

Kardiovaskulär prevention bör ha längre perspektiv

ETT VERKTYG SOM BYGGER PÅ ICKE-HDL-KOLESTEROL HAR TAGITS FRAM FÖR BEDÖMNING AV DEN INDIVIDUELLA LÅNGTIDSRISKEN

Blodets halt av LDL-kolesterol har traditionellt betraktats som orsak till kardiovaskulär sjukdom och har varit en hörnsten i bedömningen av risken att drabbas av denna sjukdom. Nyttan av kolesterolsänkande intervention för minskning av kardiovaskulär sjukdomsrisk har bevisats genom mendelska randomiseringsstudier, prospektiva epidemiologiska kohortstudier och randomiserade undersökningar.

I primär kardiovaskulär preventionsverksamhet är livsstilsåtgärder det som i första hand blir aktuellt. Icke desto mindre är tillägg med förebyggande läkemedel ett viktigt komplement.

De flesta kliniska prövningar av lipidpåverkande läkemedel har gällt medelålders personer. Vi har saknat data om tillämpligheten av kolesterolsänkande läkemedel hos yngre personer, i synnerhet i primär prevention, det vill säga hos personer som inte drabbats av kärlsjukdom. Inga randomiserade prövningar av lipidsänkande läkemedels effekt på hjärt-kärlsjukdom har överskridit 7 år, och i dessa studier har yngre deltagare varit underrepresenterade. Nu har en studie publicerats inom Multinational Cardiovascular Risk Consortium som illustrerar kolesterolsänkande



Anders G Olsson, professor, institutonen för hälsa, medicin och vård, medicinska fakulteten, Linköpings universitet
 ● anders.olsson@liu.se

behandling hos yngre i primärprevention [1].

Genom att använda icke-HDL-kolesterol (totalkolesterol minus HDL-kolesterol) i stället för LDL-kolesterol täcker man in all kolesterolmedierad risk för kärlsjukdom, det vill säga både den som uppstår vid typ 2-diabetes och metabola syndromet genom aterogen inverkan av intermediära lipoproteiner och små täta LDL samt LDL-kolesterol. Användning av icke-HDL-kolesterol i riskvärdering har därför rekommenderats i aktuella riktlinjer [2].

Kolesterol hos yngre i primärprevention

Den primärpreventiva studien utgår från nästan 400 000 kärldata friska individer, med tre deltagande forskargrupper från Sverige. Maximal uppföljningstid var 44 år, och inte mindre än 55 000 kardiovaskulära händelser inträffade. På individnivå karaktäriserades den ålders- och könsspecifika långtidsrelationen mellan icke-HDL-kolesterol och kardiovaskulär sjukdom. På basen av denna relation härleddes och värderades ett verktyg specifikt för ålder, kön och kardiovaskulära riskfaktorer för att ta fram den individuella icke-HDL-kolesterolberoende långtidsrisken för kardiovaskulär sjukdom vid 75 års ålder. Vidare modellerades den potentiella uppnåbara långtidsrisken vid 50 procents minskning av icke-HDL-kolesterol.

30-åriga incidenskurvor visade succesivt ökande frekvens av kardiovaskulär sjukdom med ökande icke-HDL-kolesterol (från 7,7 procent för icke-HDL-kolesterol <2,6 mmol/l till 33,7 procent för icke-HDL-kolesterol ≥5,7 mmol/l hos kvinnor respektive från 12,8 procent till 43,6 procent hos män). Multivariat riskmodellering visade på högeligen signifikanta hazardkvoter på 1,9 för kvinnor och 2,3 för män med icke-HDL-kolesterol ≥ 5,7 mmol/l, när risken sattes till 1,0 vid icke-HDL-kolesterol under 2,6 mmol/l. Redan mellan den första icke-HDL-kolesterolkvintilen (< 2,6 mmol/l) och den andra (2,6- <3,7 mmol/l) förelåg signifikant skillnad i hazardkvot hos

både män och kvinnor för riskfaktor-korrigerad kardiovaskulär sjukdom.

Det råder osäkerhet om i vad mån lätt förhöjda eller till synes normala kolesterolnivåer påverkar livstidsrisken för kardiovaskulär sjukdom och vilka tröskelvärden som ska användas för att motivera behandlingsrekommendationer, i synnerhet hos yngre individer. I föreliggande analys förelåg den starkaste hazardkvoten hos deltagare som var under 45 år gamla. Även om relationen är svagare över 60 års ålder så har dessa människor en högre absolut risk att drabbas, så att den mindre relativa risken representerar en större absolut risk över hela icke-HDL-kolesterolspannet.

Den uppskattning av risk som nu används för beslut om lipidsänkande intervention baseras på 10-årig kardiovaskulär risk och undervärderar därför livstidsrisken, särskilt hos yngre. Det har tidigare visats att den 30-åriga risken för kardiovaskulär sjukdom är upp till tio gånger högre än tioårsrisken hos yngre [3]. En ambition bör därför vara att använda den verkliga långtidsrisken vid riskbedömning av och behandlingsrekommendation till yngre individer.

En »riskcirkel« i det framtagna verktyget [1] visar individuella livstidsrisker för icke-dödlig och dödlig hjärt-kärlsjukdom vid 75 års ålder i relation till icke-HDL-kolesterol och kan fungera som en hjälp att bedöma behovet av livsstils- och medicamentella åtgärder för lipidsänkning hos kärldata friska riskfaktorutsatta personer.

Kommentar

I både europeiska [2] och amerikanska [4] riktlinjer har man fört fram begreppet icke-HDL-kolesterol för att innefatta alla aterogena lipoproteiner i en term. Egentligen är apolipoprotein B (apoB) ett bättre begrepp för alla aterogena lipoproteiner, vilket inte minst svenska forskare poängterat [5]. Anledningen till att man föredragit icke-HDL-kolesterol framför apoB i detta arbete är antagligen amerikansk påverkan samt möjligen det förras högre tillgänglighet i laboratorier.

Vi kommer aldrig att få se en rando-

HUVUDBUDSKAP

- Den ålders- och könsspecifika långtidsrisken för kardiovaskulär sjukdom vid högt icke-HDL-kolesterol är hög.
- Ett verktyg specifikt för ålder, kön och kardiovaskulära riskfaktorer har tagits fram för att fastställa den individuella långtidsrisken för kardiovaskulär sjukdom vid 75 års ålder.
- Den potentiellt uppnåbara långtidseffekten för kardiovaskulär sjukdom vid 50 procents minskning av icke-HDL-kolesterol beräknades.
- Stora hälsovinster kan göras med ett längre perspektiv på lipidpreventiva åtgärder, särskilt hos yngre.



Foto: Mostphotos

Anledningen till att man föredragit icke-HDL-kolesterol framför apolipoprotein B i det aktuella arbetet är antagligen amerikansk påverkan samt möjligen det förras högre tillgänglighet i laboratorierna.

miserad dubbelblindad primärpreventiv 30-årsstudie med yngre deltagare, därtill är kostnad och logistik alltför omfattande. Vi måste därför förlita oss på de bästa populationsstudier som står att finna. Därvid är föreliggande resultat från Multinational Cardiovascular Risk Consortium ett gott exempel. Svagheter kan vara osäkerhet i diagnostisk information och att enbart utgångsvärden för icke-HDL-kolesterol har använts.

Om en 40-årig manlig patient vi-

sa sig ha ett icke-HDL-kolesterol på 4,5 mmol/l och ytterligare en riskfaktor kan vi i verktyget utläsa, att han har 19,0 procents risk att drabbas av kärlsjukdom före 75 års ålder och att en hypotetisk 50-procentig minskning av icke-HDL-kolesterol skulle minska den risken till 4,3 procent. Detta antagande förutsätter att patienten ifråga de kommande 35 åren intar en daglig dos av högaktiv statin, ett antagande som förefaller tämligen realistiskt. Modellen kan ändå tjäna som en vägledning för klinikerna att se mer konkret på hanteringen av symtomfria riskfaktorexponerade patienter.

Kanske bör också den jäktade kliniker besparas att räkna ut icke-HDL-kolesterol när hen sitter med patienten. Icke-HDL-kolesterol skulle också anges i ett lipidstatus precis som LDL-kolesterol.

SLUTSATS

Icke-HDL-kolesterol hos friska är starkt associerat till långtidsrisken för kardiovaskulär sjukdom, särskilt hos yngre. Ett verktyg har tagits fram med vilket kliniker i samråd med sin patient kan diskutera värdet av primärpreventiva livsstils- och läkemedelsåtgärder mot kardiovasku-

lär sjukdom. Potentiellt stora hälsovinster kan göras med ett längre perspektiv på lipidprevention, särskilt hos yngre. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:FZYM

REFERENSER

1. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, et al; Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*. 2019;394(10215):2173-83.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
3. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study. *Circulation*. 2009;119(24):3078-84.
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-143.
5. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001; 358(9298):2026-33.

SUMMARY

Prevention of cardiovascular disease needs longer-term perspective

Non-HDL cholesterol concentrations in blood are strongly associated with long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease. A simple tool has been provided for assessment of individual long-term risk and the potential benefit of early lipid-lowering intervention.