

2016 ESC/EAS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF DYSLIPIDAEMIAS

[https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995/2016-ESC-EAS-Guidelines-for-the-Management-of-European-Heart-Journal-\(2016\)-37,-2999-3058](https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995/2016-ESC-EAS-Guidelines-for-the-Management-of-European-Heart-Journal-(2016)-37,-2999-3058) doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272

Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra

- Overlege Serena Tonstad, Seksjon for preventiv kardiologi, Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo universitetssykehus Ullevål.
- Professor / seksjonsoverlege Ottar Kjell Nygård, Seksjon for preventiv kardiologi, Hjerateavdelingen, Haukeland universitetssykehus, Bergen.

De har avgitt en felles uttalelse som gjengis nedenfor (noe forkortet og tilpasset av KU)

Forebygging av hjerte- og karsykdom gjelder både behandling av individer med etablert hjerte- og karsykdom eller med høy risiko for slik sykdom og tiltak som bidrar til at hele populasjonen forandrer livsstil.

Beregning av risiko

De forrige retningslinjene for behandling av dyslipidemier ble publisert i 2011. Fortsatt benyttes 10 års risiko for kardiovaskulær død basert på SCORE, som inkluderer alder, kjønn, systolisk blodtrykk, total-kolesterol før eventuell behandling og røykestatus. Personer mellom 40 og 65 år med risiko for død mellom 5 % og 10 % defineres som å ha høy risiko, mens risiko på 10 % eller mer defineres som svært høy risiko. Dette står i kontrast til de norske retningslinjene for forebygging av hjerte- og karsykdom som

nylig er lagt ut til høring av Helsedirektoratet, der man bruker NORRISK 2 for beregning av risiko (<https://helsedirektoratet.no/horinger/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom/seksjon?Tittel=riskovurdering-og-grense-for-9916>). NORRISK 2 gir anledning til å beregne risiko for alle kardiovaskulære hendelser, både kardiovaskulær sykkelighet og død. Behandlingsgrensene er alderstilpasset for å sikre adekvat behandling av yngre personer, og for å unngå overbehandling av eldre. Behandlingsgrensene som foreslås er 5 % risiko for hjerte- og karsykdom eller død for personer mellom 45 og 54 år, 10 % mellom 55 og 64 år og 15 % mellom 65 og 74 år. Mens de europeiske retningslinjene definerer en total-kolesterolverdi på ≥ 8 mmol/l (eller $\geq 7,5$ mmol/l et annet sted i dokumentet) som høy risiko, har man i Norge definert en verdi på ≥ 7 mmol/l som *muligens behandlingstrequende* (bortsett fra hvis disse verdiene oppstår først etter menopausen hos kvinner uten andre risikofaktorer). Høyrisikogrupper er for øvrig ganske likt definert i begge retningslinjene (personer med hjerte- og karsykdom, diabetes eller kronisk nyresykdom). Man har i de europeiske retningslinjene laget diagram over *relativ risiko* som anbefales brukt hos yngre personer. Dette er i tråd med det som anbefales i NORRISK 2 for personer under 45 år.

Bestemmelse av lipider og apolipoproteiner

Måling av lipidprofil anbefales hos menn ved 40 år og hos kvinner ved 50 år. Total-kolesterol, triglyserider, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol inngår i lipidprofilen, mens måling av apolipoproteiner og lipoprotein(a) kan vurderes. Måling av apolipoproteiner anbefales heller ikke i de norske retningslinjene rutinemessig. Måling av lipoprotein(a) anbefales hos personer med høy risiko for

hjerter- og karsykdom, ikke i den generelle populasjonen.

Med bakgrunn i mendelske randomiseringsstudier er det reist spørsmål om HDL-kolesterol spiller en kausal rolle i beskyttelse mot hjerter- og karsykdom, eller om lavt HDL-kolesterol primært er en risikomarkør som indikerer fedme, manglende fysisk aktivitet, røyking eller andre risikofaktorer. Studiene indikerer at dysfunksjonell HDL-kolesterol er mer relevant enn kun HDL-kolesterol-nivå. Uansett brukes HDL-kolesterol som en tilleggsfaktor i bedømming av risiko, og inngår ikke i risikodiagrammer. I motsetning til HDL-kolesterol tyder genetiske studier på at triglyserider (som utgjør en del av lipid restpartikler) har en kausal sammenheng med hjerter- og karsykdom. Nytt er at lipidmålingene kan foretas i ikke-fastende prøver, bortsett fra hos personer med diabetes der LDL-kolesterol kan bli opptil 0,6 mmol/l lavere i ikke-fastende prøver. Matinntak øker vanligvis triglyseridnivået med kun 0,2-0,4 mmol/l – en økning som er uten stor klinisk betydning. Dersom prøveresultatet ved måling av ikke-fastende triglyserider er $\geq 4,0$ mmol/l, må det tas fastende verdier.

Behandlingsmål

Fra systematiske metaanalyser er det liten tvil om at jo lavere LDL-kolesterol som oppnås, dess mer reduseres risikoen for kardiovaskulær sykdom. Målene bestemmes i forhold til risikonivå. Som tidligere anbefales LDL-kolesterol $< 1,8$ mmol/l (eller minst 50 % reduksjon hvis LDL-kolesterol ligger mellom 1,8 og 3,5 mmol/l) hos pasienter med svært høy risiko, mens personer med lav til moderat risiko (SCORE < 5 %) anbefales et mål for LDL-kolesterol $< 3,0$ mmol/l. For personer med høy risiko (pga. høy total-kolesterol, diabetes uten tilleggsfaktorer, moderat grad av kronisk nyresykdom eller SCORE mellom 5 % og 10 %) er målet LDL-kolesterol $< 2,6$ mmol/l. De norske retningslinjene er stort sett i samsvar med disse målene, bortsett fra at man har et mål for LDL-kolesterol $< 2,5$ mmol/l hos personer med diabetes (uansett andre faktorer).

Kostholdsendringer

De best undersøkte kostholdstypene innebefatter Dietary Approaches to Stop Hyper-

tension (DASH) og middelhavskosthold. Begge forbedrer risikofaktorer og beskytter mot hjerter- og karsykdom. Retningslinjene fremhever PREDIMED-studien, der man så at tilføyelse av olivenolje eller nøtter på toppen av et middelhavskosthold reduserte kardiovaskulære endepunkter med 30 %. Det er nyttig at dokumentet inkluderer en tabell (tabell 13) som gir forslag til hvilke matvarer som anbefales, hvilke som kan spises i moderate mengder og hvilke som kun bør spises av og til. Råd om kosthold er vanskelig å implementere i et samfunn. Det understrekes at vektreduksjon og økt fysisk aktivitet reduserer risiko for hjerter- og karsykdom og bedrer lipidprofilen, men har begrenset effekt på nivå av LDL-kolesterol. Omega-3-tilskudd anbefales ikke rutinemessig.

Røyking

Dokumentet legger kort fram fordelene med røykeslutt for å redusere risiko, men advarer samtidig mot vektoppgang ved røykeslutt, selv om studier ikke har vist noen økning i kardiovaskulær risiko ved vektøkning i forhold til betydningen av røykeslutt.

Legemidler

Naturligvis diskuteres statiner detaljert som den mest studerte legemiddelklassen for forebygging av hjerter- og karsykdom. Det understrekes at man ikke kjenner forskjell i effekt på statiner, men det anbefales å velge type/dose ut fra startverdien av LDL-kolesterol og ønsket behandlingsmål. For å gjøre valg av behandlingen lettere og unngå doseavhengige bieffekter har de norske retningslinjene anbefalt atorvastatin 20 mg i primærprevensjon og atorvastatin 40-80 mg i sekundærprevensjon. Bivirkninger i muskulatur og lever diskuteres, samt risiko for diabetes. Man konkluderer med at lave doser av f.eks. atorvastatin eller rosuvastatin annen hver dag kan være tolererbare hos pasienter som på høyere dose får muskelbivirkninger. Risiko for diabetes er økt med statiner, men beskyttelsen mot hjerter- og karsykdom er av større betydning. Det finnes ikke bevis for at statiner forårsaker kognitive problemer eller leversvikt (bortsett fra i meget sjeldne tilfeller). Rutinemessig monitorering av leverenzymmer anbefales ikke lengre.

Videre diskuteres bruk av resiner, ezetimib og PCSK9-hemmere basert på utførte studier. Evidensen fra IVUS-studier og IMPROVE-IT er tilstrekkelig for å bruke ezetimib hos pasienter som ikke tåler statiner, eller som trenger ytterligere reduksjon i LDL-kolesterol. Det er vist at det monoklonale antistoffet evolokumab (som reduserer LDL-kolesterol ved å hemme PCSK9) sammen med statinbehandling kan gi mindre aterosklerose og plakk hos pasienter med koronarsykdom. Fibrater og andre lipidsenkere brukes primært for reduksjon i triglyseridnivå. Holdepunkt for at reduksjon av triglyseridnivå reduserer hjerte- og karsykdom er foreløpig kun basert på subgruppe- eller post hoc-analyser. Fibrater kan øke plasma-homocystein, muligens en uønsket effekt. Statiner er førstevalg også hos pasienter med de fleste formene av hypertriglyseridemi.

Familiære hyperlipidemier

Familiær kombinert hyperlipidemi betegnes som en hyppig tilstand og viktig årsak til prematur koronarsykdom. Her har man også i de norske retningslinjene lagt vekt på identifikasjon og tidlig behandling av tilstanden selv når den affiserte personen har lav risikoskår.

Familiær hyperkolesterolemi diagnostiseres på basis av kolesterolverdier på ≥ 8 mmol/l (≥ 7 mmol/l i de norske retningslinjer), prematur koronarsykdom hos individet eller familiemedlemmer, xantomer eller plutselig død hos familiemedlemmer. Kaskadescreening anbefales og utføres i Norge.

Spesielle forhold hos kvinner og eldre

Moderne p-piller, som inneholder lave mengder av hormoner, kan brukes uten risiko hos kvinner med normale kolesterolverdier, mens kvinner med LDL-kolesterol > 4 mmol/l (eller med multiple risikofaktorer) anbefales andre former for prevensjon. Denne tanken er uvanlig i norsk sammenheng, der disse kvinnene kan bli vurdert som aktuelle for å få statinbehandling pga. en familiær hyperlipidemi eller totalrisiko.

Hos eldre har man ingen primærprevenjonsstudier som viser effekt av statiner på hendelser. Data mangler også i sekundærprevensjon, spesielt hos folk > 80 år. Subgruppeanalyser fra JUPITER-studien med rosuvastatin viste lavere *number needed to treat* hos dem som var ≥ 70 år sammenliknet med yngre deltakere. Eldre med etablert hjerte- og karsykdom skal ha statiner, men oftest bør en ha lavere startdoser og titrere opp med forsiktighet.

Sykdomsgrupper

Retningslinjene diskuterer behandling av pasienter med diabetes, metabolsk syndrom, akutt koronarsykdom, autoimmun sykdom, HIV og ulike andre former for hjerte- og karsykdom. Pasienter med kronisk nyresvikt grad 3-5 anbefales statiner, men ikke hos pasienter i dialyse med mindre de allerede har startet statiner på bakgrunn av etablert hjerte- og karsykdom.

Oppsummering

Retningslinjene har mye informasjon som er svært brukbart i norsk sammenheng. Likevel vil de norske retningslinjer foreslått av Helsedirektoratet være mer praktisk når det gjelder risikoberegning og grenser for behandling av norske pasienter.

Kvalitetsutvalgets vurdering (møte 17.03.17)

Disse retningslinjene overlapper i stor grad med 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Begge publikasjonene benytter risikostratifisering etter «SCORE»-systemet. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias går mer i detaljer når det gjelder behandling av dyslipidemi og omtaler behandling av spesielle pasientgrupper som dem med diabetes, nyresvikt, immunsykdom, HIV, hjerneslag, perifer karsykdom, klaffesykdom, hjertesvikt osv. I tillegg til farmakologisk behandling gir dokumentet også forslag om livsstilsendringer og kosthold med sikte på bedret lipidprofil.

Retningslinjene anbefaler å styre statinbehandling ut fra måloppnåelse av LDL-kolesterol, mens de store populasjonsstudiene baserer seg på måling av totalkolesterol.

I samsvar med vår vurdering av dokumentet om «CVD prevention» blir også her de kommende norske retningslinjene fra Helsedirektoratet, med NORRISK 2 risikostratifisering, vurdert til å være et bedre alternativ for norske pasienter og bør brukes der det er diskrepans mellom anbefalingene.

Med disse presiseringene vil kvalitetsutvalget anbefale at NCS gir sin tilslutning («endorsement») til 2016 ESC/ EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.

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.

Kvalitetsutvalget i NCS

Ole-Gunnar Anfinssen
leder
(sign)

Tonje Amb Aksnes
(sign)

Vernon Bonarjee
(sign)

NCS har i styremøte den 21.3.2017 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reservasjon.