

Nr. 7 2000

Sekundær og primær forebyggelse
af koronar hjertesygdom med
særligt henblik på dyslipidæmi

Dansk Cardiologisk Selskab

Klaringsrapport nr. 7, 2000

Sekundær og primær forebyggelse
af koronar hjertesygdom med
særligt henblik på dyslipidæmi

Dansk Cardiologisk Selskab

Siden Dansk Cardiologisk Selskabs (DCS) udgivelse af retningslinjer for behandling af *Den dyslipidæmiske hjertepatient* i 1996 (1) har tre forhold nødvendiggjort nye retningslinjer. For det første er dokumentationen for primær forebyggelse af koronar hjertesygdom, bl.a. ved behandling af dyslipidæmi, blevet forbedret. For det andet er der udviklet metoder til acceptabel afgrænsning af personer med så høj risiko for koronar hjertesygdom, at de bør tilbydes fokuseret rådgivning om livsstilsændringer og eventuelt medikamentel behandling. For det tredje er der en tiltagende erkendelse af behovet for, at forebyggelse baseres på en vurdering af den enkelte persons samlede risikomønster.

Bestyrelsen for DCS nedsatte derfor i januar 1999 en arbejdsgruppe med følgende sammensætning:

Ole Færgeman (formand)
Bo Christensen
Henrik Steen Hansen
Gorm Boje Jensen
Thomas M. Melchior
Børge G. Nordestgaard
Troels Thomsen


Udvalgets kommissorium var at revidere rapporten fra 1996 med inddragelse af såvel primær- som sekundærprofylaktiske hensyn og med inddragelse af både diabetes og hypertension foruden dyslipidæmi i vurdering af risiko og tilrettelæggelse af behandlingsstrategi. Endvidere ønskede bestyrelsen en koordinering med en rapport fra Dansk selskab for almen medicin (DSAM) om *Forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom* (2). DSAM's rapport var en tilpasning af anbefalinger fra de europæiske selskaber for aterosklerose, kardiologi, hypertension, almen praksis og adfærdsmedicin udgivet få måneder tidligere (3), og nærværende udvalg har også i høj grad baseret sine anbefalinger på de europæiske. Ref. 3 er tillige en oversigt over litteraturen frem til medio 1998, hvorfor henvisninger til originallitteratur i nærværende rapport kun omfatter artikler udgivet siden medio 1998. Skemaet »Coronary Risk Chart« er ligeledes fra ref. 3.

Coronary Risk

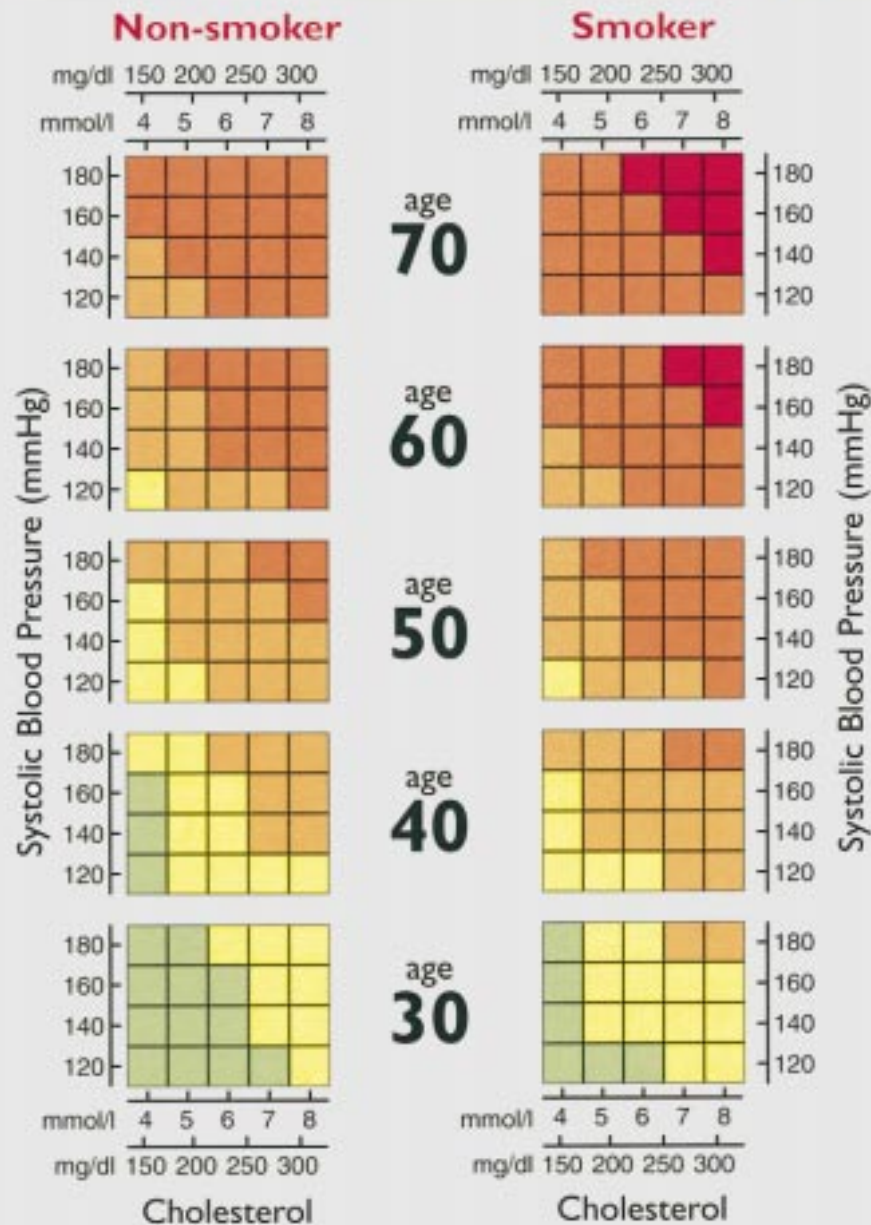
Primary Prevention of C

MEN

Risk of Coronary Heart Disease



Risk Level	
Very high	over 40%
High	20% to 40%
Moderate	10% to 20%
Mild	5% to 10%
Low	under 5%



How to use the Coronary Risk Chart for Primary Prevention

The chart is for estimating coronary heart disease (CHD) risk for individuals who have not developed symptomatic CHD or other atherosclerotic disease. Patients with CHD are already at high risk and require intensive lifestyle intervention and, as necessary, drug therapies to achieve risk factor goals.

- To estimate a person's absolute 10 year risk of a CHD event, find the table for their gender, smoking status and age. Within the table, find the cell nearest to their systolic blood pressure (mmHg) and total cholesterol (mmol/l or mg/dl).
- The effect of lifetime exposure to risk factors can be seen by following the table upwards. This can be used when advising younger people.
- High risk individuals are defined as those whose 10 year CHD risk exceeds 20% or will exceed 20% if projected to age 60.

Risk Chart

Coronary Heart Disease

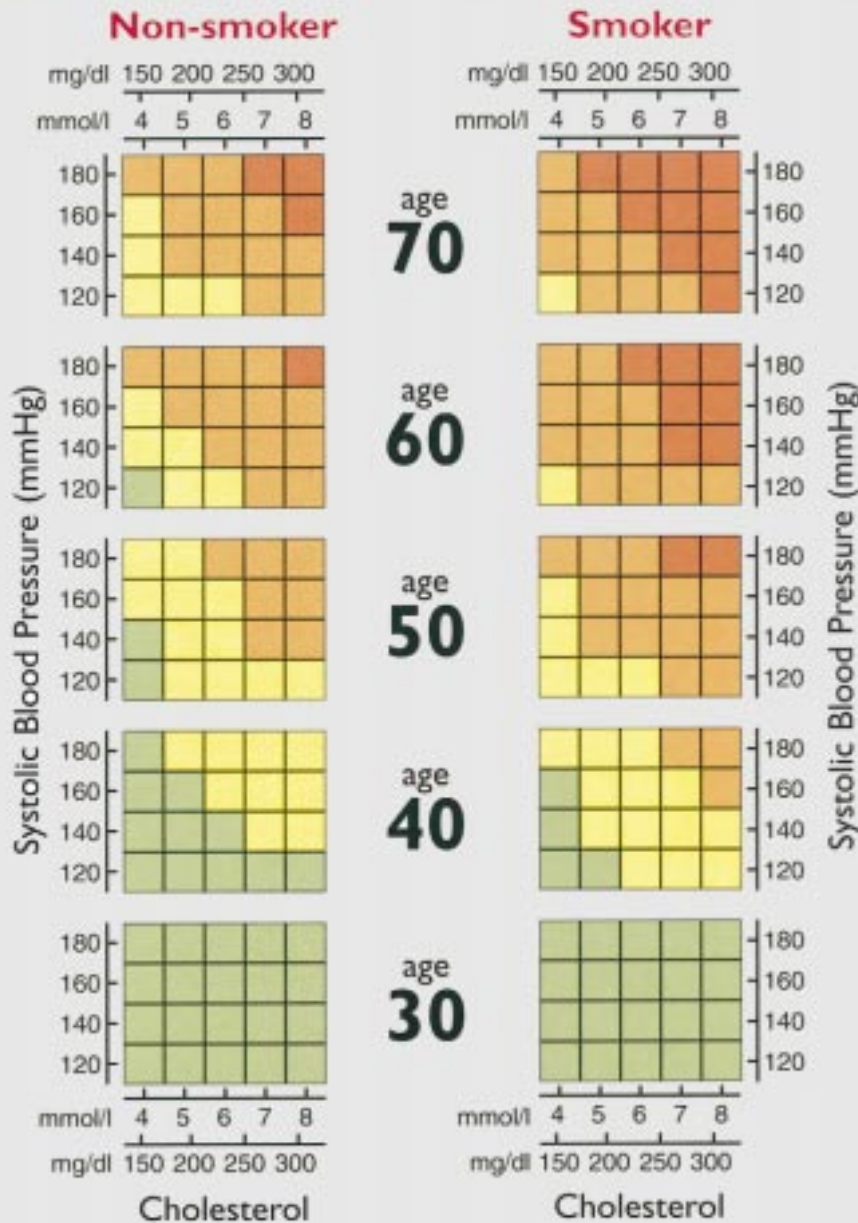
Risk Level

Very high	over 40%
High	20% to 40%
Moderate	10% to 20%
Mild	5% to 10%
Low	under 5%



WOMEN

Risk of Coronary Heart Disease



- **CHD risk is higher than indicated** in the chart for those with:-
 - Familial hyperlipidaemia
 - Diabetes: risk is approximately doubled in men and more than doubled in women
 - Those with a family history of premature cardiovascular disease
 - Those with low HDL cholesterol. These tables assume HDL cholesterol to be 1.0 mmol/l (39 mg/dl) in men and 1.1 (43) in women
 - Those with raised triglyceride levels >2.0 mmol/l (>180 mg/dl)
 - As the person approaches the next age category.

- **To find a person's relative risk**, compare their risk category with that for other people of the same age. The absolute risk shown here may not apply to all populations, especially those with a low CHD incidence. Relative risk is likely to apply to most populations.
- **The effect of changing** cholesterol, smoking status or blood pressure can be read from the chart.

Vurdering af risiko

Af indlysende grunde må læger lade deres prioritering af indsatsen i forebyggelse af koronar hjertesygdom være en funktion af risiko, dvs. sandsynligheden for myokardieinfarkt, angina pectoris eller pludselig hjertedød inden for en nærmere bestemt tidsperiode. Følgende prioritering foreslås:

- 1) patienter med koronar hjertesygdom eller anden aterosklerotisk sygdom.
- 2) symptomfri personer med særlig høj risiko (svær hyperkolesterolemie eller anden dyslipidæmi, diabetes, hypertension og personer med flere risikofaktorer).
- 3) nære slægtninge til patienter, som har fået koronar hjertesygdom i tidlig alder, eller til symptomfri personer med særlig høj risiko.
- 4) andre personer, som lægen/kardiologen ser i klinisk praksis.

1) Patienter med koronar hjertesygdom eller anden aterosklerotisk sygdom

Risiko for nyt myokardieinfarkt er 3-5%/år hos patienter, der har overlevet et infarkt, og der er stort set enighed om principperne for behandling af patienter med klinisk koronar hjertesygdom. Patienter med anden aterosklerotisk sygdom som claudicatio intermittens, transitorisk cerebral iskæmi eller iskæmiske slagtilfælde har næsten lige så høj risiko for myokardieinfarkt som patienter med koronar hjertesygdom. Kardiologer bør derfor prioritere sådanne patienter højt.

2) Symptomfri patienter med særlig høj risiko

Patienter med familiær hyperkolesterolemie eller diabetes mellitus har efter det 40. år omtrent samme risiko for myokardieinfarkt som patienter med etableret koronar hjertesygdom.

Patienter med *familiær hyperkolesterolemie* har et plasma-kolesterol, der typisk ligger højere end spændvidden på 4-8 mmol/l, som indgår i risikotabellerne i de fælleseuropæiske rekommandationer (3) og i rekommandationerne fra DSAM (2), der omtales nærmere nedenfor. Konservative kriterier for diagnosen familiær hyperkolesterolemie er plasmakolesterol >8 mmol/l, LDL-kolesterol >6 mmol/l, normale triglycerider, normalt HDL-kolesterol og senexantomatose, der optræder hos knap halvdelen af patienterne efter det 30. år, men stort set ikke ved andre tilstande. Arcus corneae og xanthelasmata er uspecifikke fund. Arvegangen er dominant, og molekylærgenetisk diagnose er nyttig til familieopsporing og bør tilrådes alle, som mistænkes for at have familiær hyperkolesterolemie.

Diabetes mellitus. En arbejdsgruppe i Dansk Selskab for Intern Medicin anbefaler en ændring af kriterierne ved diagnostik af diabetes: blodglukose sænkes fra >6,7 mmol/l til >6,1 mmol/l og plasmaglukose fra >7,8 mmol/l til >7,0 mmol/l. Diabetes øger risikoen for koronar hjertesygdom betydeligt, og de fælleseuropæiske rekommandationer og DSAM's rekommandationer indeholder derfor særskilte tabeller for patienter med diabetes. En anden fremgangsmåde, anbefalet af bl.a. Lægemedelstyrelsen, er at lade diabetes

ækvivalere med etableret koronar hjertesygdom. En sådan ækvivalens tilgodeser diabetespatientens større risiko for koronar hjertesygdom, og den muliggør behandling af diabetes på grundlag af evidens fra undersøgelser af forebyggelse og behandling af hovedsageligt ikke-diabetiske patienter med koronar hjertesygdom. Den omtalte redefinition af diabetes vanskeliggør på den anden side en accept af en sådan ækvivalens mellem de to sygdomme. En fremgangsmåde bedre i tråd med evidensbaseret lægegering er at afvente resultater af prospektive undersøgelser, fx ved behandling af diabetespatienter uden symptomatisk koronar hjertesygdom med statiner. I overensstemmelse med de fælleseuropæiske rekommandationer og rekommandationerne fra DSAM har udvalget derfor valgt at anvende særlige tabeller for patienter med diabetes (2, 3).

Hypertensio arterialis øger risikoen for såvel apoplexia cerebri som myokardieinfarkt. Lige som familiær hyperkolesterolemie er svær hypertension (>180/110 mm Hg) en tilstand uden for den spændvidde for systolisk blodtryk (120-180 mm Hg), som indgår i risikotabellen. Blodtryk over 180/110 mm Hg skal altid behandles.

Størstedelen af personer med høj risiko for koronar hjertesygdom er imidlertid ikke personer med kun én meget udtalt risikofaktor. En *kombination af risikofaktorer*, der hver især ikke er særligt udtalte, kan indebære lige så høj risiko for myokardieinfarkt som etableret koronar hjertesygdom eller en enkelt udtalt risikofaktor.

En enkel optælling af risikofaktorer tillader en grov inddeling af personer i risikoklasser. Eksempelvis har personer med kolesterol >6,5 mmol/l og/eller LDL-kolesterol >4,5 mmol/l + mere end én risikofaktor (mandkøn, familiær disposition, hypertension og rygning) mere end 20% risiko for koronar hjertesygdom inden for ti år. Det samme gælder en person med kolesterol >7,5 mmol/l og/eller LDL-kolesterol >5,0 mmol/l + én risikofaktor.

Det er imidlertid udvalgets indtryk, at danske læger ønsker at kunne beregne absolut risiko for klinisk koronar hjertesygdom inden for en defineret tidsperiode på en måde, der bedre tager hensyn til, dels at de forskellige risikofaktorer vægter forskelligt, dels at de, bortset fra køn, er kontinuerligt variable. En sådan beregning skal så vidt muligt baseres på data fra befolkningsundersøgelser udført i befolkninger, som ligner eller er identiske med den befolkning, hvor risikofunktionen skal anvendes. Dette krav opfyldes af Framingham- og af Glostrup/Østerbro-databaserne, der ligger til grund for henholdsvis de europæiske tabeller gengivet i nærværende rapport og i HjerterRask-programmet (Framingham) og Precard-programmet (Glostrup/Østerbro). En nærmere vurdering af disse og andre databaser foregår for tiden inden for rammerne af et EU BIOMED II program (SCORE), hvori et af udvalgsmedlemmerne (*Troels Thomsen*) deltager.

I de europæiske tabeller angiver farveskalaen fra grønt over gult til rødt, klasser af stigende absolut risiko for iskæmisk hjertesygdom inden for de næste ti år. HDL-kolesterol <1 mmol/l og triglycerid >2 mmol/l øger risikoklassen (farveskift). For den yngre patient følges tabellen opefter

med stigende alder for at estimere effekten af i mange år at være udsat for det pågældende mønster af risikofaktorer. Der sker omtrent en fordobling af risikoen for hvert farveskift, hvilket gør det nemt at vise patienten hans/hendes relative risiko for sygdom i forhold til en ikke-rygende person af samme køn og samme alder med normalt blodtryk og normalt kolesterol. Beregning af risiko kan også foretages elektronisk med Precard- eller HjerterRask-programmerne.

Afgørelsen af hvor høj risikoen skal være før læger udsætter deres patienter for intensiv rådgivning om livsstilsændringer og for medikamentel behandling, er nødvendigvis arbitrær, fordi risikofunktionen er kontinuerlig uden knæk og hop. En risiko på 20% over en periode på ti år, nogenlunde svarende til 2%/år, er valgt på europæisk niveau (3). Delvis på grund af bekymring for at man i nordeuropæiske lande hermed afgrænser en for stor del af befolkningen til evt. medikamentel behandling, har man i en engelsk tilpasning af de europæiske rekommandationer en grænse på 30%, der gradvist skal sænkes til 15%, når ressourcerne tillader det (4). Dansk selskab for almen medicin har anbefalet, at en 10-års-risiko under 20% stort set altid udelukker medikamentel behandling, at risiko over 40% stort set altid udløser behandling, og at risiko mellem 20 og 40% overlades til klinisk skøn baseret bl.a. på forekomst af risikofaktorer, der ikke er inddraget i risikotabellerne: HDL-kolesterol <1 mmol/l, triglycerid >2 mmol/l, højt diastolisk blodtryk, trunkal fedme, familiær disposition til koronar hjertesygdom, mislyd over større arterier eller andre symptomer på non-koronar aterosklerose.

Upublicerede data fra befolkningsundersøgelserne i Glostrup og på Østerbro viser, at 10-års-risikoen overstiger 40% hos 1,5% af danskere mellem 30 og 70 år, og at risikoen er mellem 20 og 40% hos 5% af de 30-70-årige. Selvom man forskyder de yngres risikomønster til 60-årsalderen (2, 3), er 10-års-risikoen mere end 40% hos kun 2% af befolkningen mellem 30 og 70 år, og den er mellem 20 og 40% hos højst 8% af de 30-70-årige. Udvalget er derfor af den opfattelse, at det ikke indebærer nogen uacceptabel belastning af det danske sundhedsvæsen at anbefale forebyggende medikamentel behandling af forhøjet kolesterol eller forhøjet blodtryk til personer, der trods livsstilsændringer fortsat har en 10-års-risiko for koronar hjertesygdom på mere end 20%. Udvalget understreger imidlertid det arbitrære i denne anbefaling og forudser, at den skal revideres i takt med udviklingen i det danske sundhedsvæsen.

3) Nære slægtninge til patienter, som har fået koronar hjertesygdom i tidlig alder, eller til symptomfri patienter i særlig høj risiko

Nære slægtninge (søskende, børn) til yngre patienter med koronar hjertesygdom (mænd <55 år, kvinder <65 år) skal undersøges for risikofaktorer, og nære slægtninge til patienter med diabetes og familiær hyperkolesterolemie skal undersøges for samme sygdom. Molekylærgenetisk diagnose er mulig og nyttig i opsporing af slægtninge til patienter med familiær hyperkolesterolemie, men indtil videre er molekylærgenetisk diagnose ikke mulig hos størstedelen af patienter med diabetes, hypertension eller andre familiære dyslipidæmier.

Behandling

Patienter med koronar hjertesygdom eller anden aterosklerotisk sygdom. Patienter med familiær hyperkolesterolemie, svær hypertension og absolut 10-års-risiko på >20% aktuelt eller hvis risikomønstret projiceres til alder 60 år

Disse patienter tilrådes stort set altid intensiv livsstilsændring. Såfremt målene for behandling, som angivet nedenfor, hermed ikke opnås, skal lægen overveje medikamentel behandling af hypertension og dyslipidæmi.

Patienter med absolut 10-års-risiko <20% aktuelt og hvis risikomønstret projiceres til 60 år

Livsstilsændringer, men ikke medikamentel behandling.

Samme behandlingsmål for alle risikogrupper

Beregningen af absolut risiko som kriterium for primær forebyggelse betyder, at målene for medikamentel behandling af forhøjet kolesterol, forhøjet blodtryk og forhøjet glukose kan være de samme som i sekundær forebyggelse. Da livsstilsændringer principielt også er de samme i primær og sekundær forebyggelse, kan rekommandationer for forebyggelse af koronar hjertesygdom gøres meget enkle.

Livsstilsændringer

- 1) Ophør med rygning. Programmet baseres først og fremmest på adfærdspsykologisk rådgivning, men det kan understøttes af medikamentel behandling med nikotinplaster eller -tyggegummi.
- 2) Sund kost. Fedt begrænses til <30% af kostens energiindhold fordelt på højst 10% mættet, højst 10% flerumættet og mindst 10% enkeltumættet fedt. Det daglige indtag af frugt og grøntsager, inkl. kartofler, skal være 300-500 g, gerne mere. Det ugentlige indtag af fisk, inkl. fede fisk, skal være 200-400 g. Det samlede energiindtag skal bidrage til, at patienten er slank.
- 3) Aerob fysisk aktivitet. Patienter i dårlig form skal motionere moderat (skal kunne tale i hele sætninger under motionen) og kortvarigt (ti minutter) flere gange dagligt, mens personer i god form kan motionere moderat men mere langvarigt (30 minutter) flere gange ugentligt. Opvarmnings- og afkølingsperioder med lav aktivitet hver på 10-15 minutter skal indgå i programmet.

Medikamentel behandling af dyslipidæmi

Målene er serumkolesterol <5 mmol/l og LDL-kolesterol <3 mmol/l. Hvis ikke disse mål opnås ved livsstilsændring, skal lægen almindeligvis indlede medikamentel behandling. Statiner er førstevalgspræparater, og fibrater, anionbyttere og nikotinsyre er andetvalgspræparater (3, 5). Hvis kolesterol- og LDL-kolesterol-værdierne er meget høje, skal man stille sig tilfreds med mindst 20% reduktion af kolesterol og mindst 30% reduktion af LDL-kolesterol. HDL-kolesterol <1 mmol/l og triglycerid >2 mmol/l er ikke mål for behandling men markører for øget risiko. En foreløbig rapport fra Veterans Administration HDL Intervention Trial tyder på, at medikamentel øgning af HDL og reduktion af triglycerid nedsætter risikoen for myokardieinfarkt væsentligt, selv om LDL er upåvirket. Hvis rapporten står for en nærmere granskning i

publiceret form, bør HDL-kolesterol >1 mmol/l og triglycerid <2 mmol/l formentlig anses som sekundære mål for behandling.

Akut kolesterolreduktion afhjælper endotelial dysfunktion og forbedrer hjertets gennemblødning, men indtil videre foreligger der ikke resultater af undersøgelser med kliniske endepunkter, der påbyder umiddelbar medikamentel kolesterolreduktion hos patienter med koronar hjertesygdom. Man kan derfor foreløbigt acceptere en periode på tre måneder efter myokardieinfarkt til afprøvning af ændring af kosten mhp. reduktion af kolesterol. Patienter med kolesterol >6,0 mmol/l ved indlæggelsen opnår imidlertid sjældent kolesterol <5 mmol/l og LDL-kolesterol <3 mmol/l alene ved ændringer af kosten (4). Hos disse patienter kan man derfor overveje at påbegynde kolesterolsænkende behandling allerede ved udskrivelsen.

Medikamentel behandling af hypertension

Målet er blodtryk <140/90 mm Hg for ikke-diabetiske patienter og <130/85 mm Hg for patienter med diabetes mellitus. Hvis ikke disse mål opnås ved livsstilsændringer, skal lægen almindeligvis indlede medikamentel behandling. Diuretika, betablokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II-antagonister og langtidsvirkende calciumantagonister kan alle anvendes. Diuretika, ACE-hæmmere og angiotensin II-antagonister foretrækkes til patienter med hjertesvigt, betablokkere og langtidsvirkende calciumantagonister til patienter med angina pectoris, ACE-hæmmere til diabetespatienter med nefropati eller proteinuri, og alfablokkere til mænd med prostatisme. Ligesom de fælleseuropæiske rekommandationer (3) tager nye internationale retningslinjer for behandling af hypertension (6) deres udgangspunkt i beregning af absolut 10-års-risiko for kardiovaskulær sygdom på grundlag af multifaktoriel risikovurdering. De internationale retningslinjer tilpasses nu danske forhold af Dansk Hypertensions-selskab.

Medikamentel behandling af hyperglykæmi

Målet for hypoglykæmisk behandling af patienter med diabetes er, at kun 7-8% af hæmoglobin er glykosyleret. Stort set alle patienter med type 1-diabetes vil blive behandlet med insulin. Livsstilsændringer er særligt vigtige hos patienter med type 2-diabetes, men hvis målet ikke nås ved livsstilsændring, skal lægen almindeligvis indlede medikamentel behandling, der ligesom hos patienter med type 1-diabetes nedsætter risikoen for mikrovaskulære komplikationer. Effekten på makrovaskulære komplikationer, herunder koronar hjertesygdom, er mindre overbevisende (7). Som første valg anvendes metformin til adipøse patienter med type 2-diabetes og insulin eller sulfonylureastoffer til slanke patienter med type 2-diabetes. De ældre sulfonylureastoffer som tolbutamid og glibenclamid nedsætter imidlertid myokardiets beskyttelse mod iskæmi (iskæmisk prækonditionering), og de bør ikke anvendes til patienter med myokardieiskæmi. Hvorvidt nyere, mere pancreasspecifikke sulfonylureastoffer er at foretrække til patienter med koronar hjertesygdom, er endnu ufuldstændigt belyst (8).

Andre former for forebyggende medikamentel behandling af patienter med koronar hjertesygdom

- 1) Acetylsalicylsyre 75 mg dagligt på ubestemt tid.
- 2) Betablokkere til pulsfrekvens 50-65/min til patienter med angina pectoris og til patienter 1/2-1 år efter myokardieinfarkt.
- 3) ACE-hæmmere til patienter med hjertesvigt eller påvirket funktion af venstre hjertekammer (uddrivningsfraktion <40%) på ubestemt tid.
- 4) Antikoagulationsbehandling af patienter med transmurale forvægsinfarkter efter retningslinjer fra Dansk Cardiologisk Selskab.

Litteratur

1. Thomassen A, Færgeman O, Grande P, Haghfelt T, Kristensen BØ, Larsen ML et al. Den dyslipidæmiske hjertepatient. Klaringsrapport fra Dansk Cardiologisk Selskab. Ugeskr Læger 1996; 158: (suppl 1).
2. Forebyggelse af iskæmisk hjertesygdom i almen praksis – med særligt henblik på dyslipidæmi: en klinisk vejledning. Dansk selskab for almen medicin. København: Den Almindelige Danske Lægeforening, 1998. (Klaringsrapport, nr. 6, 1998).
3. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of the the Joint European Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.
4. Wood D, Durrington P, Poulter N, McInnes G, Rees A, Wray R. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. Heart 1998; 80 (suppl 2): 1-29.
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. JAMA 1998; 279: 1615-22.
6. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKDPS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 352: 837-53.
8. Wikström G, Malmberg K, Ryden L. Improved knowledge of antidiabetic treatment – a necessity for the modern cardiologist. Eur Heart J 1999; 20: 403-5.