

ESC/EAS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDAEMIAS

<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/Dyslipidemias.aspx>

European Heart Journal 2011;32:1769-1818

Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra: Overlege Kjetil Retterstøl, Lipidklinikken, Medisinsk klinikk, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Seniorkonsulent dr.med. Jan Erik Otterstad, Hjertemedisinsk avdeling, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg

Retterstøl skriver (forkortet og tilpasset av KU)

Retningslinjene gir en god og oppdatert gjennomgang av litteraturen på feltet i et overordnet perspektiv. De vitenskapelige evalueringene tillater noen grad av skjønnsmessige vurderinger, uten at jeg finner at disse vurderingene er systematisk *biased*. Risikokalkulasjonene baserer seg fortsatt på 10 års risiko for hjerte-kar-død. Det er naturligvis viktig å kunne si noe om risiko ikke bare for død, men også for fremtidig hjerte-kar-sykdom

Relativt risikodiagram

Hos unge mennesker kan tilsynelatende moderat absolutt risiko skjule svært høy relativ risiko. Derfor har det blitt lagt til et relativt risiko-diagram i tillegg til det absolute risikodiagrammet. Hos gamle mennesker overstiger risiko for kardiovaskulær død 5-10 % basert på alder alene. Dette kan føre til overdreven bruk av legemidler hos eldre. Etter min mening er den "norske modellen", nylig publisert i BMJ, mer brukervennlig. Den norske modellen bygger på at anbefalte behandlingsgrenser for 40, 50 og 60 åringer er satt til 1 %, 5 % og 10 %.

Apo B og Apo B/Apo A1 som risikomarkører

Det anbeføres at apo B kan erstatte LDL-måling, og det påpekes at det er mindre målefeil ved måling av apo B enn LDL, særlig hos pasienter med høye triglyseridverdier. Høy apo B kan forekomme ved mye VLDL. Da vil LDL ikke være høy, men aterogenisiteten likevel uttalt; for eksempel ved familiær kombinert hyperkolesterolemi. Uten måling av både LDL og apo B mister man informasjon. Dessuten utgis LDL fortsatt som en beregnet verdi basert på Friedewalds formel mange steder, og da er "analysen" gratis. Non-HDL (totalkolesterol minus HDL) får også tilslutning i de nye retningslinjene. De spesifikke behandlingsmål for non-HDL anbeføres å ligge 0,8 mmol/l høyere enn tilsvarende LDL-mål.

Livsstil og lipoproteiner

Tabell 9 "Impact of specific lifestyle changes on lipid levels" inneholder viktig budskap, særlig nå som lavkarbodebatten raser over vår land. Mettede fettsyrer er den kostfaktor med sterkest innvirkning på LDL-kolesterol (0,02 til 0,04 mmol/l LDL-økning for hver ekstra 1 % energi som kommer fra mettet fett).

Det gjennomsnittlige forbruk av transfettsyrer i vestlige land er 2-5 % av det totale energiinntaket og kan med fordel reduseres ytterligere. Transfetsyrer virker omtrent som mettet fett på LDL, men øker ikke HDL slik mettet fett gjør. Flerumettede fettsyrer av n-3-serien har ingen sikker effekt på LDL, men vanlig fiskeforbruk er assosiert med en redusert kardiovaskulær risiko uavhengig plasmalipider. I anbefalingene anbeføres det at bruk av n-3 fettsyrer i farmakologiske doser enten er nøytral eller gir en svak økning av LDL med en samtidig nedgang på TG

Noen personer er følsomme for kostens kolesterolinnhold, andre ikke. Karbohydrater er nøytrale for LDL, og derfor representerer karbohydratmat et mulig alternativ til mettet fett i kosten. Kostfiber (særlig av løselig type), som finnes i belgfrukter, frukt, grønnsaker og grovt korn, har en direkte kolesterolsenkende effekt. Derfor er karbohydrat-matvarer rik på fiber en optimal erstatning for mettet fett.

Kosttilskudd og "functional food"

Det gjennomsnittlige inntak av plantesteroler varierer mellom 250 mg/dag i Nord-Europa opp til 500 mg/dag i middelhavslandene. Fytosteroler konkurrerer med kolesterol om intestinal absorpsjon av LDL. Fytosteroler har blitt blandet i margarin og vegetabiliske oljer. Daglig inntak av to gram fytosteroler reduserer LDL med 7-10 % hos mennesker, med liten eller ingen effekt på HDL og triglyserider. Det finnes imidlertid ingen data på harde endepunkter på at kolesterolsenkende gjennom plante-sterol-inntak resulterer i forebygging av hjerte- og karsykdom.

Soyaprotein har en beskjeden LDL-senkende effekt (3-5 %). Soyarike matvarer kan brukes som proteinkilde til erstatning for mat med animalsk protein. I denne sammenheng er det verdt å nevne at en norsk doktorgrad (Høye 2011) påviste at den kolesterolsenkende effekten av soyaprotein i høy grad er påvirket av prosesseringen av soyaproteinene. Ved riktig prosessering fant han en reduksjon i LDL på over 10 %.

Vannløselige fiber fra havrekli, b-glukan, og psyllium er dokumentert kolesterolsenkende. Matvarer med slike fibre er godt tolererte og effektive, og en daglig dose på 5-15 g/dag er anbefalt for å redusere kolesterolet.

Omega-3-fettsyrer 2-3 g/dag av fiskeolje kan redusere TG-nivåer med 25-30 % i både normolipidemiske og personer med hyperlipidemi. Alfa-linolensyre (som er i kastanjer, noen grønnsaker og noen frø- og planteoljer) er mindre effektiv på TG-nivåer. I Vitenskapskomitéen for mattrygghet sin ad hoc gruppe for nytte-risikovurdering av omega-3-fettsyrer, fra juni 2011, konkluderer vi at alfa-linolensyre ikke har noen triglyseridsenkende effekt. Lange n-3-fettsyrer

reduserer ikke bare fastende triglyserider, men også postprandial lipemi.

Rød gjær ris (RYR) har vært brukt i Kina som fargestoff og smaksforsterker i hundrevis av år. Mulige bioaktive effekter av RYR er i de nye retningslinjene relatert til en statin-lignende mekanisme. På Lipid-klinikken fant vi i en randomisert studie at RYR kan være så mangt. Det kan være uten virkestoff, det kan være tilsatt farmakologisk statin og det kan være ris gjæret på en sopp som produserer monakoliner. Det mest aktive monakolinet er monakolin K, og det er nøyaktig det samme som lovastatin. En kapsel RYR av den typen vi benyttet, inneholdt ca. 1,5 mg monakolin K som er lovastatin. I tillegg inneholdt produktet 8 andre og mindre potente monakoliner. Det norske legemiddelverket besluttet å omklassifisere produktet fra kosttilskudd til medikament, men i mange andre land (som Sverige) er det fortsatt klassifisert som kosttilskudd. Langtidssikkerheten er ikke fullt dokumentert.

Livsstilanbefalinger

De nye anbefalingene for et lipidvennlig kosthold er i prinsippet ikke endret fra tidligere. Anbefalt totalt fettinntak er for voksne satt til 25 - 35 % av energien. Over 35 % av energi fra fett er assosiert med økt inntak av både mettet fett og kalorier. Omvendt øker et lavt inntak av fett og oljer risiko for utilstrekkelig inntak av vitamin E og essensielle fettsyrer og kan bidra til ugunstige endringer i HDL. Fett bør hovedsakelig komme fra MUFA og n-6 og n-3 flerumettede fettsyrer. For å forbedre plasmalipidene, bør inntaket av mettet fett være lavere enn 10 % av det totale kaloriinntak. Det optimale inntaket av mettet fett bør reduseres ytterligere (til 7 % av energiinntaket) ved behandlingsskrevende hyperkolesterolemi. Fisk og n-3-fettsyrer fra plante kilder (alfa-linolensyre) kan redusere risikoen for kardiovaskulær død og hjerneslag, men har ingen store effekter på plasma-lipoproteinmetabolismen. Det er ikke nok data tilgjengelig for å anbefale noen optimale n-3/n-6 ratio. Kostens kolesterolinnhold bør være 300 mg/dag. En eggeplomme inneholder omkring 250 mg kolesterol.

Triglyseridsenkende legemidler

FDA har nå godkjent bruken av reseptbelagte n-3-fettsyrer som et supplement til kosten hvis TG overstige 5,6 mmol/l. Gjennomsnittlig TG-reduksjon er 30 %, men doseavhengig. I de nye europeiske retningslinjene anføres det likevel at den kliniske effekten av omega-3 på harde endepunkter skyldes ikke-lipideffekter. For øvrig har de to norsklede studiene CORONA og SEAS fått en sentral plass i vurderingen av lipidsenkende behandling.

Oppsummering:

Retningslinjene har en god anvendelighet også i Norge. En stor mangel er fravær av en anvendelig nettbasert og fritt tilgjengelig risikokalkulator, lik den man finner for Framingham og Reynold risiko-score. Jeg mener NCS bør etterspørre at en slik kalkulator. Ellers er jeg redd de manuelle risikokartene vil bli lite brukt og utkonkurrert av brukervennlige kalkulatorer.

Otterstad skriver (forkortet og bearbeidet av KU)

“Disse retningslinjene fokuserer kun på vurdering og behandling av dyslipidemier, mens tidligere prevensjonsveiledninger fra *European Society of Cardiology* har omhandlet koronar og kardiovaskulær profylakse mer generelt. Det er likevel et omfattende produkt som inkluderer de nyeste tabeller for beregning av kardiovaskulær risiko. Videre kommer grundige og vel underbygde redegjørelser for livsstilspåvirkning. Diettkapitlet er kortfattet og bra, med fokus på umettet vs. mettet fett, og informative nyanser omkring de forskjellige varianter av karbohydrater. I disse tider med svære overskrifter om lavkarbo, er det interessant å lese på side 1788, om *dietary carbohydrate and fiber*: “there is no justification for the recommendation of a very low carbohydrate diet”.

I kapitlet om medikamentell behandling av dyslipidemi, har statinene fortsatt en sentral plass. Vi får god informasjon om indikasjoner for å bruke andre lipidsenkere, både som alternativer og i kombinasjon med statiner. Betrachtingene rundt forskjellige former for kombinasjonsbehandling er informative og praktisk nyttige. Man omtaler

videre undergrupper av pasienter hvor indikasjonsstillingen for intervensjon har vært omdiskutert, som kvinner, eldre, pasienter med hjertesvikt og med perifer karsykdom. Alt er vel underbygget med solide referanser og en rekke oversiktlige tabeller med systematiske anbefalingskriterier.

Angående risikoberegning for kardiovaskulære hendelser er det interessant å se at man nå prøver å utbedre SCORE-tabellene som ble lansert i 2003. De ble da møtt med massiv kritikk fra fagmiljøet i Norge siden de kun tok for seg fatale hendelser. For å gi et mer nyansert bilde har man nå tatt inkludert betydningen av HDL-kolesterol i kategoriene som grenser til “høyrisiko”. Dermed er man tilbake til prinsippene fra de opprinnelige Framingham-baserte tabeller som ble lansert i 1994. Det må presiseres at disse tabellene anga risiko for å få ikke-fatal + fatal koronarsykdom. Det nye i de nåværende SCORE-tabeller er at HDL er inkludert i risikoberegningen for å få utelukkende fatale hendelser. I denne sammenheng kommer vi ikke utenom de siste norske retningslinjer for risikoberegning i primærprofylaksen (Norheim et al. *BMJ* 2011; 342: d3636). De er utført i samarbeid med SCORE-prosjektet og angir risiko for 10-års kardiovaskulær dødelighet. I stedet for å innføre relativ risiko, har man satt aldersjusterte grenser for høyrisiko, med $\geq 1\%$ i aldersgruppen 40-49 år; $\geq 5\%$ i 50-59 år og $\geq 10\%$ i 60-69 år. Således går disse beregningene mer i retning av medisinsk behandling fra eldre til yngre. Sammenlignet med de europeiske retningslinjer blir oppnådd gevinst av leveår den samme, men antallet behandlede individer blir lavere. Problemet med de norske beregningene er manglende mulighet for å inkludere HDL.

Et problem er at man holder seg til totalkolesterol og HDL-kolesterol som ledd i risikoberegningene, mens behandlingsmålene baseres på nivået av LDL-kolesterol. Logisk nok poengteres det at i de aller fleste randomiserte studier på effekten av statinbehandling, er behandlingsresultatet basert på nivået av LDL- og ikke av totalkolesterol. Problemene rundt måling av LDL-kolesterol med Friedewalds formel er behørig omtalt. Man må da for det første ha fastende prøver pga. triglyseridene, og den er ikke gyldig ved triglyserider $> 4,5$ mmol/l. I henhold til

retningslinjene er denne formel benyttet i de aller fleste behandlingsstudier, hvor pasienter med triglyserider på > 4,5 mmol/l stort sett har vært ekskludert. I vanlig praksis har man ikke en slik seleksjon, og det kan være problematisk å få representative fasteprøver. Derfor anbefaler man i de nye retningslinjene å gå over til direkte LDL-målinger, siden disse analysene har blitt bedre enn før. I Norge bruker man ved de fleste laboratorier fortsatt Friedewalds formel. Derfor savner jeg noen betraktninger om hvordan man eventuelt kan bruke total-kolesterol som behandlingsmål, slik det har vært forelått i tidligere retningslinjer.

Med disse reservasjoner mener jeg at dyslipidemi-retningslinjene avgjort vil være til nytte i Norge og at det får være opp til den enkelte å bruke de norske risikoberegninger i praksis. Dette er ikke konfliktfylt, fordi "generalene" for de europeiske beregningene, David Wood, Ian Graham et co., i alle år har oppmuntret til at de enkelte land produserer risikoberegninger basert på egne data.

Oslo 17.02.2012

Ole-Gunnar Anfinson
leder
(sign)

Tone Nerdrum
(sign)

Vernon Bonarjee
(sign)

NCS har i styremøte den 15.03.12 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reservasjon.

Kvalitetsutvalgets vurdering (møte 17.02.2012):

Som det fremgår av ekspertuttalelsene ovenfor, gir de oppdaterte retningslinjene en god oversikt over kostholdsrad og medikamentell behandling av dyslipidemier.

KU støtter bruken av det norske risikoscore-modellen publisert av Norheim & al og anbefalt av begge ekspertene. Vi vil også via den Europeiske Guidelines-komiteén (CPG) anmode *Task force* om at Score-systemet publiseres nettbasert som etterspurt.

Med disse presiseringer anbefaler vi at NCS gir sin tilslutning til retningslinjene.

Kvalitetsutvalget presiserer:

Retningslinjer er råd, ikke regler

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.