

## Familiær hyperkolesterolemi – prognose og behandling

Sven M. Carlsen & Irene Hetlevik postulerer i Tidsskriftet nr. 9/2001 at familiær hyperkolesterolemi er en mindre alvorlig sykdom enn tidligere antatt (1). De påstår at det i tidligere undersøkelser har vært en overrepresentasjon av pasienter med særlig høy risiko, og at den generelle reduksjonen i hjerte- og karsykdom i løpet av de siste 30 år også gjelder pasienter med familiær hyperkolesterolemi.

Selv om livsstilsendringer, inkludert røykeslutt, også har effekt hos pasienter med familiær hyperkolesterolemi, er risikoen for hjerte- og karsykdom høy. Dette gjelder til og med pasienter som er under behandling. Dette er basert på nyere data fra the Simon Broome Register i England (2). I denne undersøkelsen, som er utført prospektivt fra 1980 til 1995 hos pasienter som er under spesialistbehandling, viser det seg at kvinner med familiær hyperkolesterolemi i alderen 20–39 år har 125 ganger økt risiko for hjerte- og kardød (2). Det tilsvarende tallet for menn er 48. Således er familiær hyperkolesterolemi fortsatt en alvorlig sykdom, med betydelig økt risiko for hjerte- og karsykdom.

Carlsen & Hetlevik (1) tar også avstand fra omfattende bruk av kolesterolsenkende medikamenter ved familiær hyperkolesterolemi. De fremstiller det som om livsstilsendringer alene skulle være nok. Dette er i strid med alle internasjonale vurderinger og anbefalinger (3, 4).

Moderne behandling av pasienter med familiær hyperkolesterolemi baseres på en individuell vurdering av totalrisikoen for hjerte- og karsykdom (3). I denne vurderingen trekkes det inn informasjon om alle risikofaktorer. Fordi det er nivået av LDL-kolesterol som er den dominerende risikofaktor hos disse pasientene (5), og fordi uttalt kolesterolreduksjon er nødvendig for å få regresjon av aterosklerose, skal imidlertid alle før eller siden ha kolesterolsenkende medikamenter. Behandlingsstart varierer, men når behandlingen først er startet, er behandlingsmålet det samme som i sekundærprofylakse (totalkolesterol < 5 mmol/l, LDL-kolesterol < 3 mmol/l) (3). For pasienter som i utgangspunktet har en totalkolesterolverdi i området 7–15 mmol/l, er det urealistisk å oppnå disse målene kun ved kostomlegging. Kolesterolsenkende medikamenter er derfor en av grunnpilarene ved behandling av pasienter med familiær hyperkolesterolemi.

Oslo

Trond P. Leren  
Serena Tonstad  
Leiv Ose

### Litteratur

1. Carlsen SM, Hetlevik I. Familiær hyperkolesterolemi – mindre farlig enn antatt? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1127–9.
2. Scientific steering committee on behalf of the Simon Broome Register group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999; 142: 105–12.
3. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancini G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendation of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199–270.
4. Familial hypercholesterolaemia (FH). Report of a WHO consultation. Genève: World Health Organization, 1997.
5. Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001; 87: 547–53.

### S.M. Carlsen & I. Hetlevik svarer:

Trond Leren og medarbeidere fastholder at familiær hyperkolesterolemi er en tilstand som medfører massiv overhyppighet av hjerte- og karsykdommer. Vi betviler den vitenskapelige dokumentasjonen i dette uttalelse og refererer til studier der man finner en vesentlig lavere forekomst av hjerte- og karsykdommer ved familiær hyperkolesterolemi (1). Leren og medarbeidere viser til Simon Broome Register i England for å støtte sitt syn. Dette registeret er beheftet med de samme mangler som vi påviste i vår artikkel, idet mange av pasientene var henvist til de deltakende lipidklinikker grunnet egen sykehistorie eller familiehistorie med hjertesykdom. I en publikasjon fra dette registeret konstateres det da også at pasienter uten symptomatisk hjertesykdom trolig er underrepresentert (2).

Vi har lett etter nyere studier som ikke er beheftet med de påpekte metodologiske svakheter. Siden Leren og medarbeidere heller ikke refererer til studier uten slike svakheter, forstår vi det slik at de heller ikke har funnet noen. Vi fant derimot en studie som viste at i 51 av 113 (45 %) av familier med familiær hyperkolesterolemi var det ingen vesentlig økt forekomst av hjertesykdom (3). I en helt fersk publikasjon fra samme gruppe konstateres det at om lag 40 % av alle personer med *ubehandlet* familiær hyperkolesterolemi har normal livslengde og at risikoen for tidlig død varierer betydelig mellom familier med familiær hyperkolesterolemi. Denne variasjonen peker mot en sterk interaksjon med miljøfaktorer (4), f.eks. kosthold.

Behandlingsmål fremkommer ved konsensus. At det kan påvises behandlingseff-

ekter over definerte behandlingsmål, er ikke tilstrekkelig til å anbefale dem som mål i en populasjon uten nærmere vurdering, bl.a. av ressursbruk (5).

Trondheim

Sven M. Carlsen  
Irene Hetlevik

### Litteratur

1. Carlsen SM, Hetlevik I. Familiær hyperkolesterolemi. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 127–9.
2. 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.
3. 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.
4. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PHEM, Smelt AHM, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001; 322: 1019–23.
5. Hetlevik I, Holmen J, Ellekjær H, Gjelsvik B, Kimsaas A, Meland E. Kliniske retningslinjer for hypertensjon. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 3037–41.

## Gentesting og behandling ved familiær hyperkolesterolemi

Pål Smith stiller i en lederartikkel i Tidsskriftet nr. 9/2001 spørsmål om genteknologisk diagnostikk av familiær hyperkolesterolemi er etisk og økonomisk riktig (1). Ett av hans momenter i denne sammenheng er at man ved slik diagnostikk kan komme til å diagnostisere personer med forholdsvis lave kolesterolverdier.

Det er to hovedgrupper av pasienter som blir henvist til genteknologisk diagnostikk med tanke på familiær hyperkolesterolemi. Den ene er de som på forhånd har fått påvist hyperkolesterolemi (> 7–8 mmol/l). Den andre er nære slektninger til allerede diagnostiserte pasienter. Det er i denne gruppen man kan finne de personene med relativt lave kolesterolverdier som Smith bekymrer seg for.

Det er godt dokumentert at det å undersøke nære slektninger til allerede diagnostiserte pasienter er den billigste og mest effektive måten å diagnostisere pasienter med familiær hyperkolesterolemi på (2, 3). I denne situasjonen har genteknologisk diagnostikk både en sensitivitet og en spesifisitet på nær 1,0. Bruk av klassiske kriterier (kolesterolmåling, xantomer) er ikke i nærheten av dette, og vil føre til at man i en del tilfeller rett og slett ikke kan avgjøre om slektningen har arvet sykdommen eller ikke. En slik situa-

sjon er etisk meget betenkelig. Når det gjelder de få med relativt lave kolesterolverdier, vil disse til og med feilaktig bli «frikjent» ut fra de klassiske kriteriene. Konsekvensen av dette vil være at man da overser muligheten for at deres barn kan arve sykdommen. Vi har i denne sammenheng mange eksempler på at barn med familiær hyperkolesterolemi kan utvikle betraktelig høyere kolesterolverdier enn det forelderen med familiær hyperkolesterolemi har.

Smith er også redd for sykeliggjøring av disse personene (1). Det er ikke vi. Pasienter som tilhører slekter med familiær hyperkolesterolemi, vet som regel på forhånd at det er et «hjerte- og karproblem» i slekten. Gentesting er dessuten frivillig. Forut for prøvetakingen får de informasjon om gentesten og om mulige konsekvenser av denne.

Når det gjelder behandling av pasienter med familiær hyperkolesterolemi, baseres denne på en totalvurdering av pasientens risiko for å utvikle hjerte- og karsykdom (4). Her trekkes mange forskjellige risikofaktorer inn i vurderingen. Likeledes benyttes det et vidt spekter av farmakologiske og ikke-farmakologiske behandlingsprinsipper. Vi stiller oss uforstående til at Smith på lederplass betegner denne internasjonalt anerkjente tilnærming til pasienter med familiær hyperkolesterolemi som lite nyansert.

Oso

Trond P. Leren  
Serena Tonstad  
Leiv Ose

#### Litteratur

1. Smith P. Kolesterol – hva nå? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1022.
2. Umans-Eckenhausen MA, Defesche J, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of the first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. Lancet 2001; 357: 165–8.
3. Familial hypercholesterolemia (FH). Report of a WHO consultation. Genève: World Health Organization, 1997.
4. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendation of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. Atherosclerosis 1998; 140: 199–270.

#### P. Smith svarer:

Lederartikler i Tidsskriftet skal blant annet kommentere artikler som kan ha et kontroversielt innhold. Innlegget til Trond Leren og medarbeidere tyder i hvert fall på at jeg har lyktes i så måte. Nå er ikke uenigheten mellom oss så stor når vi kommer til bunnen, men jeg synes nok at Carlsen & Hetleviks artikkel (1) påpeker noe som blir viktigere og viktigere etter hvert som gentesting muliggjør identifikasjon av stadig flere gener assosiert med sykdom. Et arveanlegg er ikke en sykdom i seg selv, heller ikke det umiddelbare genetiske uttrykk. Derimot er det neppe særlig uenighet om at det er kon-

sekvensen av genuttrykket som er avgjørende. Jeg har understreket at man må være åpen for at moderat hyperlipidemi kan være mindre farlig hos personer fra slekter med lav forekomst av hjerte- og karsykdom, og at dette kunne bety at en aggressiv gentesting kunne stigmatisere individer med svært lav sykdomsrisiko. Her er jeg enig med Carlsen & Hetlevik (1).

Min lederartikkel skulle ikke være et korstog mot de diagnostiske og terapeutiske landevinninger vi har sett på lipidområdet gjennom den siste dekadene. Jeg har oppfordret til en debatt på grunnlag av en kritisk oversiktsartikkel. Den debatten synes jeg fortsatt vi bør ta.

Bærum

Pål Smith

#### Litteratur

1. Carlsen S, Hetlevik I. Familiær hyperkolesterolemi – mindre farlig enn antatt? Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1127–9.

## Effektiv depresjonsbehandling?

I Tidsskriftet nr. 5/2001 (1) kalkulerer Bjarte Sanne og medarbeidere de enorme økonomiske kostnadene deprimerede pasienter representerer for samfunnet. Artikkelen avsluttes med å peke på behandlingspotensialet som ligger i gruppen udiagnostiserte, ubehandlede og underbehandlede deprimerede pasienter, for «depresjon lar seg behandle effektivt». På bakgrunn av min kliniske erfaring og lesing av litteratur om behandling av affektive lidelser virker det overfladisk og lettvinnt å fastslå at depresjoner effektivt lar seg behandle.

Litteraturen (2) viser at den best studerte behandlingsmetoden ved depresjoner, den farmakologiske, er effektiv for 50–60% av pasientene med unipolar depresjon. Placebo er effektivt for 20–30%, med høyere placeborespons ved milde depresjoner (3). Sagt på en annen måte regner man med at en tredel av pasientene ikke blir bedre av farmakologisk behandling, en tredel blir bedre av placebo, mens den resterende tredel er den egentlig antidepressive effekt av antidepressiver. I tillegg skal man ta i betraktning at kliniske studier som viser liten eller ingen forskjell mellom aktivt medikament og placebo, har større tendens til ikke å bli publisert. I den senere tid er det også av flere forfattere reist tvil om man oppnår virkelig blindhet i dobbeltblinde studier på antidepressiver (4). Med andre ord kan den virkelige forskjellen i effekt mellom antidepressiver og placebo være enda mindre enn det som fremgår av foreliggende metaanalyser.

Dette kan utlegges som en depressiv fortolkning av forskningslitteraturen, men etter min erfaring fra 20 år i psykiatrisk poliklinikk samsvarer det bedre med virkeligheten. Noen pasienter opplever god effekt av anti-

depressiver, mange opplever imidlertid partiell respons eller ingen respons. Dette er ikke overraskende, fordi depresjonens etiologi er heterogen, komorbiditet er vanlig og ofte er depresjoner knyttet til vanskelige og fastlåste livsproblemer.

I stedet for å bekjenne seg til troen på effektiv depresjonsbehandling er det bedre å fornye den antikke visdom og si at ved depresjoner kan man sjelden helbrede, ofte lindre og alltid trøste – og heldigvis går mange depresjoner over av seg selv, på tross av behandling.

Sandnes

Stig Heskestad

#### Litteratur

1. Sanne B, Dahl AA, Tell GS. Depresjon – sunnøkonomiske perspektiver. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 590–6.
2. Quitkin FM, Rabkin JG, Gerald J, Davis JM, Klein DF. Validity of clinical trials of antidepressants. Am J Psychiatry 2000; 157: 327–37.
3. Andrews G. Placebo response in depression: bane of research, boon to therapy. Br J Psychiatry 2001; 178: 192–4.
4. Even C, Siobud-Dorocant E, Dardennes RM. Critical approach to antidepressant trials. Blindness protection is necessary, feasible and measurable. Br J Psychiatry 2000; 177: 47–51.

#### B. Sanne og medarbeidere svarer:

På Stig Heskestad «virker det overfladisk og lettvinnt å fastslå at depresjoner effektivt lar seg behandle», slik vi hevder. Han bygger sitt synspunkt dels på noen nye oversiktsartikler og dels på egne erfaringer.

Hovedpoenget med vår artikkel var å påpeke de enorme utgiftene ved depresjoner og å diskutere mulighetene for kostnadsreduksjon. Ut fra emnets omfang måtte vi omtale flere kompliserte spørsmål ganske summarisk. Vi angav derfor ikke tall for effektiviteten av moderne depresjonsbehandling, siden det knytter seg stor usikkerhet til beregningene. Som Heskestad siterer, er det vanlig å anslå at antidepressiver er effektive hos to tredeler av deprimerede som behandles (1). Ifølge artikkelen svarer dette til effektiviteten av penicillin ved behandling av pneumokokkpnemoni!

Vi er enige med Heskestad når han fremhever begrensningene ved randomiserte kontrollerte studier, men det betyr ikke uten videre at effektiviteten av antidepressiver er mindre i klinisk praksis.

Erfaringer fra spesialisthelsetjenesten gir et skjevt bilde av effektiviteten av antidepressiv behandling, siden det som regel er mer terapieresistente pasienter som blir henviset.

Heskestad omtaler bare antidepressiver fordi det er «den best studerte behandlingsmetoden ved depresjoner». Vi vil minne om at en rekke korttidspsykoterapier i randomiserte kontrollerte studier har vist minst like god effekt som medikamenter ved behandling av moderate og ikke-psykotiske alvorlige depresjoner (2). Dette lå implisitt i vår på-