

Primärprevention vid hyperkolesterolemi

Högt HDL-kolesterol och kvinnligt kön underskattade skyddsfaktorer



GUSTAF WAHLBERG, med dr, allmänläkare, Kvartersakuten Serafen och Karolinska institutet,

Danderyds sjukhus, Stockholm
 gustaf.wahlberg@serafen.com

Efter Heart Protection Study [1], 4S [2] och andra studier rekommenderas numera samstämmigt icke-farmakologisk behandling, med eller utan farmakologisk serumlipidsänkande behandling, till såväl kvinnor som män med ischemisk hjärtsjukdom (IHS) och diabetes. Dessutom rekommenderas aktiv behandling av subjektivt friska individer med en stor riskbörda för IHS beroende på hyperlipidemi med eller utan samtidig närvaro av andra klassiska riskfaktorer för IHS som rökning, hypertoni och hereditet. Statiner är förstahandsläkemedel, och de har haft gynnsamma effekter hos riskindivider upp till 80 års ålder [1].

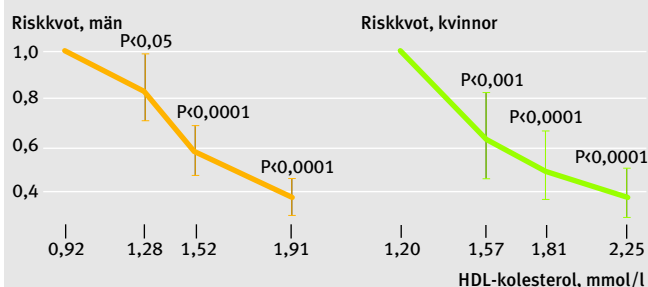
Hyperkolesterolemi är en stark och etablerad riskfaktor för IHS. Många individer med högt totalkolesterol har emellertid inte hög risk för IHS, och de skall inte i onödan behandlas för sin hyperkolesterolemi. I artikeln belyses prolematiken vad avser de underskattade skyddsfaktorerna mot IHS, dvs högt HDL-kolesterol och kvinnligt kön. Asymtomatiska medelålders kvinnor som har både högt totalkolesterol- och högt HDL-kolesterolvärde löper särskilt stor risk för att överbehandlas.

Hyperkolesterolemi hos kvinnor

En översikt har gjorts om sambandet mellan totalkolesterol och mortalitet hos medelålders kvinnor [3]. Kvinnorna indelades i kvartiler avseende totalkolesterolnivåer <4,16 mmol/l, 4,16–5,17 mmol/l, 5,20–6,21 mmol/l och >6,24 mmol/l. Totalkolesterol predicerade inte total mortalitet, kardiovaskulär mortalitet eller cancer mortalitet i de ingående elva prospektiva studierna.

Totalkolesterol har rapporterats ha en positiv relation till risken för att insjukna i koronarsjukdom [4], medan det i ett motsvarande svenskt material inte var en oberoende riskfaktor för vare sig 20-års totalmortalitet eller död i hjärtinfarkt hos slumpvis utvalda medelålders kvinnor [5]. I ytterligare en svensk studie hade kvinnor med genomliden hjärtinfarkt en totalkolesterolnivå som inte skilde sig från den hos jämförbara kvinnor utan hjärtinfarkt [6]. Effekterna av serumlipidsänkande behandling på kardiell morbiditet och mortalitet hos hyperkolesterolemiska kvinnor utan tidigare IHS har varit försum-

AMORIS, letal hjärtinfarkt



Figur 1. Riskkvot för letal hjärtinfarkt i relation till serum-HDL-kolesterol i AMORIS-studien (76 831 kvinnor och 98 722 män; genomsnittlig uppföljningstid 64 och 67 månader). Riskkvoten för letal hjärtinfarkt vid hyper-HDL-kolesterolemi hos både kvinnor och män är markant lägre än motsvarande risk i normalpopulationen (1,0). Efter Walldius et al [16].

bara, i synnerhet som de absoluta riskerna i placebogrupporna varit små. Detta gäller dels läkemedelsstudier med 997 [7], 1 184 [8] och 1 942 kvinnor [9] indelade i behandlings-/placebogrupper med dagliga doser av lovastatin 20 mg, kolestipol 15 mg och atorvastatin 10 mg i behandlingsgrupporna, dels en studie med totalt 4 842 kvinnor, där serumkolesterolsänkande diet kontrollerats mot kost med högre fettintag [10]. Sammanfattningsvis motiverar inte dessa resultat att lindrig-måttlig hyperkolesterolemi skall anses vara en enskild riskfaktor hos kvinnor i primärprevention.

Läkemedelsverkets rekommendationer om aktiva primärpreventiva åtgärder mot IHS vid hyperkolesterolemi kan härledas till resultat av primärpreventiva studier, bl a med statiner till medelålders män, där signifikant minskad incidens av icke-letal hjärtinfarkt/koronar hjärt död har erhållits [7, 11, 12], medan endast mindre utrymme ägnats litteraturen om hyperkolesterolemiska kvinnor i primärprevention [13, 14].

Hyper-HDL-kolesterol som skyddsfaktor

Det anses att cirkulerande HDL skyddar mot ateroskleros. Bland olika underliggande mekanismer har särskilt diskuterats stimulerande effekter på upptaget i blod av kolesterol från kärlväggar och andra extrahepatiska vävnader för vidare transport till levern, där kolesterolet elimineras [15]. Detta kontrasterar mot LDL-molekylernas funktion i blod, att transportera kolesterol ut till kärlväggarna, där kolesterolet tas upp och lagras.

SAMMANFATTAT

Prevalensen av hyperkolesterolemi är hög hos medelålders och äldre kvinnor liksom hos personer med hyper-HDL-kolesterolemi. En aktuell fråga är om dessa grupper bör bli föremål för medikamentell intervention.

I primärpreventiva studier har serumkolesterolsänkande behandling visats ha obetydlig effekt på incidensen av koronarsjukdom hos medelålders kvinnor, däremot inte hos män.

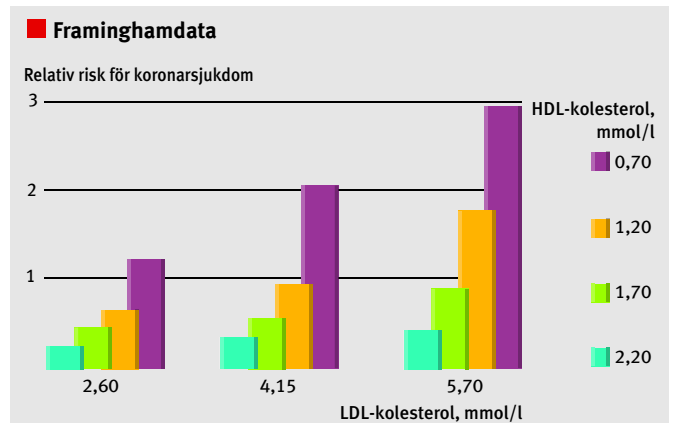
Hyper-HDL-kolesterolemi har visats vara en stark skyddsfaktor mot koronarsjukdom hos både män och kvinnor.

Serumlipidsänkande läkemedel såldes för över en miljard kronor i Sverige år 2003, lika mycket till kvinnor som till män över 65 års ålder. Trots detta sker en överförskrivning till individer utan förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdom, särskilt kvinnor, individer med hyper-HDL-kolesterolemi och till äldre personer.

Ett lågt HDL-kolesterol i serum har i enlighet med detta visats vara en oberoende prediktor för koronarsjukdom hos medelålders och äldre män [4, 16-20]. Detsamma gäller för kvinnor [4, 16, 18, 20, 21], där styrkan i den inversa relationen mellan HDL-kolesterol och IHS varit större än hos män [18]. Lågt HDL-kolesterol ses som en av delkomponenterna i metabola syndromet tillsammans med andra komponenter som högt kroppsmasseindex (BMI), hypertriglyceridemi, små och täta LDL, nedsatt glukostolerans och i uttalade fall typ 2-diabetes.

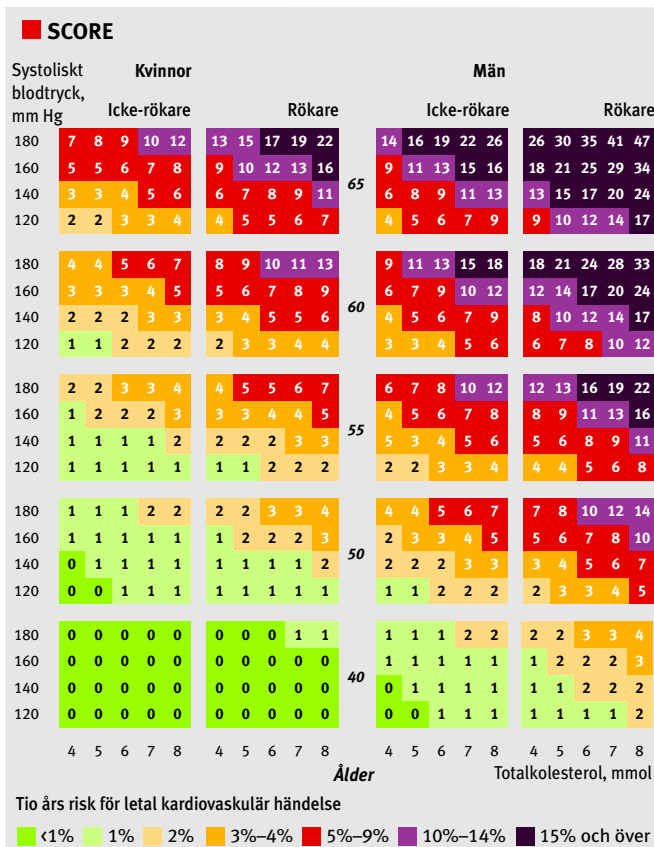
Motsatsen gäller vid hyper-HDL-kolesterolemi, definierat som HDL-kolesterol >1,6 mmol/l [22], något som inte tidigare uppmärksammats i den svenska diskussionen. Högt HDL-kolesterol predicerade således starkt ($P < 0,0001$) låg incidens av letal hjärtinfarkt hos såväl kvinnor som män i det mycket stora svenska AMORIS-materialet (Figur 1) [16]. Reduktionen av riskkvoterna för letal hjärtinfarkt var i storleksordningen 40 procent vid ett HDL-kolesterol på 1,6 mmol/l och ännu större vid högre HDL-kolesterolvärden.

Av Figur 2 framgår tydligt hur stark hyper-HDL-kolesterolemi är som skyddsfaktor mot koronarsjukdom hos asymtomatiska medelålders män, även vid så höga LDL-kolesterolnivåer som 5,7 mmol/l. Detta motsvarar totalkolesterolvärden i storleksordningen 8 mmol/l vid normala serumtriglyceridnivåer, enligt Friedewalds formel (totalkolesterol = serumtriglycerider \times 0,45 + LDL-kolesterol + HDL-kolesterol, samtliga angivna i

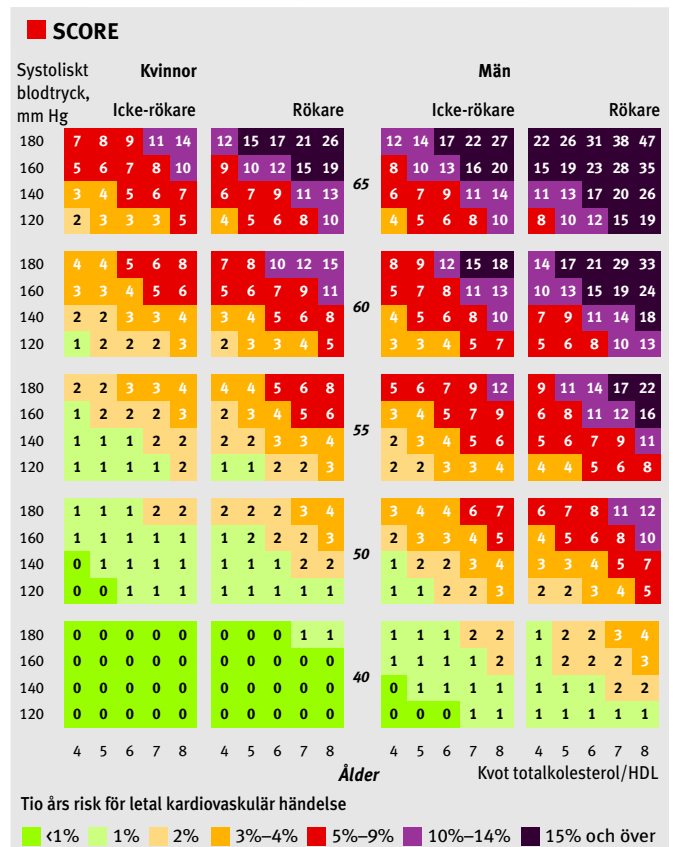


Figur 2. Relativ risk för asymtomatiska medelålders män att insjukna i koronarsjukdom under fyra års uppföljning i relation till prediktorerna LDL- och HDL-kolesterol. Efter Castelli [33].

mmol/l) [23]. Det är rimligt att anta att det kombinerade inflytandet av LDL-kolesterol och HDL-kolesterol på riskkvoterna för kvinnor är likartade med den för män. Anledningen till detta är att de absoluta 10-årsriskerna för koronarsjukdom hos såväl kvinnor som män var positivt och negativt relaterade till



Figur 3. Risker med totalkolesterol och totalkolesterol/HDL-kolesterolkvot (kvot totalkolesterol/HDL) som lipidvariabler. SCORE-projektets diagram gällande absoluta 10 års risker för kardiovaskulär död (KVD) för 60-åriga individer i högriskregionerna Danmark, Finland och Tyskland. Efter Conroy et al [26]. Exempel på HDL-totalkolesterolparadoxen: Kvinna, 65 år, icke-rökare, totalkolesterol 7,0 mmol/l, systoliskt blodtryck 160 mm Hg. Vid HDL-kolesterol = 1,0 mmol/l fås, enligt



figuren till höger, en totalkolesterol/HDL-kolesterolkvot på 7,0 och en KVD-risk på 8 procent och, enligt figuren till vänster, ett totalkolesterol på 7,0 mmol/l och en KVD-risk på 7 procent. Om HDL-kolesterol ökas till 2,0 fås, enligt figuren till höger, en totalkolesterol/HDL-kolesterolkvot på 8,0/2 = 4,0 och en KVD-risk som sänkts till 5 procent och, enligt figuren till vänster, ett totalkolesterol på 8,0 mmol/l och en KVD-risk som ökar till 8 procent.

LDL- respektive HDL-kolesterol då de användes som oberoende av variabler [4, 16].

Det är naturligt att stor uppmärksamhet ägnats åt LDL-kolesterol det senaste decenniet efter genombrottsstudierna [1, 2] med statiner, vars huvudsakliga effekt är att sänka LDL-kolesterol. Betydelsen av HDL-kolesterol [24] har därigenom väsentligen negligerats. Den markeras i en 26-års uppföljning av män och kvinnor i Framinghamstudien [25], där multivariat statistisk analys indikerade att HDL-kolesterol var en dubbelt så stark prediktor för koronarsjukdom (negativ) som LDL-kolesterol (positiv).

HDL-totalkolesterolparadoxen och SCORE-diagrammen

Ett europeiskt samarbetsprojekt har nyligen publicerat enkla SCORE-diagram, som kan användas i kliniken [26] gällande absoluta 10-årsriskerna för kardiovaskulär död (KVD) i hög- och lågriskpopulationer för kardiovaskulär sjukdom. Av diagrammen framgår att KVD-riskerna är lägre för kvinnor än för män [26, 27]. Från SCORE-projektet rapporterades att prediktionen av KVD-risk inte förbättrades när totalkolesterol ersattes av totalkolesterol/HDL-kolesterolkvoten [28]. Detta kan ifrågasättas, då ett tydligt mönster framkommer vid godtyckligt valda HDL-kolesterol- och totalkolesterolnivåer då riskdiagrammet för totalkolesterol/HDL-kolesterolkvot används (Figur 3). Detta mönster innebär att totalkolesterol ökar, medan absoluta KVD-risken minskar då HDL-kolesterol ökar. Detta förhållande benämns HDL-totalkolesterolparadoxen.

Sambandet är mycket tydligt vid mer uttalad KVD-risk, medan motsvarande reduktion av redan initialt låga KVD-risker är så liten att det saknar praktisk betydelse om diagram baserade på totalkolesterol eller på totalkolesterol/HDL-kolesterolkvoten används. HDL-totalkolesterolparadoxen tycks gälla oberoende av kön, ålder, systoliskt blodtryck och rökning. Paradoxen innebär naturligtvis också att IHS-risken ökar då totalkolesterol minskar genom att HDL-kolesterol minskar, vilket också framgår av Figur 3.

En lika tydlig men motsatt effekt ses i SCORE-diagram baserat enbart på totalkolesterol som lipidvariabel (Figur 3). Om antingen HDL- eller LDL-kolesterolvärdena tillåts öka där ses motsvarande ökning också av totalkolesterolvärdet och därigenom av KVD-risken. Effekter av ändringar i LDL- och HDL-kolesterol jämföras alltså helt, trots deras diametralt motsatta effekter på såväl IHS-risker som kolesterolomsättning i blod och vävnader.

Det nyligen publicerade SCORE-riskdiagrammet för Sverige [27] är en något modifierad version av Figur 3 (vänster bild) och baseras enbart på totalkolesterol. Diagrammet kan inte kompletteras med motsvarande modifiering av Figur 3 (höger bild), baserad på totalkolesterol/HDL-kolesterolkvoten, eftersom data om HDL-kolesterol från Sverige inte finns tillgängliga i SCORE [26]. Även om HDL-totalkolesterolparadoxen inte är lika utslagsgivande hos lågrisk- som hos högriskindivider finns det skäl att använda den som pedagogiskt redskap. Det har visat sig vara möjligt att få individer som söker råd för upplevda höga totalkolesterolvärden att acceptera ett lugnande besked genom att utgå från hyper-HDL-kolesterolemi och sedan relatera till såväl hyperkolesterolemi som lägre KVD-risk. Om tredimensionella riskdiagram med variablerna HDL-kolesterol, totalkolesterol och relativ KVD-risk kunde framställas skulle detta vara av värde.

Överbehandlingsproblematiken

Det finns olika skäl till att förskriva serumlipidsänkande läkemedel till kvinnor med hyperkolesterolemi trots att de har låg KVD-risk. 60-åriga kvinnor och män med totalkolesterol mel-

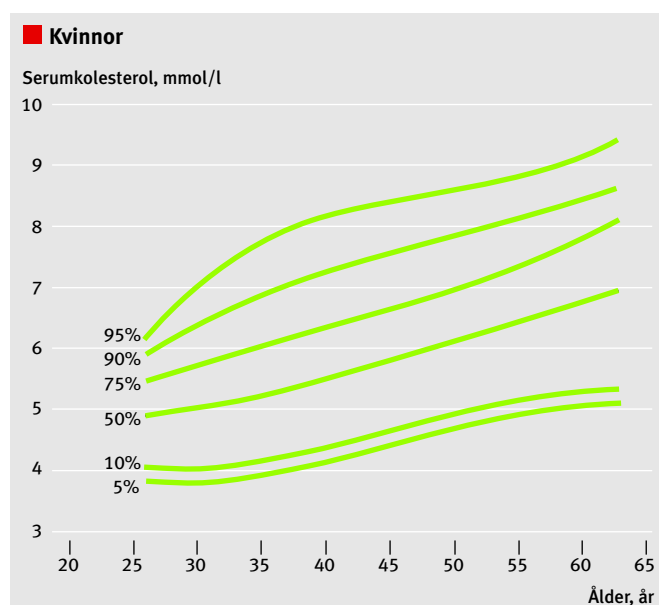
lan 6,5 och 8,0 mmol/l och utan andra IHS-riskfaktorer anges i SCORE-diagrammen (Figur 3) ha en 10-års absolut KVD-risk på 1 respektive 2–3 procent.

Vid hypertoni och diabetes betraktas värden över aktuella målvärden som patologiska och bör sänkas till rekommenderad nivå. Läkemedelsverkets behandlingsmål för total- och LDL-kolesterolvärden har sedan länge varit <5,0 mmol/l respektive <3,0 mmol/l. Man kan anta att läkare av säkerhetsskäl och för att uppnå behandlingsmålen kan ha överbehandlat hyperkolesterolemiska medelålders kvinnor som inte haft andra klassiska riskfaktorer med serumlipidsänkande läkemedel. Den slutsatsen kan dras av dels de magra resultaten av serumkolesterol-sänkande behandling hos kvinnor i de studier som beskrivits ovan, dels av epidemiologiska förhållanden. En andel på >90 procent av 60-åriga kvinnor, som har en förväntad återstående livslängd på åtminstone 24 år [29], har totalkolesterolvärden >5,0 mmol/l, och 35–50 procent av dem har värden på >6,5 mmol/l [30, 31] (Figur 4).

Överbehandlingsproblematiken kan även innefatta HDL-totalkolesterolparadoxen, eftersom många medelålders personer har hyper-HDL-kolesterolemi. Av 55-åriga och äldre kvinnor hade ca 50 procent ett HDL-kolesterol >1,4 mmol/l, ca 25 procent >1,7 mmol/l och mer än 10 procent >2,0 mmol/l [17]. Dessa data förstärks av att kvinnor i 30–70-årsåldern (medelvärdet 52 år) har visats ha en så hög genomsnittlig HDL-kolesterolnivå som 1,9 mmol/l då det saknats övriga riskfaktorer [32].

Av 55-åriga och äldre män hade ca 50 procent HDL-kolesterol >1,1 mmol/l, ca 25 procent >1,4 mmol/l och mer än 10 procent >1,6 mmol/l [17]. Brytpunkterna är således lägre hos män än hos kvinnor.

Försäljningsstatistiken för serumlipidsänkande läkemedel år 2003 i Sverige (Tabell I) visar en tydlig skillnad mellan män och kvinnor under 65 år, medan den är i det närmaste identisk hos dem över 65 år. Man har inte undersökt i vilken utsträckning förskrivningen återspeglar de rekommenderade indikationerna diabetes, ischemisk hjärtsjukdom och hög riskbörda för koronarsjukdom eller en förmodad systematisk överför-



Figur 4. Plasmakoncentrationer av totalcholesterol återgivna som percentiler hos kvinnor i MONICA-studien i Göteborg. Figuren visar en hög och med åldern stigande prevalens för hyperkolesterolemi hos kvinnor. Efter »Information från Läkemedelsverket« [31].

TABELL I. Förskrivning av serumlipidsänkande läkemedel (miljoner kr) baserade på total försäljning i Sverige år 2003 (1 118 miljoner kronor, apotekens utförsäljningspris; AUP) [Apoteket AB, Statistikenheten, pers medd, 2005]. Patentet för Zocord gick ut under 2003. Det återspeglas i att AUP för statiner var högre år 2002 (1 358 miljoner kronor) än år 2003. Den totala förskrivningen av statiner ökade däremot från 172 miljoner DDD (definierade dagliga doser) 2002 till 206 miljoner 2003, vilket innebär att >6 procent av befolkningen numera får förskrivet statiner.

| | Ålder, år | Årlig kostnad (AUP) | Årlig kostnad för statiner (AUP) | Årlig kostnad för övriga serumlipidsänkande läkemedel (AUP) |
|---------|-----------|---------------------|----------------------------------|---|
| Män | Alla | 630 | 602 | 28 |
| | 0-64 | 327 | 310 | 17 |
| | >65 | 303 | 292 | 11 |
| Kvinnor | Alla | 488 | 464 | 24 |
| | 0-64 | 188 | 177 | 11 |
| | >65 | 300 | 287 | 13 |

skrivning till lågriskindivider som motiverats för behandling på grund av en överskattad risk för IHS. Evidens som presenteras i denna artikel gör det rimligt att anta att det kan finnas en överförskrivning på gissningsvis 25 procent, motsvarande mer än 250 miljoner kronor årligen. Överförskrivningen skulle främst gälla kvinnor men också en del män med hyper-HDL-kolesterolemi och låg relativ risk för koronarsjukdom.

Åldern har naturligtvis betydelse som riskfaktor. I aktuella amerikanska riktlinjer [22] ökar ålderns risktyngd gradvis, för att hos både kvinnor och män över 60 år starkt dominera över serumkolesterolets, varför det ter sig rimligt att primärpreventiv behandling med serumlipidsänkande läkemedel sker i vissa

fall efter det att läkare bedömt riskdiagram trots att hyperkolesterolemi bidrar endast obetydligt till den totala KVD-risken.

Strikt patienturval nödvändigt

Ett strikt urval av patienter, enligt Läkemedelsverkets rekommendationer, borde kunna motverka överförskrivning av lipid-sänkande läkemedel. Efter det att hypotyreoos uteslutits (normalt serum-TSH-värde) kan patientens totala KVD-risk uppskattas med hjälp av SCORE-diagram (Figur 3). Finns manifest aterosklerosjukdom i hjärta-kärl och/eller diabetes bör vanligtvis serumlipidsänkande läkemedel, företrädesvis statiner, i kombination med icke-farmakologisk behandling erbjudas. Inom primärprevention finns indikation för behandling endast om KVD-risken är tillräckligt hög. Lågt HDL-kolesterol även i högre åldrar är att betrakta som en additiv riskfaktor om värdena i Figur 3 (vänster bild) används, där ju totalcholesterol är lipidparameter.

Förslagsvis kan enkla tumregler användas för bedömning av relativ risk för koronarsjukdom vid hyper-HDL-kolesterolemi (HDL-kolesterol >1,6 mmol/l). Denna risk kan bedömas vara ≤1,0, vilket innebär friskförklaring av de flesta kvinnor och män med totalcholesterol <8,0 mmol/l, normala serumtriglyceridnivåer och inga andra klassiska riskfaktorer för koronarsjukdom. Närvaro av andra riskfaktorer kräver särskilt övervägande trots hyper-HDL-kolesterolemi.

SCORE-diagrammen täcker totalcholesterol ≤upp till 8,0 mmol/l. Hos kvinnor med ännu högre totalcholesterol bör screening av söner göras för arvet hyperkolesterolemi, och behandling med serumlipidsänkande läkemedel i primärprevention är ofta indicerad trots hyper-HDL-kolesterolemi. Män med totalcholesterol >8,0 mmol/l bör som regel få serumlipidsänkande läkemedel oberoende av HDL-kolesterolnivå.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silvershatz H, Kane WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Bengtsson C, Björkelund C, Lapidus L, Lissner. Association of serum lipid concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1993;307:1385-8.
- Bengtsson C, Björntorp P, Tibblin E. Serum cholesterol and serum triglyceride levels in a population sample of women and in women with ischemic heart disease. *Acta Med Scand* 1973; suppl 549.
- de Faire U. Effekter på vaskulära events inklusive cerebrala events, mortalitet och artärer - gränsvärden. Absolut kontra procentuell kolesterolsänkning - primärpreventiva studier. Information från Läkemedelsverket 1999;(7):38-44.
- Behandlingsrekommendation. Behandling med serumlipidsänkande läkemedel vid prevention av hjärtsjukdom. Information från Läkemedelsverket 2003;(4):9-28.
- Prevention av aterosklerotisk hjärtsjukdom med lipidreglerande läkemedel. Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2005;(1):9-19.
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-33.
- National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994;89:1329-445.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
- Weverling-Rijnsburger AW, Jonkers IJ, van Exel E, Gussekloo J, Westendorp RG. High-density vs low-density cholesterol for coronary heart disease and stroke in old age. *Arch Intern Med* 2004;163:1549-54.
- Bass KM, Newschaffer CJ, Klag MJ, Bush TL. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. *Arch Intern Med* 1993;153:2209-16.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Carlson LA. Pensionera serumkolesteroler! *Läkartidningen* 1978;75:2111-3.
- Kannel WB. High density lipoprotein: Epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983;52:9b-72b.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- Wilhelmsen L, Wedel H, Conroy RM, Fitzgerald T. Det svenska SCORE-diagrammet för kardiovaskulär risk. *Läkartidningen* 2004;101:1798-801.
- Wilhelmsen L, Wedel H. Nya europeiska diagram för bedömning av kardiovaskulär risk. *Läkartidningen* 2003;100:2764-6.
- Behandling av hyperlipidemi - rekommendationer. Information från Läkemedelsverket 1995;(6):178-86.
- Durrington PN, Prais H, Bhatnagar D, France M, Crowley V, Khan J, et al. Indications for cholesterol-lowering medication: comparison of risk-assessment methods. *Lancet* 1999;353:278-81.
- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988;4 Suppl A:5A-10A.