

En veltrent kvinne i 30-årene med anstrengelsesdyspné

Det er lett å glemme at unge mennesker kan bli rammet av sykdommer som vanligvis ses hos eldre. Ved typiske kliniske symptomer eller høy pretest sannsynlighet må man derfor tenke annerledes enn man ellers gjør når det gjelder pasienter i samme aldersgruppe.

En veltrent kvinne i 30-årene merket redusert fysisk yteevne og tungpustethet ved trening. Hun tok kontakt med fastlegen, og det ble forsøkt astmamedisin, med usikker effekt. Et år senere fikk hun i tillegg brennende smerter bak brystbenet. Gastroskopi viste øsofagitt grad 1, og hun fikk behandling med protonpumpehemmer. Hun hadde initialt god effekt av dette, men fikk smerte-residiv etter noen uker.

Hun ble da henviset under diagnosen øsofagitt både til spesialist i indremedisin og til ny gastroskopi ved sykehuset. Det fremgikk av henvisningen at hun hadde familiær hyperkolesterolemi og at to nære familiemedlemmer hadde hatt tidlig hjertesykdom. Hun var blitt statinbehandlet fra 20 års alder. For øvrig hadde hun vært frisk, og hun røykte ikke. EKG-undersøkelse og spirometrisk undersøkelse hos fastlege var normal. Hun brukte esomeprazol 40 mg × 1 og atorvastatin 40 mg × 1.

Anstrengelsesutløst astma og øsofagitt var ikke usannsynlige diagnoser ut fra sykehistorien og pasientens alder. Hos eldre ville man raskere tenkt i retning angina pectoris ved samme symptombilde.

Pasienten hadde en potensielt sterk risikofaktor i form av familiær hyperkolesterolemi, men hun hadde fått kolesterolsenkende behandling fra 20 års alder.

Ved undersøkelsen hos indremedisiner var totalkolesterolnivået 12 mmol/l og LDL-kolesterolnivået 10,8 mmol/l. Det fremkom at medikamentterlevelsen hadde vært dårlig – hun hadde ikke tatt atorvastatin på lang tid.

Nærmere anamnese viste altså at pasienten ikke hadde vært så velbehandlet for sitt forhøyede kolesterolnivå som først antatt. Kolesterolbelastningen hun dermed hadde vært gjennom, innebærer høy risiko for aterosklerotisk koronarsykdom – det vil si at pretestrisikoen var høyere enn først antatt.

I medisinsk diagnostikk er det svært viktig å kjenne til pretest sannsynligheten, da tolkningen av et negativt prøvesvar avhenger av denne.

Kvinnens hovedsymptomer var brennende smerter bak brystbenet. Noen ganger gjennomførte hun hard trening uten å få smerter, andre ganger kom smertene etter ti minutter, men gikk over ved fortsatt trening. Hun hadde også noen ganger smerter i hvile og ofte om morgenen før hun sto opp.

Det ble utført belastnings-EKG, som ikke viste tegn til iskemi. Hun fikk heller ikke brystsmerter under belastningen. Supplerende undersøkelse med kalsiumskår (Agatstons skår 23,5) ble utført ved et privat røntgeninstitut.

Kalsiumskår (Agatstons skår) angir kalkinnholdet i koronararteriene som prosentilverdier i forhold til referanseverdier for kjønn og alder og måles med CT uten kontrast. Verdien av kalsiumskår i utredningen av pasienter med mulig koronar iskemi er omdiskutert (1). Skåren kan imidlertid gi en indikasjon på om CT-basert koronarangiografi (CTCA) er et alternativ (den er uegnet ved høy kalsiumskår pga. artefakter) fremfor henvisning til invasiv angiografi.

Den nye gastrokopien ved sykehuset viste fortsatt øsofagitt grad 1. Selv om symptombildet ikke var typisk anginøst, ble pasienten på grunn av høy pretestrisiko for koronarsykdom henviset videre til CT-basert koronarangiografi.

Det er velkjent at belastnings-EKG har lav sensitivitet (evne til å påvise sykdom), slik at negativt resultat ikke utelukker koronar årsak (altså lav negativ prediktiv verdi), den krever dermed ofte videre utredning. Ved høy pretest sannsynlighet for sykdom (som hos vår pasient) synker den negative prediktive verdien ytterligere. Vår pasient burde heller vært undersøkt med CT-basert koronarangiografi eller invasiv koronar angiografi med én gang.

Høy tilgjengelighet kombinert med usikkerhet knyttet til både vurdering av symptomer og reell risiko fører nok ofte til at belastnings-EKG likevel utføres hos pasienter som vår. Her ble også belastnings-EKG utført fordi at selv om et negativt svar ikke ville

Martin Prøven Bogsrud

martinbogsrud@gmail.com

Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Asgeir Græsdal

Vestfold indremedisinske senter

Kjetil Retterstøl

Avdeling for ernæringsvitenskap

Universitetet i Oslo

og

Lipidklinikken

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Kirsten B. Holven

Avdeling for ernæringsvitenskap

Universitetet i Oslo

og

Nasjonal kompetansetjeneste for familiær

hyperkolesterolemi

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

utelukke sykdom, så ville et positivt funn kunne brukes til prioritering for raskere invasiv behandling.

Fire uker etter første belastnings-EKG fikk kvinnen under trening på tredemølle sentrale brystmerter, hun synkoperte og ble brakt til fastlegen i ambulanse. Hendelsen ble etter konferering med lokalsykehuset tolket som en vasovagal episode. Hun ble derfor ikke innlagt, men i stedet anbefalt poliklinisk henvisning. Med tanke på mulig angina pectoris startet fastlegen behandling med acetylsalisylsyre 75 mg × 1, økte atorvastatindosen til 80 mg × 1 og la til kolesterolabsorpsjons-hemmeren ezetimibe 10 mg × 1.

Ved poliklinisk vurdering ved lokalsykehuset et par uker senere med nytt belastnings-EKG var hun igjen uten tegn til iskemi eller brystmerter. Med tanke på mulig angina pectoris som årsak til symptombildet ble det lagt til metoprolol depot 50 mg × 1 samt nitroglyserin som behovsmedikasjon. Det ble purret på henvisningen til CT-basert koronarangiografi, som hun fikk tre uker senere. Resultatet av undersøkelsen viste: «Koronarsykdom i form av forkalkede plakk. Kan ikke helt utelukke koronare stenoser.»

Påfølgende angiografi fire uker senere viste kritisk stenose proksimalt i høyre koronararterie, og det ble satt inn medikamentfrigjørende stent. Pasienten tok selv kontakt med den invasive klinikken bare to dager etter utskrivningen på grunn av økende brystmerter, dårlig allmenntilstand og svimmelhet. Hun ble reinnlagt akutt.

Residiv av symptomer etter stenting kan skyldes trombose i stenten, symptomene kommer da ofte brått. Vedvarende symptomer som symptomene før intervensjonen kan imidlertid også skyldes at en hovedstammestnose helt proksimalt overses hvis kateterspissen ved angiografi dyttes like innenfor stenosen.

Ny angiografi ved den akutte reinnleggelsen viste nettopp hovedstammestnose på venstre side med overgang til proksimale del av venstre koronararterie. Pasienten opplyser at de som utførte undersøkelsen, ble overrasket over alvorlighetsgraden av koronarsykdom sammenholdt med hennes unge alder og atypiske symptomer.

Hun ble vellykket bypassoperert under innleggelsen, og det postoperative forløpet var ukomplisert. Den kolesterolsenkende behandlingen ble endret fra atorvastatin 80 mg til rosuvastatin 40 mg, i tillegg ezetimibe 10 mg × 1, som tidligere.

Atorvastatin og rosuvastatin er de mest effektive statinene, og de er omtrent like effektive i maksimale doser (2). Det kan imidlertid

være noe individuell variasjon i responsen på statinbehandling, slik at skifte mellom disse kan forsøkes der man ikke når behandlingsmålet med den ene. Kolesterolabsorpsjons-hemmeren ezetimibe senker LDL-kolesterolnivået ytterligere med rundt 20 % på toppen av statinbehandling (3).

De nye kolesterolsenkende PCSK9-hemmerene var ikke tilgjengelige på den tid disse hendelsene fant sted, men er nå aktuell tilleggsbehandling (4, 5).

Ved oppfølgende kontroll seks måneder etter bypassoperasjonen tok kvinnen medisinene som forskrevet og hadde et total-kolesterolnivå på 5,0 mmol/l og et LDL-kolesterolnivå på 3,6 mmol/l. De siste fire ukene hadde hun vært sliten og tungpusten ved anstrengelse. Hun fikk retrosternale brystmerter uten utstråling etter å ha gått omkring 200 meter. Nitroglyserin hadde ikke vært forsøkt. EKG og røntgen thorax viste ikke noe patologisk.

Ny angiografi ble utført etter to uker. I høyre koronararterie ble det påvist en høygradig nærmest subtotal ostial stenose i stentet parti. Det ble implantert medikamentavgivende stent, og hun har ikke hatt residiv av sin koronarsykdom siden.

Stentstenose er en fryktet komplikasjon, og faren er spesielt høy ved dårlig medikamentetterlevelse når det gjelder platehemmere (6). Vi kjenner ikke til hvorvidt vår pasient hadde brukt platehemmer som foreskrevet, men når det gjelder den kolesterolsenkende behandlingen, hadde hun tidligere hatt dårlig medikamentetterlevelse.

Diskusjon

Vår pasient hadde familiær hyperkolesterolemi (FH), som skyldes en autosomalt dominant genfeil i opptakmekanismen for LDL-kolesterol til leveren. Det er påvist økt intima media-tykkelse på halskarene hos barn med familiær hyperkolesterolemi allerede i tiårsalderen sammenlignet med både friske barn og med søsken uten genfeilen (7).

Nye tall viser at gjennomsnittsalderen ved første innleggelse for kardiovaskulær sykdom hos norske personer med familiær hyperkolesterolemi er 45 år, og at gjennomsnittsalderen ved kardiovaskulær død er henholdsvis 15 år til 21 år før gjennomsnittsalderen i normalbefolkningen for menn og kvinner (8). I samme populasjon ble det vist at over 90 % hadde etablert kardiovaskulær sykdom ved dødstidspunktet, selv om dødsårsaken var en annen (9).

Mange med familiær hyperkolesterolemi har bare moderat forhøyet totalkolesterolnivå, men den usynlige forskjellen er at en person med genfeilen har hatt forhøyede kolesterolverdier fra sine første leveår. Dette

medfører høyere livslang kolesterolbelastning, i motsetning til «vanlig høyt kolesterol», som oppstår i voksen alder på grunn av alder og livsstil. Det ble nylig illustrert hvordan personer med påvist mutasjon har høyere risiko enn personer med like høyt kolesterol uten slik mutasjon (10). Denne individuelle risikofaktoren kan enkelt stadfestes ved gentest.

En gentest er også viktig for oppsporing av tilstanden i familier. Vi anbefaler å vurdere gentest ved ubehandlet totalkolesterolnivå over 6 mmol/l hos personer under 20 år, over 7 mmol/l hos personer i alderen 20–40 år og over 8 mmol/l hos personer over 40 år. En gentest kan rekvireres av alle leger. Den tas som en vanlig blodprøve og sendes til Enhet for hjertegenetikk ved Oslo universitetssykehus. Tidligere lærte man at perifere kolesterolavleiringer var tegn på familiær hyperkolesterolemi, men de fleste med tilstanden har ikke slike avleiringer. Mistanke om familiær hyperkolesterolemi bør derfor dreie seg om kolesterolverdier og familiehistorie.

God kolesterolsenkende behandling kan redusere risikoen. Ved sen oppstart må kolesterolnivået senkes til «lavere enn normalt» på grunn av den store kolesterolbelastningen tidligere i livet, men ideelt starter behandlingen i barneårene for å redusere den akkumulerte belastningen (11).

Denne pasienthistorien illustrerer behovet for å kjenne pretestsannsynligheten i forhold til hvilke diagnoser man tenker på. Redusert fysisk yteevne og tungpustethet ble her tolket som mest sannsynlig astmabetinget – hos eldre med samme symptomer ville man raskere tenkt i retning angina pectoris. Denne vanlige diagnostiske tankegangen er i tråd med Bayes' teorem, som sier at sannsynligheten for at et symptom indikerer en sykdom (her altså astma eller hjertesykdom) er sterkt avhengig av prevalensen av sykdommen i den undersøkte populasjonen.

Den økte pretestrisikoen hos vår pasient ble først oppdaget etter flere legekontakter, og det tok derfor noe tid før man tenkte i retning angina pectoris. Videre har tester som ellers har rimelig negativ prediktiv verdi, svært lav negativ prediktiv verdi ved høyere pretestrisiko, og dette må man ta i betraktning når prøvesvar tolkes. Dette er velkjent for D-dimer, der negativt svar benyttes til å utelukke sykdom ved lav pretestsannsynlighet (basert på anamnese og funn). Imidlertid vil man ved klassisk dyp venetrombose med alle kardinaltegn henvise pasienten videre på tross av negativ D-dimer. Tilsvarende tankegang bør man ta med seg i annen diagnostikk også.

CT-basert koronarangiografi regnes som en pålitelig metode for å utelukke koronarsykdom hos pasienter med intermediaer

sannsynlighet for dette og var således heller ikke noen ideell undersøkelse for vår pasient, som hadde høy risiko. Invasiv koronar angiografi er referansemotoden for påvisning av koronarsykdom og vurdering av alvorlighetsgrad. I ettertid ser man at invasiv undersøkelse burde vært utført tidligere i sykdomsforløpet for vår pasient, men det er ikke lett å få utført invasiv angiografi som første undersøkelse hos en kvinne i 30-årene med atypiske symptomer. Forebyggende undersøkelse eller screening med for eksempel CT-basert koronarangiografi hos asymptomatiske pasienter med høy pretestsannsynlighet for koronarsykdom (f.eks. diabetes eller familiær hyperkolesterolemi) er foreløpig ikke dokumentert.

Denne pasienthistorien viser betydningen av regelmessig oppfølging av personer med familiær hyperkolesterolemi (og andre tilsvarende livslange tilstander) for å sikre at igangsatt behandling faktisk følges (12). Det er vist betydelige regionale forskjeller i Norge når det gjelder oppfølging av pasienter med denne tilstanden (13).

Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi (NKTforFH) ble opprettet ved Oslo universitetssykehus i 2014 og arbeider for økt diagnostikk og godt og likeverdig nasjonalt behandlingstilbud for pasienter med familiær hyperkolesterolemi. Informasjon om blant annet henvisningsadresser, behandlingsveileder, kosthefte og rekvisisjon til gentest finnes på vår nettside (14).

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Magne Brekke (1955–2016) deltok i starten av denne artikkelskrivningen, men døde før artikkelen ble ferdigstilt. Han var spesialist i radiologi og leder av Angiografi- og intervensjonsenheten, Oslo

universitetssykehus, Ullevål. Vi takker Magne for godt samarbeid. Minneord om Magne Brekke, skrevet av Otto A. Smiseth, Thor Edvardsen, Knut Endresen, Hilde Aarseth, Arild Mangschau, Øystein Vengen og Dag Jacobsen, ble publisert i Tidsskriftet nr. 5/2016.

Martin Prøven Bogsrud (f. 1981)

er lege, ph.d., leder for Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi, og fastlege ved Invivo Medisinske Senter. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt bidrag fra Amgen, Sanofi, Aegerion og MSD.

Asgeir Græsdal (f. 1963)

er spesialist i indremedisin. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Kjetil Retterstøl (f. 1962)

er dr.med., spesialist i medisinsk biokjemi, professor og overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt bidrag fra Sanofi, Mills DA, Amgen, MSD, Chiesi, Takeda, Norsk cardiologisk selskap, Den norske legeförening og Norges forskningsråd.

Kirsten B. Holven (f. 1963)

er ernæringsfysiolog, dr.philos., professor og forskningsansvarlig. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt bidrag fra Mills DA, TINE DA, Olympic Seafood, Sanofi, Amgen og Pronova.

Litteratur

- Nasir K, Budoff MJ, Blumenthal RS et al. Coronary Artery Calcification: Methods and Clinical Value. *Hjerteforum* 2008; 21: 25–36.

- Anand SS. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 2003; 8: 289–90.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
- Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015; 36: 2996–3003.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R 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.
- Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1897–907.
- Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis* 2014; 235: 299–309.
- 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.
- Krogh HW, Mundal L, Holven KB et al. Patients with familial hypercholesterolemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *Eur Heart J* 2016; 37: 1398–405.
- Khera AV, Won HH, Peloso GM et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2578–89.
- Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2423.
- Langslet G, Bogsrud MP, Halvorsen I et al. Long-term follow-up of young adults with familial hypercholesterolemia after participation in clinical trials during childhood. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 778–85.
- Østli LOL, Græsdal A. Store regionale ulikheter i tilbudet til pasienter med alvorlige lipidforstyrrelser. *Hjerteforum* 2009; 22: 37–46.
- Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi. www.NKTforFH.no [21.2.2017].

Mottatt 18.6. 2016, første revisjon innsendt 18.12. 2016, godkjent 7.2. 2017. Redaktør: Liv-Ellen Vangsnes.