

Niina Matikainen ja Marja-Riitta Taskinen

Eurooppalaisen hoitosuosituksen päivitys

Dyslipidemian hoito täsmentyy

Valtimotaudit ovat edelleen johtava kuolinsyy Suomessa ja Euroopassa, toisin kuin muutama vuosikymmen sitten enustettiin (1). Viime vuosina kertynyt tutkimustieto on tarkentanut lipidiriskitekijöiden merkitystä, riskiryhmiä ja dyslipidemian hoidon tavoitteita. Jotta tutkimusten anti saadaan kliinikkojen ja potilaiden käyttöön, ovat European Atherosclerosis Society (EAS) ja European Society of Cardiology (ESC) päivittäneet vuosina 2013 ja 2016 ilmestyneet dyslipidemioiden hoitosuositukset (2). Päivityksen keskeinen uusi sanoma esitetään **TAULUKOSSA**.

Erittäin suuren riskin luokkaan kuuluvien LDL-kolesterolin tavoitepitoisuus on pienennetty lukemaan 1,4 mmol/l (**KUVA**). Erityisryhmien osalta voidaan pyrkiä vielä tätäkin pienempiin pitoisuuksiin: jos valtimotautitahtuma uusiutuu kahden vuoden kuluessa, LDL-kolesterolipitoisuustavoite on jopa alle 1 mmol/l (2). Suurten satunnaistettujen valtimotaudin hoitotutkimusten ja laajojen lipoproteiinien geneettistä variaatiota selvittäneiden tutkimusten perusteella on käynyt ilmeiseksi, että valtimotaudin, myös aivohalvauksen, riski pienenee, pienennettiin LDL-kolesterolipitoisuutta millä tahansa hoidolla ainakin pitoisuuteen 1 mmol/l (3,4). Erittäin pieneen (alle 1 mmol/l) LDL-kolesterolipitoisuuteen yhdistyviä haittavaikutuksia ei tutkimusten seuranta-aikana ole ilmennyt (2,5).

Valtimotautia sairastavista potilaista jopa neljäsosan triglyseridipitoisuus on suurentunut tehokkaasta lipidilääkityksestä huolimatta (6). Hypertriglyseridemia kuvastaa kolesterolia valtimon seinämiin kuljettavien apolipoproteiini B (apoB) -pitoisten pienten VLDL-kolesterolihuikkasten heikentynyttä aineenvaihduntaa, jolloin LDL-hiukkaset muuttuvat pieniksi ja

tiheiksi huolimatta ”tavoitetasolla” olevasta LDL-kolesterolipitoisuudesta.

Uudet geneettiset, epidemiologiset ja satunnaistetut hoitotutkimukset osoittavat selvästi runsastriglyseridisten hiukkasten yhteyden valtimotautiin (2,7,8). Syylliseksi on todettu runsaasti kolesterolia sisältävät niin sanotut jätehiukkaset, jotka kuljettavat kolesterolia valtimoiden seinämään yhtä tehokkaasti kuin LDL-hiukkaset (8). Lähes 200 000:lla valtimotauteja sairastavalla mutta LDL-tavoitepitoisuuden saavuttaneella suurentunut triglyseridipitoisuus liittyi voimakkaasti uusien valtimotautitapahtumien ilmaantumiseen eli jäännösrisktiin. Tutkimuksen perusteella tehokkaan statiinihoidon aikana todettu plasman triglyseridipitoisuus vähintään 4 mmol/l suurensi valtimotautiriskiä 52 % verrattuna joukkoon, jonka triglyseridipitoisuus on alle 1 mmol/l (6).

Tuoreessa REDUCE-IT-hoitotutkimuksessa 4 g puhdasta eikosapentaenihappoa (EPA, valmiste ei ole Suomessa nykyisin saatavilla) vuorokaudessa statiinihoidon lisänä käyttäneiden hypertriglyseridemiapotilaiden (triglyseridipitoisuus 1,5–5,6 mmol/l) valtimotautitapahtumat vähenivät 25 % lumetta käyttäneisiin verrattuna. Tutkimuksen perusteella EPA-lääkityksen NNT-luku on 28.

Koska triglyseridipitoisuuden pieneneminen ei yksinomaan selittänyt koko saavutettua hyötyä ja lisäksi lehdistötiedotteen perusteella suuren rasvahappovalmistetutkimuksen (STRENGTH) tulos osoittautui päätetapahtumien estymisen osalta negatiiviseksi, on tämän lääkeryhmän ennustevaikutus LDL-pitoisuustavoitteen saavuttaneiden hypertriglyseridemiapotilaiden osalta jatkotutkimusten varassa (7,9,10).

Diabeettinen dyslipidemia kehittyy jo prediabetesvaiheessa, jolloin keskivartaloliha-

TAULUKKO. Keskeiset uudet suositukset dyslipidemian hoidossa (2).

Valtimotaudin riskin arviointi

Pienen ja kohtalaisen riskin ryhmässä arviota valtimotaudin riskistä voidaan täydentää kaulavaltimoiden tai reisivaltimon kaikukuvauksella tai sepelvaltimoiden tietokonetomografiaan perustuvalla kalsiumpisteityksellä (calcium-score).

Perifeerinen valtimotauti ennustaa muiden valtimotautitapahtumien ilmaantumista, ja sitä sairastavat kuuluvat erittäin suuren riskin luokkaan.

Lipoproteiini (a) -pitoisuuden mittausta tulisi harkita ainakin kerran aikuispotilaan elinaikana riskinarvion täydentämiseksi.

Laskennallisen non-HDL-kolesterolipitoisuuden määrittämistä tai apolipoproteiini B -pitoisuuden mittausta henkilöiltä, joilla on hypertriglyseridemia, diabetes tai erittäin pieni LDL-kolesterolipitoisuus taikka jotka ovat lihavia, suositellaan. Näiden sairauksien hoidon tavoitteet on määritetty suosituksessa.

Dyslipidemian hoito

Riskiryhmien ja hoidon tavoitteet esitetään **KUVASSA**.

Yli 40-vuotiaiden miesten ja yli 50-vuotiaiden naisten valtimotautiriskiä tulisi arvioida.

Hoidon tavoitteena on LDL-kolesterolipitoisuuden pieneminen erittäin suuren riskin ryhmässä alle arvon 1,4 mmol/l ja suuren riskin ryhmässä alle arvon 1,8 mmol/l, lisäksi vähintään 50 % alkutilanteesta.

Etsetimibin yhdistämistä statiinin enimmäisannokseen suositellaan. Hoidon aloitusta suoraan yhdistelmälääkityksellä voidaan harkita potilaille, joiden LDL-kolesterolipitoisuus on suuri sekä valtimotaudin riski suuri tai erittäin suuri.

Sekundaaripreventiossa erittäin suuren riskin potilaiden kolmanneksi lääkkeeksi suositellaan PCSK9:n estäjää.

Akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän yhteydessä tehokas statiinihoito aloitetaan mahdollisimman nopeasti. Jos LDL-pitoisuustavoitetta ei saavuteta suurimman mahdollisen statiini- ja etsetimibiannoksen yhdistelmällä, tulisi harkita PCSK9:n estäjän aloitusta.

Statiinit ovat hypertriglyseridemian hoidossa ensisijaisia. Monitydyttymätöntä omega-3-rasvahappovalmistetta¹ suositellaan suuren riskin potilaille, joiden triglyseridipitoisuus on suurentunut statiinihoidon aikana.

Erityisryhmät

Tyypin 2 diabetes- ja FH-potilaiden, jotka kuuluvat erittäin suuren riskin ryhmään, primaaripreventiossa hoidon tavoite on LDL-kolesterolipitoisuuden pienentäminen alle arvon 1,4 mmol/l, minkä lisäksi vähintään 50 %:iin alkutilanteesta.

Erittäin suuren riskin ryhmään kuuluvien ja FH-potilaiden primaaripreventiossa voidaan harkita hoidoksi PCSK9:n estäjää, mikäli LDL-pitoisuustavoitteeseen ei päästä mahdollisimman suurella siedettävällä statiini- ja etsetimibiyhdistelmällä.

Statiinihoidon aloitusta primaaripreventiossa suositellaan riskiluokan² mukaisesti enintään 75-vuotiaille ja harkinnan mukaan suuren tai erittäin suuren riskin luokassa yli 75-vuotiaille, jolloin suositellaan hoidon aloittamista pienellä annoksella.

Statiinihoitoa ei suositella premenopausaalisille diabetesta sairastaville naisille ilman tehokasta raskaudenehkäisyä.

¹Lääkevalmistetta (eikosapentaenihappo, EPA) ei ole nykyisin Suomessa saatavilla.

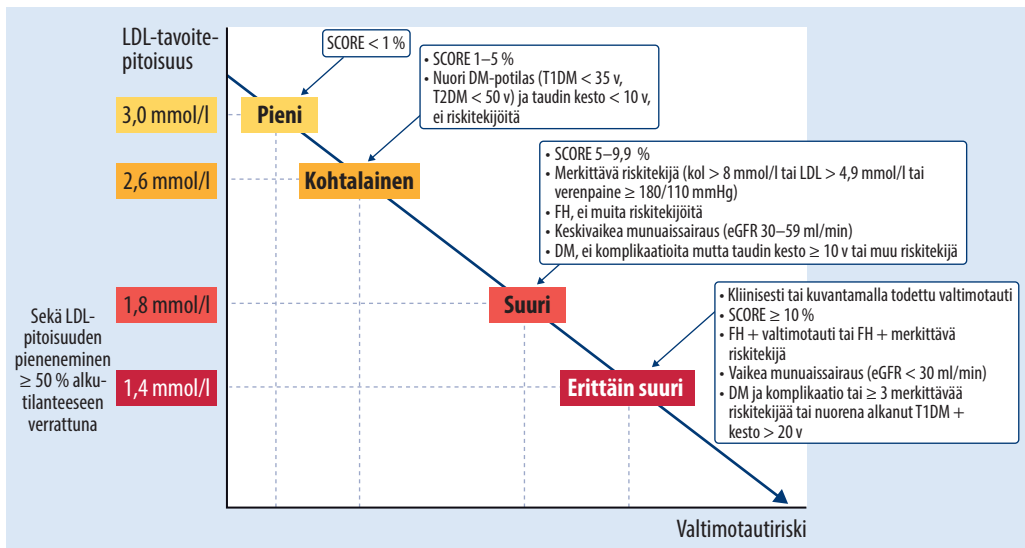
²Valtimotautien kokonaisriskiluokka, ks. ESC/EAS:n suositus (2)

vuus, rasvamaksa ja insuliiniresistenssi ovat valtimotaudin riskin merkkejä. Ongelman tunnistaminen on erityisen tärkeää, koska lihavuus ja diabetes yleistyvät edelleen (1). **KUVA** osoittaa, että diabetespotilaiden riskinarvioita on tarkennettu ottamalla yksilöllisesti huomioon sekä diabeteksen kesto että lisäsairauksien ja muiden riskitekijöiden esiintyminen.

Diabeettisen dyslipidemian elintapahoidon ohella pyritään kaikki valtimotautiriskitekijät huomioivan riskiluokan mukaiseen LDL-kolesterolitavoitteeseen mahdollisimman tehokkaalla statiinihoidolla, johon yhdistetään tarvittaessa etsetimibi (2). Toiseksi diabetespotilaiden yhdistelmähoitovaihtoehtoksi on nostettu edellä mainitun mukaisesti EPA (7,9). Alaryhmäanalyysien perusteella PCSK9:n estäjät vähentävät diabetesta sairastavien potilaiden valtimotauteja vähintään yhtä hyvin kuin sitä sairastamattomienkin (11,12).

Suosituksista löytyy päivitetty tieto perinnellisen hyperkolesterolemian (FH) diagnostiikasta ja hoidosta (2). FH on perinnöllisistä dyslipidemioista yleisin ja hoitamattomana useimmiten tappava tauti. Se on edelleen maassamme alidiagnosoitu. Vaikka geneettisen diagnostiikan kehittyminen ja tehokas yhdistelmälääkitys PCSK9:n estäjien myötä ovat vauhdittaneet FH:n seulontaa ja hoitoa, puuttuu Suomesta edelleen FH-rekisteri ja kansallinen hoito-ohjeistus, joten olemme kansainvälisessä vertailussa auttamattomasti jäljessä (13).

Suositus sisältää merkittäviä diagnostisia uudistuksia. Esimerkiksi erittäin suuren riskin luokkaan sijoittuvien valtimotautia sairastavien diagnoosi voi perustua kliinisen valtimotautitapahtuman ohella kuvantamalla (kaulavaltimoiden kaikukuvaus, sepelvaltimoiden angiografia tai tietokonetomografia) tehtyyn diagnoosiin (2). Huomiota on saanut myös lipoproteiini (a) eli Lp(a), jonka pitoisuuden tutkimista ainakin kerran potilaan elämässä suositellaan. Suurentuneeseen (yli 430 nmol/l) pitoisuuteen liittyy vastaava valtimotautiriski kuin FH:hon. Koska Lp(a)-pitoisuus on geneettisesti ohjautunut, ei jat-



KUVA. Valtimotaudin kokonaisriski ohjaa LDL-kolesterolipitoisuustavoitetta (2, muokattu kustantajan luvalla). Riskilaskurin (SCORE) linkki: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf. Diabeteskomplikaatioilla tarkoitetaan neuro-, nefro- tai retinopatiaa. Merkittävien ja muiden riskitekijöiden selitykset löytyvät suosituksesta (2).

eGFR = glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus; FH = perinnöllinen hyperkolesterolemia; kol = kolesterolipitoisuus; T1DM = tyypin 1 diabetes; T2DM = tyypin 2 diabetes

koseuranta ole tarpeen, mikäli pitoisuus on tavoitteen mukainen (2).

Yksittäisen kliinikon, edes lipiditutkimukseen perehtyneen, ei ole mahdollista tutustua kaikkiin uusiin tutkimustuloksiin, jotka voivat pienentää valtimotaudin riskiä tai parantaa jo sairastuneen potilaan ennustetta. Eurooppalaisen hoitosuosituksen päivitys sisältää tutkimus-

tietoa soveltavan hoitokäytännön, joka antaa entistä selvempää näyttöön perustuvia eväitä moniin kliinisiin ongelmiin dyslipidemiapotilaiden hoidossa. Valtimotautien kokonaisriski määrää hoidon intensiivisyyttä periaatteella mitä suurempi riski, sitä pienempi LDL-kolesterolipitoisuustavoite. ■



NIINA MATIKAINEN, dosentti, LT, endokrinologian ja sisätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri
Endokrinologia, HUS Vatsakeskus, Meilahden sairaala ja Tutkimusohjelmayksikkö CAMM, Helsingin yliopisto



MARJA-RIITTA TASKINEN, sisätautiopin emeritaprofessori
Tutkimusohjelmayksikkö CAMM, Helsingin yliopisto
ESC/EAS:n suositustyöryhmän jäsen

SIDONNAISUUDET

Niina Matikainen: Apuraha (VTR-tutkimusrahoitus), luentopalkkio/asiiantuntijapalkkio (Novo Nordisk, MSD, Sanofi), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Työnantajantajan toimeksianto: Sanofi, Novo Nordisk, Ipsen), luottamustoimet (Dyslipidemiat, Käypä hoito -työryhmän jäsen, Endokrinologiyhdistys hallituksen jäsen, Diabetestutkijat ja Diabetologit hallituksen jäsen, Haavanhoidon erityispatenttitoimikunta), muut sidonnaisuudet (Konsultointi Orion, Sanofi, Novo Nordisk)

Marja-Riitta Taskinen: Apuraha (Amgen, NovoNordisk), luentopalkkio/asiiantuntijapalkkio (Amgen, NovoNordisk, Eli Lilly, Novartis, Chiesi Pharma, Mylan), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista

(Amgen, Akcea, NovoNordisk, Sanofi-Aventis), luottamustoimet (SCIENTIFIC EVALUATION TASKS: ISAC-CVON (International Scientific Advisory Committee of the CardioVascular Onderzoek Nederlande) (2011–2018), Vetenskapsrådet/Swedish Research Council, preconditions for clinical research in Sweden (2017–2018), Rey Jaime I prizes 2017, Premios Rey Jaime I, Spain (2017), POSITIONS OF COMMITTEES: Member of Finnish Academy of Science and Letters (2002>), Member of EAS Executive Committee (2003>), EAS/ESC Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (2019))

KIRJALLISUUTTA

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, ym. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J* 2020;41:12–85.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, ym. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
3. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, ym. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319:1566–79.
4. Salvatore T, Morganti R, Machioli R, De Caterina R. Cholesterol lowering and stroke: no longer room for pleiotropic effects of statins – confirmation from PCSK9 inhibitor studies. *Am J Med* 2020;133:95–9.
5. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, ym. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*, julkaistu verkossa 3.7.2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz430.
6. Lawler PR, Kotrri G, Koh M, ym. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J* 2020;41:86–94.
7. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, ym. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22.
8. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J* 2020;41:99–109.
9. Uusitupa M, Schwab U. Kalaöljyt ja sydäntautien ehkäisy. *Duodecim* 2019;135:905–7.
10. Update on Phase III STRENGTH trial for Epanova in mixed dyslipidaemia. AstraZeneca 13.1.2020. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/update-on-phase-iii-strength-trial-for-epanova-in-mixed-dyslipidaemia-13012020.html>.
11. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, ym. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618–28.
12. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, ym. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941–50.
13. Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, ym. Reducing the clinical and public health burden of familial hypercholesterolemia: a global call to action. *JAMA Cardiol*, julkaistu verkossa 2.1.2020. DOI 10.1001/jamacardio.2019.5173.