

# Familiær hyperkolesterolemi – mindre farlig enn antatt?



## Kommentar og debatt

Heterozygot familiær hyperkolesterolemi er antatt å være en alvorlig tilstand, med en betydelig overhyppighet av prematur koronarsykdom og tidlig død. Dette har medført anbefaling om tidlig identifisering av personer med tilstanden og profylaktisk lipidsenkende behandling. Vi har gjennomgått studier som hyppig omtales i Tidsskriftet for å dokumentere betydelig overhyppighet og overdødelighet av prematur hjerte- og karsykdom hos personer med heterozygot familiær hyperkolesterolemi.

Vi fant at disse studiene hadde betydelige metodologiske mangler som overveiende sannsynlig overestimerer sykkelighet og dødelighet forbundet med familiær hyperkolesterolemi. Forekomsten av prematur hjerte- og karsykdom varierer betydelig mellom slekter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi. Denne variasjonen skyldes trolig samtidig forekomst av andre kardiovaskulære risikofaktorer og er antakelig uten sammenheng med kolesterolnivå i den enkelte slekt. Det finnes slekter med tilstanden med normal eller nær normal forekomst av hjerte- og karsykdommer. Slike slekter er trolig underrepresentert i undersøkelser som ofte siteres for å dokumentere helsefaren ved heterozygot familiær hyperkolesterolemi. Vi postulerer derfor at dette trolig er en mindre alvorlig sykdom enn tidligere antatt. De ressurser som blir brukt på denne pasientgruppen, bør derfor vurderes kritisk opp mot andre helseproblemer i befolkningen.

Familiær hyperkolesterolemi er en dominant arvelig tilstand som medfører forhøyet kolesterolnivå i serum og økt forekomst og økt dødelighet av iskemisk hjertesykdom. Ubehandlet angis 50 % av menn som er heterozygote for familiær hyperkolesterolemi å få hjerte- og karsykdom før 50 års alder, tilsvarende 50 % av kvinner før 60 års alder (1–5). Levealderen angis å være redusert med 20–30 år (2). Det er om lag 13 900 personer med familiær hyperkolesterolemi i Norge (2).

Den høye forekomsten av prematur iskemisk hjertesykdom har medført anbefaling

**Sven M. Carlsen**  
Medisinsk avdeling  
Endokrinologisk seksjon  
Regionsykehuset i Trondheim  
7006 Trondheim

**Irene Hetlevik**  
Institutt for samfunnsmedisinske fag  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Medisinsk-teknisk forskningssenter  
7489 Trondheim

☞ Se også side 1022

om å undersøke slektninger til personer med familiær hyperkolesterolemi og andre som kan mistenkes å ha sykdommen. Det anbefales å vurdere medikamentell kolesterol-senkende behandling allerede fra 12–13 års alder (4, 6).

Det er i Norge åpnet adgang for oppsøkende genetisk testing av personer som kan mistenkes å ha en alvorlig arvelig sykdom. I prosessen som ledet frem til denne avgjørelsen, ble blant annet familiær hyperkolesterolemi brukt som modellsykdom. Med modellsykdom forstår vi i denne sammenheng en genetisk betinget sykdom som medfører betydelig helsefare og hvor det foreligger forebyggende behandling med veldokumentert effekt på sykkelighet og/eller dødelighet. Ved å tillate oppsøkende genetisk testing for å påvise sykdom, har man flyttet en viktig etisk grense i norsk medisin. Medikamentell forebyggende behandling fra tidlige ungdomsår har også etiske aspekter (6).

Vi har sett nærmere på dokumentasjonsgrunnlaget for risikoprediksjon og risikoreduksjon ved familiær hyperkolesterolemi.

### Forekomst av hjerte- og karsykdommer

Det er i hovedsakelig to studier som refereres når forekomsten av hjerte- og karsykdommer ved familiær hyperkolesterolemi angis (7, 8). I den ene undersøkelsen inngikk pasienter med familiær hyperkolesterolemi kontrollert enten ved en indremedisinsk klinikk, en kardiologisk klinikk eller en hudpoliklinikk (7). Samtidig med hyperkolesterolemi skulle det foreligge xantelasmer hos indekspersonen eller en slektning (ikke nærmere definert). Trolig kom de fleste av indekspersonene i kontakt med helsevesenet og ble inkludert i studien grunnet egen hjerte- og karsykdom eller pga. prematur iske-

misk hjertesykdom i nær slekt. Følgelig kan slekter med lav forekomst av hjerte- og karsykdommer være underrepresentert.

I den andre studien inngikk pasienter med angina pectoris henvist til angiografi. Personer med familiær hyperkolesterolemi ble sammenliknet med normokolesterolemiske røykere. Høy forekomst av hjerte- og karsykdommer hos anginapasier henvist til koronar angiografi måtte forventes, og tendensen ble forsterket av at studien (publisert i 1981) ble utført på et tidspunkt da terskelen for henvisning til koronar angiografi var vesentlig høyere enn i dag (8).

I en annen studie hadde om lag 70 % av mennene og 45–50 % av kvinnene med familiær hyperkolesterolemi hjertesykdom ved fylte 50 år. Rekrutteringen ble gjort fra en lipidforskningsklinikk i perioden 1972–78 (9). Det kunne forventes at personer med familiær hyperkolesterolemi og deres slektninger henvist til en lipidforskningsklinikk i 1970-årene, da undersøkelse av kolesterolnivå var uvanlig, hadde høy forekomst av hjertesykdom (10).

### Prospektive studier

Det foreligger lite dokumentasjon fra prospektive studier på forekomsten av hjerte- og karsykdommer ved familiær hyperkolesterolemi. Vi har funnet en studie med betydelig overhyppighet av hjerte- og karsykdom hos yngre personer (10). De fleste var henvist for xantomknuter eller hjerte- og karsykdom eller med slik familiehistorie. Forfatterne kommenterer at personer eller slekter med lav forekomst av iskemisk hjertesykdom sannsynligvis er underrepresentert. Totaldødeligheten var ikke økt hos personer over 60 år. Blant deltakerne i aldersgruppen 20–39 år hadde 21 % av mennene og 26 % av kvinnene familieanamnese på prematurt hjerteinfarkt, mens tallene for aldersgruppen 60–74 år kun var 7 % og 3 % (10).

Dette viser at det finnes slekter med familiær hyperkolesterolemi og normal forekomst av hjerte- og karsykdom. Slike slekter vil trolig være underrepresentert i pasientmaterialer rekruttert fra sykehuspoliklinikker og vil i mindre grad være identifisert av helsevesenet. Ny intensiv oppmerksomhet omkring screening vil sannsynligvis medføre at også slekter med lav forekomst av hjerte- og karsykdommer identifiseres og behandles som høyrisikogruppe. Det synes ikke å være forskjeller i kolesterolnivå, men heller samtidig forekomst av andre risikofaktorer som skiller familiær hyperkolesterolemi-slekter med hensyn på forekomst av prematur hjerte- og karsykdom (8, 11).

### Forventet levetid ved familiær hyperkolesterolemi

I en norsk undersøkelse fra 1975 fant man at halvparten av menn og kvinner med familiær hyperkolesterolemi var døde ved henholdsvis 66 og 74,5 års alder. Dette tilsvarte

en reduksjonen i forventet levetid på henholdsvis ti og sju år (12). I en stor slekt med familiær hyperkolesterolemi og med xantelasmer og arcus lipoides som i familiær hyperkolesterolemi-slekter flest, var det uendret levealder hos affiserte medlemmer. Mange med høyt serum-kolesterol levde faktisk helt opp i 70- og 80-årsalderen (13).

Påstanden om at familiær hyperkolesterolemi medfører en reduksjon av forventet levealder med 20–30 år er basert på utenlandske studier med betydelige designmessige svakheter (2). Den norske undersøkelsen med mer beskjeden reduksjon av forventet levetid synes mindre vektlagt (10) og er sjelden referert i artikler i Tidsskriftet som omtaler familiær hyperkolesterolemi.

### Familiær hyperkolesterolemi som årsak til prematur koronarsykdom

I Norge er dødeligheten av iskemisk hjertesykdom og plutselig uventet død i aldersgruppen 40–49 år redusert med 41 % hos menn og 35 % hos kvinner fra 1966 til 1989 (14). Trolig er forekomsten av iskemisk hjertesykdom hos personer med familiær hyperkolesterolemi redusert i samme periode. Gamle undersøkelser vil derfor overestimerer forekomsten av hjerte- og karsykdommer hos personer med familiær hyperkolesterolemi i Norge i dag.

Familiær hyperkolesterolemi foreligger kun hos 3–4 % av personer med prematurt hjerteinfarkt, mens familiær kombinert hyperlipidemi er 3–4 ganger så hyppig (15). En bred satsing på oppsøkende genetisk testing og forebyggende medikamentell behandling av familiær hyperkolesterolemi vil derfor innvirke lite på forekomsten av prematur koronarsykdom i befolkningen.

Identifikasjon av personer med familiær hyperkolesterolemi er vanskelig. Voksne personer med sykdommen har vanligvis kolesterolnivå i området 7–12 mmol/l (16). 900 000 nordmenn har et serum-kolesterolnivå på over 6,5 mmol/l (17). Flesteparten av disse kan være kandidater for genetisk testing. Gruppen kan reduseres ved hjelp av stamtavle, men dette er det komplisert og tidkrevende å bruke i allmennpraksis, stedet hvor letingen etter personer med familiær hyperkolesterolemi må begynne.

### Betydningen av økt forekomst av diabetes

Type 2-diabetes øker forekomsten av hjerte- og karsykdommer 2–4 ganger. Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag fant 73 % økt forekomst av diabetes, vesentlig type 2, hos personer i aldersgruppen 30–40 år fra 1985 til 1996 (K. Midthjell, personlig meddelelse). Det har trolig også vært en økning i forekomsten fra 1970-årene og frem til 1985. Samlet har det trolig vært minst en dobling av diabetesforekomsten blant menn i aldersgruppen 30–50 år. Det er sannsynlig at dette igjen har økt forekomsten av hjerte- og karsykdommer som skyldes diabetes.

Data for forekomst og dødelighet av hjerte- og karsykdom ved familiær hyperkolesterolemi er i stor grad fra 1970-årene, enten ved at studien er utført på det tidspunktet eller at man retrospektivt har inkludert avdøde slektsmedlemmer. I 1970-årene var dødeligheten av iskemisk hjertesykdom og plutselig uventet død blant yngre menn i Norge nesten dobbelt så høy som i dag (14). I denne perioden økte trolig dødeligheten av hjerte- og karsykdom som skyldes diabetes betydelig. Av dette følger at dødeligheten av hjerte- og karsykdom hos den ikke-diabetiske befolkning som også inkluderer personer med familiær hyperkolesterolemi, trolig er betydelig redusert i samme periode. Nedgangen i forekomsten av iskemisk hjertesykdom og plutselig uventet død har vært jevn gjennom hele tidsperioden og kan derfor bare i beskjeden grad skyldes medikamentell lipidsenkende behandling (14). Slik behandling av familiær hyperkolesterolemi eller andre hyperlipidemier fikk ikke noe vesentlig omfang i Norge før i 1990-årene.

### Diskusjon

Familiær hyperkolesterolemi medfører økt forekomst og økt dødelighet av hjerte- og karsykdom, først og fremst iskemisk hjertesykdom og plutselig uventet død. Men det er tvilsomt om familiær hyperkolesterolemi medfører en slik betydelig økt forekomst av hjerte- og karsykdom som norske leger inn-til nå kan ha fått inntrykk av.

Det finnes slekter med familiær hyperkolesterolemi uten økt forekomst av hjerte- og karsykdommer. Vi har sannsynliggjort at slike slekter er underrepresentert i studier som brukes som dokumentasjon på den høye forekomsten av hjerte- og karsykdommer hos personer med familiær hyperkolesterolemi. Vi har ikke funnet nyere studier som er uten de metodologiske svakheter vi har påpekt.

Vi har sannsynliggjort redusert forekomst av hjerte- og karsykdom ved familiær hyperkolesterolemi sammenholdt med 1970-årene. Dette kan ikke være genetisk betinget, men må i det alt vesentlige skyldes gunstige endringer i kostholdet og/eller livsstilsfaktorer. Dette viser betydningen av kost- og livstilsintervensjon for å redusere forekomsten av hjerte- og karsykdom, også hos personer med familiær hyperkolesterolemi.

Vi kjenner ikke til tverrsnittundersøkelser av en befolkning for å identifisere alle med familiær hyperkolesterolemi. Bare slik kan det frembringes pålitelig informasjon om forekomsten av iskemisk hjertesykdom ved familiær hyperkolesterolemi. Inntil slik kunnskap foreligger, bør de undersøkelsene som angir den laveste forekomsten legges til grunn. Dette fordi de påviste metodologiske svakheter sannsynliggjør en betydelig overestimering av forekomsten av hjerte- og karsykdommer ved familiær hyperkolesterolemi.

Reduksjonen i forekomsten av hjerte- og

karsykdom i Norge er større enn det som er påvist ved primær- og sekundærprofylakse med lipidsenkende medikamenter (18–20) og mer i samsvar med det man finner ved kostintervensjon etter moderne prinsipper (21–23). Det er ikke ved familiær hyperkolesterolemi vist at primærprofylaktisk medikamentell lipidsenkende behandling reduserer forekomsten og dødeligheten av iskemisk hjertesykdom. Vi mener derfor at det vitenskapelige grunnlaget for primærprofylaktisk lipidsenkende behandling av barn og unge ikke er til stede og at anbefalingene om nærmest obligat behandling av voksne med familiær hyperkolesterolemi er utilstrekkelig dokumentert.

Av ovenstående følger at fundamentet for oppsøkende genetisk testing for familiær hyperkolesterolemi er utilstrekkelig og at det dermed var uheldig at familiær hyperkolesterolemi ble brukt som modell sykdom da Stortinget besluttet å tillate slik virksomhet.

En nylig publisert studie som støtter våre synspunkter, var gjort på personer henvist til en lipidpoliklinikk. Den viser økt totaldødelighet ved familiær hyperkolesterolemi der det er prematur død hos førstegradsslektninger. Derimot finner man ingen vesentlig økt dødelighet ved familiær hyperkolesterolemi uten prematur død hos førstegradsslektninger. Man merker seg at 51 av 113 identifiserte slekter med familiær hyperkolesterolemi var uten vesentlig økt totaldødelighet (11).

Vi mener ikke at personer med familiær hyperkolesterolemi skal neglisjeres. En grundig anamnestic og klinisk vurdering etterfulgt av gjennomgang av kost og livsstil bør alltid utføres. Helsevesenet bør imidlertid tone risikoen for iskemisk hjertesykdom ved familiær hyperkolesterolemi betydelig ned. Vi vet lite eller intet om hvilke negative helseeffekter risikofokusering kan ha. Pasientene bør informeres om at det de selv kan gjøre ved kost- og livsstilstiltak, uavhengig av effekten dette har på lipidnivåene, trolig betyr mer enn det som eventuelt kan oppnås ved medikamentell lipidsenkende behandling.

Ut fra vår tolking av litteraturen er trolig familiær hyperkolesterolemi en mer benign tilstand enn det hittil er gitt inntrykk av. Dette bør få konsekvenser både for den informasjon helsevesenet kommer med ved familiær hyperkolesterolemi og for ressursbruken på området, som kritisk bør vurderes opp mot andre helseproblemer i befolkningen.

#### Litteratur

1. Leren TP, Bakken KS, Rødningen OK, Gundersen KE, Sundvold H, Berg K et al. Genteknologisk diagnostikk av familiær hyperkolesterolemi. Tidsskrift Nor Lægeforen 1997; 117: 678–81.
2. Leren TP, Ose L. Er det behov for genteknologisk/cellebiologisk diagnostikk av familiær hyperkolesterolemi? Tidsskrift Nor Lægeforen 1997; 117: 681–3.
3. Ose L. Behandling av familiær hyperkolesterolemi. Tidsskr Nor Lægeforen 1987; 107: 2836–8.

4. Ose L, Tonstad S, Vesterhus P, Weffring KW. Diagnose og behandling av familiær hyperkolesterolemi hos barn og ungdom. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 3499–503.
5. Leren TP. Bruk av genteknologi i en slektsbasert høyrisikostراتيجية for å diagnostisere familiær hyperkolesterolemi. Hjerte- og karsykdommer i praksis 1999; 1: 1–3.
6. Ose L, Tonstad S. The detection and management of dyslipidemia in children and adolescents. Acta Pædiatr 1995; 84: 1213–5.
7. Slack J. Risk of ischemic heart disease in familial hyperlipoproteinaemic states. Lancet 1969; 2: 1380–2.
8. Sugrue DD, Thompson GR, Oakley CM, Trayner IM, Steiner RE. Contrasting patterns of coronary atherosclerosis in normocholesterolemic smokers and patients with familial hypercholesterolaemia. BMJ 1981; 283: 1358–60.
9. Gagne C, Moorjani S, Brun D, Toussaint M, Lupien P-J. Heterozygous familial hypercholesterolemia. Relationships between plasma lipids, lipoproteins, clinical manifestations and ischemic heart disease in men and women. Atherosclerosis 1979; 34: 13–24.
10. Scientific steering committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ 1991; 303: 893–6.
11. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Lombardi MP, Havekes LM, Frants RR, Kastelein JJ et al. Additional risk factors influence excess mortality in heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2000; 149: 421–5.
12. Heiberg A. The risk of atherosclerotic vascular disease in subjects with xanthomatosis. Acta Med Scand 1975; 198: 249–61.
13. Harlan WR, Graham JB. Familial hypercholesterolemia: a genetic and metabolic study. Medicine 1966; 45: 77–108.
14. Krüger Ø, Aase A, Westin S. Ischemic heart disease mortality among men in Norway: reversal of urban-rural difference between 1966 and 1989. J Epidemiol Community Health 1995; 49: 271–6.
15. Superko HR. Beyond LDL cholesterol reduction. Circulation 1996; 94: 2351–4.
16. Leren TP. Gentesting versus klinisk diagnostikk ved familiær hyperkolesterolemi. Lipidforum 1998; 24: 5–8.
17. Wærsted A, Hannisdal K, red. Terapi anbefaling: behandling av hyperlipidemi. Nytt fra Statens legemiddelkontroll 1995; 6 (suppl): 1–20.
18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–9.
19. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301–7.
20. 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. N Engl J Med 1996; 335: 1001–9.
21. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994; 343: 1454–9.
22. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Bolaki L, Singh R. An Indian experiment with nutritional modulation in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1992; 69: 879–85.
23. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S et al. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. BMJ 1992; 304: 1015–9.

○