

Økt dødelighet med familiær hyperkolesterolemi

Til tross for kolesterolsenkende medikamenter har pasienter med familiær hyperkolesterolemi signifikant høyere dødelighet av hjerte- og karsykdommer i aldersgrupper under 70 år sammenliknet med resten av befolkningen.

Familiær hyperkolesterolemi (FH) er en autosomal dominant arvelig tilstand som skyldes høyt nivå av LDL-kolesterol, som oftest forårsaket av mutasjoner i genet som koder for LDL-reseptor. På verdensbasis har Norge den nest høyeste prosentandelen av genetisk verifisert familiær hyperkolesterolemi (1). Antatt prevalens av heterozygot familiær hyperkolesterolemi er på 1 : 300, men nye undersøkelser viser at prevalensen kan være 1 : 200, hvilket innebærer at mellom 16 500 og 25 000 personer i Norge kan ha familiær hyperkolesterolemi (1, 2).

Familiær hyperkolesterolemi er både underdiagnostisert og underbehandlet (1). Man antar i dag at et betydelig antall personer med familiær hyperkolesterolemi i Norge er udiagnostisert (2). Ubehandlet vil pasienter med familiær hyperkolesterolemi ha en betydelig økt risiko for tidlig aterosklerose og hjerte- og karsykdom, og data tyder på at om lag 50 % av både menn og kvinner vil få hjerte- og karsykdom henholdsvis før fylte 50 og 60 år (3).

I Norge finnes det et nasjonalt pasientregister ved Enhet for hjertegenetikk ved Oslo universitetssykehus over alle pasienter med genetisk verifisert familiær hyperkolesterolemidagnose. I 2010 besto registeret av nesten 4 700 pasienter. Frem til i dag har det manglet data på harde endepunkter og på hvordan moderne statinbehandling har påvirket prognosen til denne pasientgruppen. Det har derfor vært viktig å kartlegge mortalitet og årsaker til død hos pasienter med genetisk verifisert familiær hyperkolesterolemi, med særlig søkelys på dødsårsaker av hjerte- og karsykdommer i relasjon til alder og kjønn.

I en kohortstudie vi nylig har publisert i *Journal of the American Heart Association*, ble registeret koblet til Dødsårsaksregisteret i Norge, hvilket inkluderte totalt

823 626 dødsfall (4). Studien hadde 19 års oppfølging (1992–2010). Vi sammenliknet mortaliteten i registeret med mortaliteten i den norske befolkningen etter kjønn, fødselsår og kalenderår. Standardiserte mortalitetsratioer (SMR) med 95 % konfidensintervall (95 % KI) ble estimert basert på inklusjonsår i registeret og kohorten, til studieendepunkt, som var definert som årstall for død eller studieslutt per 31.12.2010 (4).

Økt mortalitet

Blant pasientene med familiær hyperkolesterolemi var det totalt 113 dødsfall, hvorav 52 pasienter døde av hjerte- og karsykdommer (46 %). Gjennomsnittsalder ved død

«Familiær hyperkolesterolemi er både underdiagnostisert og underbehandlet»

var 61,1 år, og gjennomsnittlig oppfølgingsstid var 8 (0–19) år (4). Pasientene med familiær hyperkolesterolemi hadde signifikant høyere dødelighet av hjerte- og karsykdommer i alle aldersgrupper under 70 år sammenliknet med den øvrige norske befolkningen. (SMR = 2,29, 95 % KI (1,65–3,19) hos menn og kvinner kombinert, SMR = 2,00 (1,32–3,04) hos menn, og SMR = 3,03 (1,76–5,21) hos kvinner.) Lipidverdier ved inklusjon og under kolesterolsenkende behandling hos de døde er oppsummert i tabell 1.

Hvorfor har pasienter med familiær hyperkolesterolemi signifikant høyere mortalitet av hjerte- og karsykdommer enn den øvrige

norske befolkningen i aldersgruppen 0–69 år? Gjennomsnittsalder ved inklusjon i registeret var høyere blant de 113 døde (54,8 år) enn for de resterende pasientene (33,6 år) i registeret (4). Dette viser at de som døde, ble diagnostisert relativt sent i livet. En høy gjennomsnittsalder ved familiær hyperkolesterolemidagnose tyder på at mange unge personer med familiær hyperkolesterolemi kan ha en udiagnostisert tilstand, og noen kan ha dødd tidlig av hjerte- og karsykdommer før de ble diagnostisert. Dette kan ha ført til en underestimert av unge dødsfall i dette materialet.

Gjennomsnittsalder ved død av hjerte- og karsykdommer for kvinner og menn blant pasienter med familiær hyperkolesterolemi var 62,2 år – sammenliknet med 79 og 81 år for den norske befolkningen i tilsvarende tidsperiode (1992–2010) (4). De 113 døde hadde gjennomsnittlig kortere oppfølgingsstid fra diagnose (6,3 år) sammenliknet med øvrige pasienter i registeret (8,0 år), hvilket betyr at mange startet opp med statinbehandling først i høy alder, og derved hadde vært eksponert for høye LDL-kolesterolnivåer i mange år, slik lipidprofilen ved diagnose/inkludering viser (tabell 1).

Selv under behandling ser vi at de døde pasientene heller ikke nådde anbefalte behandlingsmål (tabell 1). Gjennomsnittlig LDL-kolesterol var på 4,7 mmol/l, betydelig høyere enn anbefalt verdi på < 1,8 mmol/l for pasienter med etablert hjerte- og karsykdom, hvilket nesten alle pasientene med familiær hyperkolesterolemi hadde.

Det spekuleres i om langtidsbehandling med statiner er assosiert med utvikling av kreft (5–8). Flere av pasientene i denne studien hadde brukt statiner i mer enn 20 år, men vi fant ingen signifikante forskjeller i mortalitet av kreft blant pasienter med familiær hyperkolesterolemi sammenliknet med resten av den norske befolkningen (4).

Det var ingen signifikante forskjeller i mutasjonstyper blant de 113 døde. De fire mest hyppigste mutasjonstypene som tidligere er påvist blant norske pasienter med familiær hyperkolesterolemi, ble funnet (9), hvilket antyder at mutasjonstypen i seg selv ikke er viktig for forekomsten av hjerte- og karsykdom.

Viktig med tidlig diagnostikk

Pasienter med familiær hyperkolesterolemi har en signifikant høyere dødelighet av hjerte- og karsykdommer i aldersgrupper under 70 år sammenliknet med den øvrige norske befolkningen. For å kunne bedre pro-

Tabell 1 Gjennomsnittlige lipidverdier blant de 113 døde i materialet fra registeret over pasienter med familiær hyperkolesterolemi (4)

Variabler	Lipidverdier ved diagnose/inkludering (mmol/l)	Lipidverdier under behandling ¹ (mmol/l)
Total kolesterol	11,3	6,7
HDL-kolesterol	1,3	1,4
LDL-kolesterol	9,0	4,7
Triglyserider	2,2	1,5

¹ Siste lipidverdi målt under behandling

gnosen for denne pasientgruppen er det svært viktig med tidligst mulig diagnostikk og oppstart av optimalisert preventiv behandling for å sikre at anbefalte behandlingsmål nås (10). I tillegg til å redusere LDL-kolesterolet er formålet å redusere øvrige påvisbare kardiovaskulære risikofaktorer for å kunne forhindre tidlig forekomst av hjerte- og karsykdom og tidlig død (10).

Basert på resultater fra en nederlandsk studie med 2 400 pasienter med familiær hyperkolesterolemi (11), kan følgende seks risikofaktorer forklare 18,7% av variasjonen i forekomst av hjerte- og karsykdommer i denne pasientgruppen: røyk, hypertensjon, diabetes, lavt HDL-kolesterol, forhøyet Lp(a)-verdi og mannlig kjønn. I tillegg til optimalisert kosthold og kolesterolsenkende medikasjon med statiner er det derfor viktig å fokusere spesielt på disse risikofaktorene (11).

Ettersom familiær hyperkolesterolemi er mer hyppig enn antatt, og betydelig underdiagnostisert (1), er det desto viktigere at helsepersonell i utgangspunktet er oppmerksom på familiær hyperkolesterolemi som en aktuell diagnose, og etterspør familieanamnesen. Ved tidlige symptomer på hjerte- og karsykdom hos pasienten eller i nær familie, bør mistanken om familiær hyperkolesterolemi vekkes. Utover påvisbare høye LDL-kolesterolverdier og familieanamnese vil kliniske symptomer kunne variere fra pasient til pasient, fra ingen symptomer til funn av kliniske manifestasjoner som korneal arcus hos unge pasienter (en avleiring av kolesterol nær kanten av øyets fargede del, iris), eller funn av fortykkede sener, som oftest på baksiden av hælen (xantomknuter), og gule avleiringer i huden rundt øyet (xanthelasma). Funn av xantomknuter er patognomonisk for familiær hyperkolesterolemi (3) og er assosiert med tre ganger høyere risiko for hjerte- og karsykdommer (12).

Som ledd i å styrke kompetansen om denne tilstanden, er det nylig etablert et nasjonalt kompetansesenter for familiær hyperkolesterolemi ved Oslo universitetssykehus som bistår både pasienter og helsepersonell (2).

Liv Mundal
lmundal@yahoo.no
Mirza Sarancic
Leiv Ose
Per Ole Iversen
Jens-Kristian Borgan
Marit B. Veierød
Trond P. Leren
Kjetil Retterstøl

Liv Mundal (f. 1967) er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, master i helseadministrasjon, Universitetet i Oslo og ph.d.-stipendiat ved Lipidklinikken, Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Mirza Sarancic (f. 1986) er klinisk ernæringsfysiolog ved Stavanger universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Leiv Ose (f. 1944) er spesialist i pediatri med spesialkompetanse innen lipidologi. Han var seksjonsoverlege på Lipidklinikken og er nå professor emeritus, Avdeling for ernæringsvitenskap, Institutt for medisinske basalfag, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Per Ole Iversen (f. 1964) er spesialist i indremedisin og hematologi ved Oslo universitetssykehus. Han er professor i klinisk ernæring ved Avdeling for ernæringsvitenskap, Institutt for medisinske basalfag, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Jens-Kristian Borgan (f. 1946) er aktuar og arbeider som seniorrådgiver i Seksjon for helsestatistikk, Statistisk sentralbyrå, Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Marit B. Veierød (f. 1962) er dr.philos. og professor i medisinsk statistikk ved Avdeling for biostatistikk, Oslo senter for biostatistikk og epidemiologi, og ved Avdeling for ernæringsvitenskap, Institutt for medisinske basalfag, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Trond P. Leren (f. 1952) er spesialist i medisinsk genetik. Han leder Enhet for hjertegenetik ved Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kjetil Retterstøl (f. 1962) er spesialist i medisinsk biokjemi. Han er professor ved Avdeling for ernæringsvitenskap, Institutt for medisinske basalfag, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, og overlege ved Lipidklinikken, Oslo universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra MSD, Pfizer, Mills DA, Amgen and Sanofi.

Litteratur

- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE 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.
- Johansen D, Bogsrud MP, Holven KB. Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi. NKTforFH virksomhetsplan 2015. http://oslo-universitetssykehus.no/omoss/_/avdelinger/_nasjonal-kompetansetjeneste-for-famili%C3%A6r-hyperkolesterolemi-NKT-for-FH/Documents/NKTforFH%20virksomhetsplan.pdf [15.2.2015].
- World Health Organization. Familial Hypercholesterolaemia (FH), Report of a second WHO Consultation; Geneva 1999.
- Mundal L, Sarancic M, Ose L et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992–2010. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001236.
- Bonovas S, Filioussi K, Sitaras NM. Statin use and the risk of prostate cancer: A metaanalysis of 6 randomized clinical trials and 13 observational studies. *Int J Cancer* 2008; 123: 899–904.
- Boudreau DM, Yu O, Johnson J. Statin use and cancer risk: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 603–21.
- Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ et al. Statin use and breast cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 700–7.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010; 340: c2197.
- Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE et al. 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.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
- Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004; 256: 482–90.
- Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M et al. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009; 207: 311–7.

Mottatt 23.2. 2015, første revisjon innsendt 7.4. 2015, godkjent 7.5. 2015. Redaktør: Hanne Støre Valeur.

Publisert først på nett.