

# Slektsbasert strategi for diagnostikk av familiær hyperkolesterolemi

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Pasienter med familiær hyperkolesterolemi har en betydelig økt risiko for hjerte- og karsykdom. Den mest effektive måten å diagnostisere disse pasientene på, er å undersøke nære slektninger til allerede diagnostiserte pasienter.

**Materiale og metode.** Indeks pasienter hvor den underliggende mutasjonen i LDL-reseptorgenet er blitt funnet, ble informert om at også nære slektninger kan ha sykdommen og bør undersøkes.

**Resultater.** Blodprøver ble mottatt til gentesting fra 851 førstegradsslektinger til pasienter med familiær hyperkolesterolemi. Av disse hadde 47,8 % positivt, og 52,2 % negativt testresultat. Bare 41,5 % av dem med positiv prøve, ble behandlet med kolesterolsenkende medikamenter, og bare 6,1 % hadde en verdi for totalkolesterol < 5 mmol/l. Seks måneder etter gentesten var det 81,9 % av dem med positiv prøve, som fikk kolesterolsenkende medikamenter. Hos dem over 18 år som ikke var under behandling da gentesten ble utført, var den gjennomsnittlige totalkolesterolverdien da blitt redusert med 21,2 % ( $p < 0,0001$ ).

**Fortolkning.** Genteknologisk diagnostikk av familiær hyperkolesterolemi i en slektsbasert strategi, er en kostnadseffektiv måte for å diagnostisere pasienter med familiær hyperkolesterolemi som fører til iverksettelse av effektive forebyggende behandlingstiltak.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:**  
Se til slutt i artikkelen

**Trond P. Leren**  
[trond.leren@rikshospitalet.no](mailto:trond.leren@rikshospitalet.no)

**Turid Manshaus**  
Avdeling for medisinsk genetikk  
Medisinsk genetisk laboratorium

**Leiv Ose**  
Medisinsk avdeling  
Lipidklinikken  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

Familiær hyperkolesterolemi er en sykdom som skyldes en mutasjon i LDL-reseptorgenet (1). Ubehandlet fører hyperkolesterolemien til betydelig økt risiko for hjerte- og karsykdom (1–4).

Tidligere ble diagnosen stilt på bakgrunn av kliniske kriterier med påvisning av en autosomalt dominant nedarvet hyperkolesterolemi og tilstedeværelse av xantomer (1). Et alternativ til kliniske kriterier er å påvise en mutasjon i LDL-reseptorgenet med bruk av genteknologiske metoder (1, 5). Til nå er det funnet ca. 125 forskjellige mutasjoner i LDL-reseptorgenet som årsak til familiær hyperkolesterolemi hos norske pasienter, og drøyt 2 600 pasienter fra ca. 1 000 ubeslektede familier har fått en genteknologisk verifisert diagnose.

Den mest kostnadseffektive strategien for å diagnostisere pasienter med familiær hyperkolesterolemi, er å undersøke nære slektninger til allerede diagnostiserte pasienter (4, 6, 7). I en slik slektsbasert strategi er genteknologisk diagnostikk overlegen klinisk diagnostikk. Når den aktuelle mutasjonen i slekten er identifisert, har genteknologisk diagnostikk både en sensitivitet og en spesifisitet på tilnærmet 1,0, mens de tilsvarende tallene for klinisk diagnostikk er henholdsvis 0,8 og 0,8 (8, 9).

## Resultater av en slektsbasert strategi

I en toårsperiode mottok vi blodprøver til gentesting fra 851 slektinger til pasienter som hadde fått påvist en mutasjon i LDL-reseptorgenet. Av de 851 slektingene var det 407 (47,8 %) gentestpositive, og 444 (52,2 %) testnegative. Gjennomsnittsalderen for de 851 slektingene var 37,8 år.

Av dem med positivt testresultat, var det bare 41,5 % som ble behandlet med kolesterolsenkende medikamenter. Hvis man ser bort fra dem under 18 år, siden det til nå ikke har vært vanlig å behandle disse med stati-

ner, var det 52,5 % av dem med positiv gentest som fikk kolesterolsenkende medikamenter. Bare 25 (6,1 %) av de 407 gentestpositive, hadde en totalkolesterolverdi < 5 mmol/l. Hele 129 (31,7 %) hadde en totalkolesterolverdi > 8 mmol/l. Kun 7,5 % av de 407 hadde xantomer, og bare 4,7 % hadde xantelasmer.

## Behandlingsmessige konsekvenser

Det har vært antatt at en sikker genteknologisk diagnose vil føre til at flere pasienter får kolesterolsenkende behandling. For å undersøke om dette er tilfellet, har vi kontaktet slektninger eldre enn ti år med positiv gentest, seks måneder etter at gentesten ble foretatt. I tillegg til å undersøke om det var blitt foretatt endringer i behandlingen, ble det også tatt en blodprøve hos egen lege til måling av lipidprofil.

Av de 236 slektingene med positiv gentest som til nå er blitt kontaktet, har 146 (61,9 %) fått målt lipidprofil seks måneder etter at gentesten ble foretatt. Av de 146 var det henholdsvis 53,4 % og 31,3 % som opplyste at det var blitt foretatt endringer når det gjaldt medikamentell behandling og kostbehandling i løpet av de seks månedene. Mens 54,8 % av de 146 slektingene fikk kolesterolsenkende medikamenter da gentesten ble foretatt, var dette tallet økt til 81,9 % seks måneder etter gentesten. For dem over 18 år var de tilsvarende tallene henholdsvis 60,2 % og 88,5 %.

En sammenlikning av lipidverdier da gentesten ble foretatt og seks måneder etter gentesten, er vist i tabell 1. Opplysning om behandlingsstatus manglet hos 19 pasienter. For alle 146 slektingene ble det observert reduksjoner i totalkolesterol- og LDL-kolesterolnivå på henholdsvis 9,6 % ( $p < 0,0001$ ) og 14,7 % ( $p < 0,0001$ ) i løpet av de første seks månedene etter gentesten. De tilsvarende tallene for de 80 slektingene som alle-

## Hovedbudskap

- Genteknologisk diagnostikk av familiær hyperkolesterolemi i en slektsbasert strategi er en kostnadseffektiv strategi for å diagnostisere pasienter med familiær hyperkolesterolemi
- Denne strategien fører til iverksettelse av effektive forebyggende behandlingstiltak

rede fikk kolesterolsenkende behandling da gentesten ble foretatt, var henholdsvis 3,2 % (ikke signifikant) og 7,1 % (ikke signifikant).

For de 47 slektingene som ikke ble behandlet med kolesterolsenkende medikamenter da gentesten ble foretatt, var reduksjonen i totalkolesterol- og LDL-kolesterolnivå henholdsvis 18,8 % ( $p < 0,0001$ ) og 22,0 % ( $p < 0,0001$ ). Hvis man i den siste gruppen kun ser på de 39 slektingene som var over 18 år, var reduksjonene i totalkolesterol- og LDL-kolesterolnivå seks måneder etter gentesten, henholdsvis 21,2 % ( $p < 0,0001$ ) og 30,0 % ( $p < 0,0001$ ). Det var imidlertid fortsatt bare 11,3 % av de over 18 år som hadde en totalkolesterolverdi  $< 5$  mmol/l, og 9,8 % hadde fortsatt en totalkolesterolverdi  $> 8$  mmol/l.

## Diskusjon

Den slektsbaserte strategien vi har benyttet for å diagnostisere pasienter med familiær hyperkolesterolemi, er i tråd med internasjonale anbefalinger (4, 6). Ved at diagnostikken har vært basert på påvisning av den mutasjonen som forekommer i slekten, har vi kunnet tilby en sikker diagnostikk. Dette hadde ikke vært mulig dersom diagnostikken hadde vært basert på kliniske kriterier. En illustrasjon på dette er at xantomer som er et sentralt diagnostisk kriterium for den kliniske diagnosen av familiær hyperkolesterolemi (1), bare ble funnet hos 7,5 % av dem med en positiv gentest.

Da gentesten ble foretatt, var det bare 6,1 % av dem med positiv gentest som hadde verdi for totalkolesterol  $< 5$  mmol/l, som er det som betraktes som behandlingsmålet (4). Dette passer godt med resultatene fra en undersøkelse fra 14 vestlige land hvor bare 7 % av pasientene ble vurdert å være adekvat behandlet (6). Sammenholdt med at hele 31,7 % hadde en totalkolesterolverdi  $> 8,0$  mmol/l, illustrerer dette at det også i Norge er en underbehandling av pasienter med familiær hyperkolesterolemi.

At 52,5 % av slektingene over 18 år med positiv testresultat fikk kolesterolsenkende behandling, passer med erfaringene fra Nederland. Der ble 37,6 % av de voksne slektingene med positiv test, behandlet med lipidsenkende medikamenter (10). Mens denne prosentandelen økte til 88,5 % seks måneder etter at gentesten var utført i vårt materiale, økte den til 92,5 % etter ett år i Nederland (10).

Hos dem over 18 år med positiv gentest som ikke fikk kolesterolsenkende medikamenter da gentesten ble foretatt, ble det observert en reduksjon i totalkolesterolnivå på hele 21,2 % ( $p < 0,0001$ ) i løpet av de første seks månedene etter gentesten. I det nederlandske materialet (10) fant man i en tilsvarende gruppe av pasienter en reduksjon i totalkolesterolnivå på 22,8 % ett år etter gentesten. Våre resultater viser således at en slektsbasert strategi fører til at flere blir gitt forebyggende behandling. Det er ikke tvil

**Tabell 1** Verdier for totalkolesterol (mmol/l), HDL-kolesterol (mmol/l), triglyserider (mmol/l) og LDL-kolesterol (mmol/l) hos gentestpositive slektinger på gentesttidspunktet og etter seks måneder (gjennomsnitt  $\pm$  SD)

	På gentesttidspunktet	Seks måneder etter gentesting	Endring (%)	P-verdi <sup>1</sup>
<i>(Alle pasientene (N = 146))</i>				
Totalkolesterol	7,10 ( $\pm 1,61$ )	6,42 ( $\pm 1,51$ )	-9,6 %	$< 0,0001$
HDL-kolesterol	1,37 ( $\pm 0,33$ )	1,47 ( $\pm 0,38$ )	+7,3 %	$< 0,0001$
Triglyserider	0,95 ( $\pm 0,54$ )	0,97 ( $\pm 0,64$ )	+2,1 %	Ikke signifikant
LDL-kolesterol	5,29 ( $\pm 1,60$ )	4,51 ( $\pm 1,47$ )	-14,7 %	$< 0,0001$
<i>Pasienter som fikk kolesterolsenkende medikamentell behandling på gentesttidspunktet (n = 80)</i>				
Totalkolesterol	6,50 ( $\pm 1,26$ )	6,29 ( $\pm 1,27$ )	-3,2 %	Ikke signifikant
HDL-kolesterol	1,40 ( $\pm 0,34$ )	1,50 ( $\pm 0,39$ )	+7,1 %	$< 0,0001$
Triglyserider	0,97 ( $\pm 0,47$ )	0,94 ( $\pm 0,63$ )	+3,1 %	Ikke signifikant
LDL-kolesterol	4,66 ( $\pm 1,18$ )	4,36 ( $\pm 1,23$ )	-7,1 %	Ikke signifikant
<i>Pasienter som ikke fikk kolesterolsenkende medikamentell behandling på gentesttidspunktet (n = 47)</i>				
Totalkolesterol	7,97 ( $\pm 1,84$ )	6,47 ( $\pm 1,83$ )	-18,8 %	$< 0,0001$
HDL-kolesterol	1,38 ( $\pm 0,33$ )	1,48 ( $\pm 0,40$ )	+7,2 %	$< 0,05$
Triglyserider	0,87 ( $\pm 0,64$ )	0,99 ( $\pm 0,71$ )	+13,8 %	Ikke signifikant
LDL-kolesterol	6,19 ( $\pm 1,85$ )	4,54 ( $\pm 1,81$ )	-22,0 %	$< 0,0001$
<i>Pasienter over 18 år som ikke fikk kolesterolsenkende medikamentell behandling på gentesttidspunktet (n = 39)</i>				
Totalkolesterol	7,98 ( $\pm 1,96$ )	6,29 ( $\pm 1,85$ )	-21,2 %	$< 0,0001$
HDL-kolesterol	1,40 ( $\pm 0,32$ )	1,55 ( $\pm 0,39$ )	+10,7 %	$< 0,01$
Triglyserider	0,92 ( $\pm 0,69$ )	0,94 ( $\pm 0,64$ )	+2,2 %	Ikke signifikant
LDL-kolesterol	6,16 ( $\pm 1,96$ )	4,31 ( $\pm 1,77$ )	-30,0 %	$< 0,0001$

<sup>1</sup> P-verdier som stammer fra sammenlikninger mellom verdier på gentesttidspunktet og 6 måneder etter gentesting, er basert på parett t-test

om at en slik kolesterolreduksjon i betydelig grad reduserer risikoen for hjerte- og karsykdom.

Likevel er det fortsatt mange som er for dårlig behandlet. Dette illustreres av at bare 11,3 % av dem over 18 år med positiv gentest, hadde en totalkolesterolverdi  $< 5$  mmol/l seks måneder etter at gentesten ble foretatt, og hele 9,8 % hadde en totalkolesterolverdi  $> 8$  mmol/l. Dette passer igjen godt med erfaringene fra Nederland hvor det to år etter gjennomføringen av gentesten, bare var 66 % av pasientene som hadde nådd et behandlingsmål for LDL-kolesterol på  $< 3,5$  mmol/l (10).

**Oppgitte interessekonflikter:** Trond P. Leren har mottatt foredragshonorar fra MSD, Pfizer, Schering-Plough og AstraZeneca. Medisinsk genetisk laboratorium ved Avdeling for medisinsk genetikk, Rikshospitalet utfører gentesting for familiær hyperkolesterolemi.

Leif Ose har mottatt foredragshonorar fra Bristol-Myers-Squibb, AstraZeneca, Schering-Plough, MSD og Pfizer.

Turid Manshaus: Ingen oppgitte interessekonflikter.

## Litteratur

- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. I: Scriver CR, Baudet AL, Sly WS, Valle D, red. The metabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2001: 2863-913.
- Slack J. Risks of ischaemic heart disease in familial hyperlipoproteinaemic states. Lancet 1969; 2: 1380-2.

- 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.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancía 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.
- Leren TP, Bakken KS, Rødningen OK, Gundersen KE, Sundvold H, Berg K et al. Genteknologisk diagnostikk av familiær hyperkolesterolemi. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 678-81.
- Williams RR, Hamilton-Craig I, Kostner GM, Hegele RA, Hayden MR, Pimstone SN et al. MED PED: an integrated genetic strategy for preventing early deaths. I: Berg K, Boulyjenkov V, Christen Y, red. Genetic approaches to noncommunicable diseases. Berlin: Springer 1996; 35-46.
- Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HAW. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolemia. BMJ 2002; 324: 1303-6.
- Umans-Eckenhausen MAW, Defesche JC, Sijbrands EJJ, Scheerder LJM, Kastelein JJP. Review of the first 5 years of screening for familial hypercholesterolemia in the Netherlands. Lancet 2001; 357: 165-8.
- Asbroek AHA, Mheen PJM, Defesche JC, Kastelein JJP, Gunning-Schepers LJ. Results from a family and DNA based active identification programme for familial hypercholesterolaemia. J Epidemiol Community Health 2001; 55: 500-2.
- Umans-Eckenhausen MAW, Defesche JC, van Dam MJ, Kastelein JJP. Long-term compliance with lipid-lowering medication after genetic screening for familial hypercholesterolemia. Arch Intern Med 2003; 163: 65-8.