

HVA MÅ KARDIOLOGEN VITE OM FAMILIÆR HYPERKOLESTEROLEMI?

Martin Prøven Bogsrud, Trond P. Leren** og Kirsten B. Holven*.*

**Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi, Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo Universitetssykehus. ** Enhet for hjertegenetikk, Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus.*

Familiær hyperkolesterolemi har fått økt oppmerksomhet det siste året, både i Norge og i verden for øvrig. Den europeiske ateroskleroseforeningen leder et globalt initiativ («A global call to action») for økt oppmerksomhet, diagnostikk og behandling av tilstanden. Årsaken er nok at tilstanden er vist å være hyppigere enn tidligere antatt, samtidig har vi nye gode (og norske) tall på alvorligheten av tilstanden, i kombinasjon med nye behandlingsmuligheter.

Livslang eksponering

Er det farligere med et kolesterol på 6,7 mmol/l for en 45-åring som har arvelig høyt kolesterol enn for en 45-åring som ikke har det? Ja, mye farligere, og denne individuelle risikofaktoren kan avklares med en enkel gentest (vanlig usentrifugert EDTA-blodprøve som sendes til genetisk analyse ved Enhet for hjertegenetikk, Oslo universitetssykehus). Ved familiær hyperkolesterolemi fører genfeilen til et forhøyet kolesterol fra de første leveår. Det er den totale kolesterolbelastningen gjennom livet som er avgjørende for risikoen for hjertesykdom. Den Europeiske konsensusuttalelsen fra 2013 viser at en person med familiær hyperkolesterolemi når terskelverdien for når den totale livstids-kolesterolbelastningen fører til hjertesykdom ca. 20 år tidligere enn for personer i normalbefolkningen (1). Denne teoretiske beregningen passer godt med virkeligheten. Nye norske tall viser at personer med familiær hyperkolesterolemi dør av hjertesykdom nettopp 15 år (kvinner) og 21 år (menn) tidligere enn personer i normalbefolkningen (2). Tilstanden fører også til stor sykkelighet, over 90 % hadde hatt hjerte- eller karsykdom ved død-

punktet selv i de tilfellene der dødsårsaken var en annen (3).

Betydningen av den totale livstids-kolesterolbelastning kan også vises i det motsatte tilfelle. Man kjenner i dag til flere mutasjoner som gir lavt kolesterol fra fødsel. Mutasjoner som inaktiverer Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)-proteinet som står for opptak av kolesterol i tarmen (det er denne opptakmekanismen som hemmes av ezetimib/Ezetrol®), er vist i snitt å gi beskjedne 0,31 mmol/l lavere LDL-kolesterol hos voksne. Effekten på LDL-kolesterol er imidlertid livslang og bærere av denne mutasjonen har 53 % redusert risiko for hjertesykdom (4). En av 650 har en slik gunstig mutasjon. Mer kjent er mutasjoner i proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)-proteinet der tilsvarende livslang LDL-kolesterolreduksjon på 28 % førte til 88 % redusert risiko for hjertesykdom, selv i en populasjon der 25 % røykte og 7 % hadde diabetes (5).

Genteste?

Mange tenker på familiær hyperkolesterolemi først ved et totalkolesterol over 9-10 mmol/l. Dette er helt feil. Mange med familiær hyperkolesterolemi har i dag mer moderate verdier. Tilstanden bør derfor vurderes allerede ved totalkolesterol over 6 mmol/l for personer under 20 år, over 7 mmol/l for personer mellom 20 og 40 år, og over 8 mmol/l etter 40 års alder. Tall fra Enhet for hjertegenetikk viser at de oppgitte grensene gir treffprosent på ca. 25 % (6). Ved typisk familiehistorie eller tidlig hjertesykdom bør man også vurdere gentest ved lavere verdier.

Eldre norske tall fra Østfold viste en forekomst av familiær hyperkolesterolemi på 1/300 når diagnosen var basert på kliniske kriterier (7). Nyere tall fra Danmark og USA viser en forekomst på opp mot 1/200 (8, 9), og det er grunn til å anta at forekomsten kan være like høy i Norge. Kardiologer møter imidlertid daglig en pasientgruppe med betydelig høyere forekomst av tilstanden (altså høyere pretest risiko), og bør derfor ha ekstra fokus, og kanskje enda lavere terskel for gentesting. En nylig publisert europeisk studie av 4778 pasienter innlagt med akutt koronarsyndrom (AKS) viste at 17,8 % av pasientene kunne ha familiær hyperkolesterolemi (10). Andelen gentester som mottas til Enhet for hjertegenetikk fra Norske sykehus, tilsvarer under 1 % av innleggelsene for AKS (6). En gentest utføres enkelt på en vanlig blodprøve, er gratis for pasienten og billig for samfunnet. Påvist mutasjon er viktig for sykdomsoppsporing i familier og er vist å øke etterlevelsen av behandlingen (11). Diagnosen har i dag også betydning refusjonsmessig i forhold til både statiner, men viktigere for refusjon av de nye PCSK9-hemmerne (evolokumab/Repatha® og alirokumab/Praluent®).

Genfeilen

Selv om vi snakker om familiær hyperkolesterolemi-genfeilen som om det var en enkelt genfeil lik for alle pasienter, så er det altså egentlig snakk om over 1700 mutasjoner i LDL-reseptorgenet som alle fører til det samme resultatet: defekt opptaksmekanisme for LDL til leveren. Mutasjonene kan deles inn i 5 klasser avhengig av om det ikke blir syntetisert noen LDL-reseptor i det hele tatt (klasse 1) eller om reseptoren blir syntetisert, men ikke transportert til celleoverflaten (klasse 2), ikke klarer å binde LDL på celleoverflaten (klasse 3), ikke blir internalisert etter binding til LDL (klasse 4) eller ikke blir resirkulert til celleoverflaten for ny binding og opptak av LDL (klasse 5). Ved familiær hyperkolesterolemi menes vanligvis egentlig heterozygot familiær hyperkolesterolemi der man altså har arvet et defekt gen fra den ene forelderen og friskt gen fra den andre. Det friske gensettet kan ikke kompensere for det ødelagte, genfeilen

er altså dominant, og man får -50 % nedsett LDL-opptak. Det er 50 % sjansen for at man gir videre det defekte genet til hvert av sine barn (uavhengig av kjønn). I noen få prosent av tilfellene sitter genfeilen ikke i LDL-reseptorgenet, men i genet for apoB. Dette fører til at apoB i LDL-kolesterolet ikke er i stand til å binde seg til LDL-reseptoren.

I 2003 ble det oppdaget at PCSK9-proteinet har betydning for resirkulering av LDL-reseptoren og at ugunstige mutasjoner i PCSK9 fører redusert antall LDL-reseptorer og derved hyperkolesterolemi (12). Det har vært en eksepsjonell utvikling av kunnskap om PCSK9 samt dets potensiale som medikamentelt angrepspunkt (13, 14). I 2015, bare 12 år etter at man oppdaget proteinets funksjon, forelå PCSK9-hemmende medikamenter som behandlingsalternativ, og allerede fra høsten 2017 kan man håpe på de første harde endepunktene fra fase IV-studier.

Behandling

Hovedprinsippet i behandlingen av familiær hyperkolesterolemi er å senke kolesterolet til lavere enn normalt for å kompensere for kolesterolbelastningen tidligere i livet. Behandlingsmål angis i LDL-kolesterol og er under 2,5 mmol/l for familiær hyperkolesterolemi uten øvrig risiko og 1,8 mmol/l for familiær hyperkolesterolemi med øvrig risiko (1). Øvrig risiko er i EAS konsensusuttalelse definert som diabetes (både type I og II), påvist hjertesykdom eller sen behandlingsoppstart (etter 40 års alder). Aldersgrensen for sen behandlingsstart er noe kunstig satt. Poenget er at jo større kolesterolbelastningen har vært tidligere i livet, dess høyere er risikoen. Således kan personer under 40 år med ekstra høye verdier også være i høyrisikogruppen. Annen tilleggsrisiko som for eksempel spesielt lav HDL-kolesterol, høy Lp(a), ekstra alvorlig familiehistorie og kroniske betennelsestilstander kan også føre til et ønske om LDL-kolesterol under 1,8 mmol/l.

Motsatt kan man ved tidlig diagnose og behandling, der det ikke har vært noen stor kolesterolbelastning tidligere i livet, akseptere et litt høyere kolesterolnivå. Hos barn med familiær hyperkolesterolemi er behandlingsmål LDL-kolesterol under 3,5 mmol/l, ved hjelp av kostbehandling

fra 2-års alder og statinoppstart fra 8-10 års alder (15). Får man tidlig diagnose og oppnår en slike verdier i barneårene, er det kanskje ikke nødvendig å ha LDL-kolesterol helt ned under 2,5 mmol/l (som ellers anbefalt i primærprofylakse) i voksen alder.

Statiner og ezetimib er veldokumentert og er hovedmedikamentene for kolesterolsenkende behandling også hos familiær hyperkolesterolemi pasienter. Tillegg av gallesyrebindere (resiner) gir mer bivirkninger og benyttes i hovedsak hos familiær hyperkolesterolemi pasienter med særlig høy risiko som ikke når behandlingsmål. Fra høsten 2015 kom imidlertid de nye PCSK9-hemmerene som kan gi 50-60 % ekstra LDL-kolesterolreduksjon på toppen av statin- og ezetimibbehandling (13, 14). PCSK9-behandlingen koster 50 -70 000 kr per år og er forbeholdt pasienter med familiær hyperkolesterolemi med særlig høy risiko som ikke når behandlingsmål på maksimal tolererbar dose statin og ezetimib. Man skal heller ikke glemme kost- og livsstilsbehandling. En ny norsk kostintervensjonsstudie viste at svært enkle kostholdsendringer (bytte ut noen få matvarer i det daglige kostholdet med tilsvarende produkter med mindre mettet fett og mer umettet fett) ga ca. 0,4 mmol/l reduksjon i LDL-kolesterol (16), altså samme LDL-kolesterolreduksjon som tillegg av ezetimib på toppen av statinbehandling hadde i IMPROVE-IT studien (17)! Hos barn med familiær hyperkolesterolemi er det også vist at kostveiledning alene kan redusere totalkolesterol og LDL-kolesterol med hhv 16 og 22 % (18).

I tillegg til kolestolet bør øvrige risikofaktorer for hjerte- og karsykdom behandles. Røyking er vist å være ekstra farlig for pasienter med familiær hyperkolesterolemi. En norsk studie viste nylig at den største forskjellen blant familiær hyperkolesterolemi pasienter som døde i ung alder (snitt 50 år) sammenlignet med familiær hyperkolesterolemi pasienter som døde i høyere alder (snitt 71 år), var røyking. Av dem som døde unge, røykte hele 55 %, sammenlignet med kun 10 % blant dem som døde eldre (3).

Nytt behandlingstilbud, ny nettside og nytt informasjonsmaterieil

Tidligere ble hoveddelen av alle familiær hyperkolesterolemi pasientene behandlet ved Lipidklinikken ved Oslo universitetssykehus. I dag er de regionale lipidklinikkene i Bergen (Helse-Vest), Trondheim (Helse-Midt), Tromsø og Bodø (Helse-Nord) i fremmarsj og med økende kapasitet. Fortsatt er imidlertid behandlingstilbudet total sett underdimensjonert, og fortsatt har kun 6 700 personer av en antatt forekomst på 15 - 25 000 fått sin diagnose. Det betyr at mange får tidlig hjerte- og karsykdom forårsaket av en tilstand som enkelt kunne ha vært diagnostisert og behandlet. Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi arbeider for økt diagnostikk og styrkning av behandlingstilbudet og har etablert en informativ nettside, en behandlingsveileder og kosthefte som finnes på www.nktforfh.no.

Referanser

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90a.
2. Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, Veierod MB, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001236.
3. Krogh HW, Mundal L, Holven KB, Retterstol K. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *Eur Heart J* 2016;37:1398-405.
4. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, Peloso GM, Do R, Lange LA, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;371:2072-82.
5. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72.
6. Personlig kommunikasjon. Trond P. Leren, Enhet for hjertegenetikk, Avdeling for medi-

- sinsk genetik, Oslo Universitetssykehus. 2016.
7. Heiberg A, Berg K. The inheritance of hyperlipoproteinaemia with xanthomatosis. A study of 132 kindreds. *Clin Genet* 1976;9:203-33.
 8. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J* 2016;37:1384-94.
 9. Do R, Stitzel NO, Won HH, Jorgensen AB, Duga S, Angelica Merlini P, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature* 2015;518:102-6.
 10. Nanchen D, Gencer B, Auer R, Raber L, Stefanini GG, Klingenberg R, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2015;36:2438-45.
 11. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, Ose L, Berge KE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Community Genet* 2008;11:26-35.
 12. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.
 13. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-40.
 14. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY familiær hyperkolesterolemi I and familiær hyperkolesterolemi II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart j* 2015;36:2996-3003.
 15. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425-37.
 16. Ulven SM, Elind E, et al. Replacing dietary saturated fat with polyunsaturated fat reduces total cholesterol and LDL cholesterol in healthy subjects with moderate hypercholesterolemia - a randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2015;241: E194(Meeting Abstract).
 17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013;372:2387-97.
 18. Torvik K NI, Ottestad I, Svilaas A, Gran JM, Retterstøl K, Ellingvåg A, Strøm E, Ose L, Veierød MB and Holven KB. Dietary counseling is associated with an improved lipid profile in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* (in press). 2016.