn	
		ESC/EAS	Norske
Meget høy	Sekundærforebygging etter ny hendelse under to år etter den forrige	1,0	1,8
	Sekundærforebygging ved kjent aterosklerotisk hjerte- og karsykdom. Primærforebygging ved meget høy risiko ¹	1,4 ²	1,8
Høy	Primærforebygging for personer med høy risiko ³	1,8 ²	2,5
Moderat	Primærforebygging for personer med moderat risiko ⁴	2,6	2,5
Lav	Primærforebygging hos personer med lav risiko ⁵	3	3,0 ⁶

¹Ved diabetes med endeorganskade eller samtidig tilstedeværelse av tre vesentlige risikofaktorer eller ved diabetes type 1 med varighet over 20 år, ved alvorlig kronisk nyresykdom med eGFR < 30 mL/min/1,73 m², ved familiær hyperkolesterolemi med tillegg av minst én vesentlig risikofaktor, ved en beregnet skårisiko > 10 % for tiårsrisiko for dødelig kardiovaskulær sykdom.

²I tillegg bør LDL-kolesterolnivået reduseres med minst 50 % fra utgangsverdien.

³Betydelig økt nivå av én enkeltrisikofaktor som totalkolesterol > 8 mmol/L eller LDL-kolesterol > 4,9 mmol/L, systolisk blodtrykk ≥ 180 mm Hg, diastolisk blodtrykk ≥ 110 mm Hg, eller familiær hyperkolesterolemi uten andre vesentlige risikofaktorer, moderat kronisk nyresykdom (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²) og ved skårisiko ≥ 5 % og < 10 %.

⁴Diabetes med varighet < 10 år, uten andre risikofaktorer og alder < 35 år ved type 1 og < 50 år ved type 2, skårisiko ≥ 1 % og < 5 %.

⁵SCORE-risiko < 1 %. Vesentlige risikofaktorer er: sosial isolasjon, fedme, manglende fysisk aktivitet, psykososialt stress, tidlig hjerte- og karsykdom i familien (menn: < 55 år og kvinner: < 60 år), kronisk inflammatorisk sykdom, alvorlig psykiatrisk lidelse, hivinfeksjon, atrieflimmer, venstre ventrikkel- hypertrofi, kronisk nyresykdom, obstruktivt søvnapné syndrom, ikke-alkoholisk fettlever.

⁶Eller 30–40 % reduksjon fra utgangsverdien.

Primærforebygging

Norske retningslinjer anfører at personer uten hjerte- og karsykdom som har indikasjon for behandling med statiner, vil få betydelig redusert risiko ved å senke LDL-kolesterol med 30–40 % eller < 3,0 mmol/L (6). Ved familiære hyperlipidemier og diabetes anbefales LDL-kolesterolmål < 2,5 mmol/L, redusert til < 1,8 mmol/L ved familiær hyperkolesterolemi der behandling først startes etter 40 års alder.

I de europeiske retningslinjene (1) legges en svak føring (*may be considered*) for LDL-kolesterolnivået i primærforebygging hos pasienter med *lav* risiko (tabell 1), og et mål på < 3,0 mmol/L kan vurderes. Ved *moderat* risiko kan LDL-kolesterolmålet < 2,6 mmol/L vurderes. Moderat risiko omfatter blant annet pasienter med diabetes type 1 under 35 år eller diabetes type 2 under 50 år samt ved diabetesvarighet kortere enn ti år og fravær av andre risikofaktorer. Ved primærforebygging ved *høy* og *meget høy risiko* anbefaler de europeiske retningslinjene et LDL-kolesterolmål lavere enn henholdsvis 1,8 mmol/L og 1,4 mmol/L i tillegg til at LDL-kolesterolnivået bør reduseres med minst 50 % fra

utgangsverdien.

Vi støtter LDL-kolesterolmålet $< 1,4$ mmol/L og $< 1,8$ mmol/L ved primærforebygging for pasienter med henholdsvis meget høy og høy risiko

I begge retningslinjene er prinsippet å gradere behandlingsmålet etter den totale kardiovaskulære risikoen. Jo høyere risiko, desto lavere behandlingsmål. I Norge anbefaler vi NORRISK 2-kalkulatoren (10) i stedet for europeiske risikokalkulatorer. Selv om totalkolesterolverdien benyttes når man taster inn i kalkulatoren, defineres behandlingsmålet ved LDL-kolesterol, både i de norske og europeiske retningslinjene. Ved primærforebygging av familiær hyperkolesterolemi angir de norske retningslinjene et LDL-kolesterolmål på $< 2,5$ mmol/L, i motsetning til $< 1,4$ – $1,8$ mmol/L i de europeiske retningslinjene.

Det mangler studier der man sammenligner de ulike behandlingsmålene opp mot kliniske endepunkter i primærforebygging. De lave LDL-kolesterolmålene anbefalt i primærforebygging er derfor ekstrapolert fra studier rundt sekundærforebygging (9, 11), med støtte av andre typer studier (5, 7, 12, 13).

Kan målene oppnås?

For å svare på om LDL-kolesterolmålene kan oppnås i klinisk praksis, må vi først diskutere hvilke faktorer som påvirker LDL-kolesterolkontroll. Allerede etter tre dager påvirker kostendring LDL-kolesterolet (14), og de første to døgnene etter et hjerteinfarkt kan nivået falle med mer enn 30 %. Tiltak bør derfor ikke baseres på én enkelt LDL-kolesterolmåling.

Vedvarende mangel på måloppnåelse skyldes gjerne for lav dose statin og/eller lav medikamentetterlevelse (15), men også genetiske forhold kan spille inn. Frykt for bivirkninger fører til at noen slutter, men subjektive bivirkninger er nesten like vanlig i placebogruppen som i statingruppen (16). Ved bivirkninger kan statindosen forsøksvis halveres. Da øker LDL-kolesterolet kun med 6–8 %, men tillegg av ezetimib vil mer enn kompensere for dette, slik at LDL-kolesterolverdien ender opp 11–15 % lavere enn den var før statindosen ble halvert (17).

I en norsk undersøkelse blant kroniske koronarpasienter beregnet man at median LDL-kolesterolverdi kunne ha vært $< 1,4$ mmol/L ved høy medikamentetterlevelse og optimal statinbehandling pluss ezetimib 10 mg (18), og hverken inflammatorisk leddsykdom, systemisk inflammasjon eller antirevmatisk medikasjon var til hinder for å senke LDL-kolesterol til $< 1,8$ mmol/L eller $< 2,5$ mmol/L (19). Dette betyr at de fleste pasienter kan nå et LDL-kolesterolmål $< 1,8$ mmol/L og at det for mange også kan være realistisk å komme under $1,4$ mmol/L, selv uten bruk av patentbeskyttede medisiner som proprotein konvertase subtilisin/kexin type 9-hemmere (PCSK9-hemmere). For dem med særlig høye verdier er det umulig å nå LDL-kolesterol $< 1,4$ mmol/L uten bruk av PCSK9-hemmere, men i Norge har et smalt refusjonskriterium for dette medikamentet (20) foreløpig begrenset bruken.

Konklusjon

Vi støtter at de nye lave behandlingsmålene i sekundærprevensjon tas i bruk i Norge (21, 22). Vi støtter også LDL-kolesterolmålet $< 1,4$ mmol/L og $< 1,8$ mmol/L ved primærforebygging for pasienter med henholdsvis meget høy og høy risiko, men med forbehold om større grad av individuell tilpassing enn det som nå er angitt i de europeiske retningslinjene for forebygging av hjerte- og karsykdom.

LITTERATUR:

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88. [PubMed][CrossRef]

2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81. [PubMed][CrossRef]
3. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–90. [PubMed][CrossRef]
4. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–405. [PubMed][CrossRef]
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72. [PubMed][CrossRef]
6. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom> Lest 20.12.2020.
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97. [PubMed][CrossRef]
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22. [PubMed][CrossRef]
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107. [PubMed][CrossRef]
10. Selmer R, Iglund J, Ariansen I et al. NORRISK 2: A Norwegian risk model for acute cerebral stroke and myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 773–82. [PubMed][CrossRef]
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–9. [PubMed][CrossRef]
12. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2021–31. [PubMed][CrossRef]
13. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019; 381: 1547–56. [PubMed][CrossRef]
14. Gaundal L, Myhrstad MCW, Leder L et al. Beneficial effect on serum cholesterol levels, but not glycaemic regulation, after replacing SFA with PUFA for 3 d: a randomised crossover trial. *Br J Nutr* 2020; 1–11. [PubMed][CrossRef]
15. Munkhaugen J, Sverre E, Otterstad JE et al. Medical and psychosocial factors and unfavourable low-density lipoprotein cholesterol control in coronary patients. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 981–9. [PubMed][CrossRef]
16. Kristiansen O, Vethe NT, Peersen K et al. Effect of atorvastatin on muscle symptoms in coronary heart disease patients with self-perceived statin muscle side-effects: a randomized, double blinded crossover trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; pvaa076.
17. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012; 223: 251–61. [PubMed][CrossRef]
18. Munkhaugen J, Sverre E, Peersen K et al. Is the novel LDL-cholesterol goal <1.4 mmol/L achievable without a PCSK9 inhibitor in a chronic coronary population from clinical practice? *Eur J Prev Cardiol* 2020; 2047487320923187. [PubMed][CrossRef]
19. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J et al. Systemic inflammation in patients with inflammatory joint diseases does not influence statin dose needed to obtain LDL cholesterol goal in cardiovascular prevention. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1544–50. [PubMed][CrossRef]
20. Helfo. Individuell stønad til kolesterolsenkende legemidler (PCSK9-hemmere). <https://www.helfo.no/regelverk-og-takster/blareseptordningen-forhandsgodkjent-og-individuell-stonad/blaresept-og-individuell-stonad/individuell-stonad-til-kolesterolsenkende-legemidler-pcsk9-hemmere/individuell-stonad-til-kolesterolsenkende-legemidler-pcsk9-hemmere> Lest 20.12.2020.

21. Bonarjee V, Rösner A, Fink TS. NCS – Kvalitetsutvalgets vurdering 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Hjerteforum 2020; 33: 36–8.
22. Hovland A, Bøgsrud MP, Retterstol K. Felles uttalelse til NCS – Kvalitetsutvalg 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Hjerteforum 2020; 33..

Publisert: 22. januar 2021. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0761

Mottatt 1.10.2020, første revisjon innsendt 25.11.2020, godkjent 4.1.2021.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no