



2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

Authors/Task Force Members: Alberico L. Catapano* (Chairperson) (Italy), Ian Graham* (Chairperson) (Ireland), Guy De Backer (Belgium), Olov Wiklund (Sweden), M. John Chapman (France), Heinz Drexel (Austria), Arno W. Hoes (The Netherlands), Catriona S. Jennings (UK), Ulf Landmesser (Germany), Terje R. Pedersen (Norway), Željko Reiner (Croatia), Gabriele Riccardi (Italy), Marja-Riita Taskinen (Finland), Lale Tokgozoglul (Turkey), W. M. Monique Verschuren (The Netherlands), Charalambos Vlachopoulos (Greece), David A. Wood (UK), Jose Luis Zamorano (Spain)

Additional Contributor: Marie-Therese Cooney (Ireland)

Document Reviewers: Lina Badimon (CPG Review Coordinator) (Spain), Christian Funck-Brentano (CPG Review Coordinator) (France), Stefan Agewall (Norway), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Jan Borén (Sweden), Eric Bruckert (France), Alberto Cordero (Spain), Alberto Corsini (Italy), Pantaleo Giannuzzi (Italy),

* Corresponding authors: Alberico L. Catapano, Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Via Balzaretti 9, 20133 Milan, and Multimedica IRCCS (MI) Italy. Tel: +39 02 5031 8401, Fax: +39 02 5031 8386, E-mail: alberico.catapano@unimi.it; Ian Graham, Cardiology Department, Hermitage Medical Clinic, Old Lucan Road, Dublin 20, Dublin, Ireland. Tel: +353 1 6459715, Fax: +353 1 6459714, E-mail: ian@grahams.net

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) and National Cardiac Society Reviewers can be found in the Appendix.

ESC entities having participated in the development of this document:

Associations: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA)

Councils: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Council on Hypertension

Working Groups: Atherosclerosis & Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Coronary Pathophysiology & Microcirculation, E-cardiology, Myocardial and Pericardial Diseases, Peripheral Circulation, Thrombosis.

The content of these European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC (journals.permissions@oup.com).

Disclaimer. The ESC Guidelines represent the views of the ESC and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge and the evidence available at the time of their publication. The ESC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy and/or ambiguity between the ESC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the ESC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic or therapeutic medical strategies; however, the ESC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the ESC Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription.

© 2016 European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Association. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com.



2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

Danske kommentarer til 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of dyslipidaemias

Ib Christian Klausen, Nucleusmedlem for fagområdet Dyslipidæmi under 'Præventiv kardiologi og Rehabilitering'

Eva Prescott, Formand for arbejdsgruppen 'Præventiv kardiologi og Rehabilitering'

I arbejdsgruppen har følgende deltaget: Ib Christian Klausen; Henrik Kjærulf Jensen; Erik Berg Schmidt; Lia Evi Bang; Henning Bundgaard; Helle Lynge Kanstrup; Merete Heitmann og Martin Bødtker Mortensen på vegne af gruppen for 'Præventiv kardiologi og Rehabilitering'.

Flere deltagere i skrivegruppen er også medlemmer af arbejdsgruppen for arvelige hjertesygdomme.

'Dyslipidaemias ESC/EAS Guidelines 2016' er vel gennemarbejdede guidelines, og vi anbefaler, at DCS godkender skriftet med de

nedenfor anførte kommentarer. I forbindelse med vinter mødet d. 12/1 2017 er gjort enkelte tilføjelser.

Dyslipidæmi er en delkomponent af et større risikokompleks for kardiovaskulær sygdom. Forebyggelse af hjertekarsygdom er derfor langt fra en enstregig disciplin, og nærværende Guidelines læner sig således op af 'European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice'. Sidstnævnte har ligeledes netop været underkastet revision og endorsement process (se dette). Faktisk er dokumentet basis for 'Dyslipidemia 2016' – da der anvendes samme ny-udviklede risikotavler – specielt kalibreret efter danske datasæt.

Risikoestimering med SCORE systemet

Intensiveret livstilsintervenation og/eller initiering af statin og antihypertensiv medicinering skal fortsat baseres på absolut risiko for fatale kardiovaskulære hændelser ved

hjælp af SCORE systemet og 2016 anbefalingerne fra ESC. For at imødekomme udfordringerne med den stigende ratio mellem totale og fatale kardiovaskulære hændelser, anbefales det, at intensiveret forebyggelse også overvejes ved 10-års SCORE risiko <5% hos yngre personer såfremt det findes indiceret på grund af høj relativ risiko eller høj livstidsrisiko. Som tidligere anbefales fortsat tilbageholdenhed med medicinsk behandling hos ældre personer såfremt det absolutte risikoestimat hovedsagelig er forårsaget af alder.

Det kalibrerede SCORE system er gennemgået i det danske resumé og 'endorsement notat til 'European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice' hvor også de kalibrerede SCORE tavler er tilgængelige

Gruppen har herudover følgende kommentarer – 'fodnoter':

1	Side 14-15 og tabel 4 – Imaging og reklassificering af risiko	Arbejdsgruppen finder ikke, at der entydighed i teksten (s. 14-15) – sammenholdt med tabel 4 i EAS/ESC dokumentet angående kvantificeringen af aterosklerose. Spørgsmålet er drøftet mellem Ib Christian Klausen (ICK) og Lale Tokgozoglu (LT), fra EAS/ESC skrivegruppen. Den internationale skrivegruppe er opmærksom på, at der er et problem - der gør, guidelines flertydige. ESC/EAS gruppen vil fokusere på problemet. LTs' personlige fortolkning af tabel 4: 'Significant plaque on angiography or carotid ultrasound', beskriver aterosklerose, der obstruerer mere end 50-75% af lumen. Fortolkningen i nærværende arbejdsgruppe er derfor, at patienter med de anførte karakteristika (punkt 1-4) klassificeres som 'meget høj risiko'. KAG med stenoser > 50 % Udbredt diffus aterosklerose Stenose ved UL af Carotider: > 50 % Kalk score ved CT-KAG (CAC) >= 400 Agatston units Isolerede små plaques ved de nævnte undersøgelser har ikke samme implikation – omend mindre forandringer hos yngre individer, sammen med f.eks. biokemiske variable Lipoprotein(a) (se nedenfor), kan medinddrages i stratificering af patientens risiko. Der er ikke anbefaling om rutinemæssig anvendelse af de billeddiagnostiske undersøgelser. Undersøgelserne kan sammen med ABI måling anvendes i specielle situationer, eksempelvis hos patienter med statin intolerans, hvor der overvejes anden lipid-sænkende behandling. Aortic pulse wave velocity har ikke klinisk, men kun forskningsmæssig betydning i Danmark.
2	Side 17, 3.1: linie 7-11, Faste-/ikke-faste	Arbejdsgruppen er enige i, at ikke-faste blodprøver kan anvendes ved screening. Ved helt normalt triglycerid (TG) niveau, kan der fortsat måles 'ikke-fastende'. Ved forhøjet TG og ved mistanke om kompleks dyslipidæmi anbefales tilstanden karakteriseret med faste blodprøver. Ved opfølgning af patienter med højt TG anbefales faste blodprøver – og opmærksomhed på, at Friedewalds formel ikke gælder ved TG >= 4,5 mmol/l - hvor der er behov for 'direkte' måling af LDL kolesterol.
3	Side 17, tabel 7, HDL-K	"HDL-C is a strong independent risk factor and is recommended to be used in the HeartScore algorithm" er anført som en klasse I, level C rekommandation. Der er ingen tvivl om, at første del af sætningen er korrekt. Imidlertid er der betydelig usikkerhed ved anvendelse af elektronisk HDL-stratificeret Heart SCORE. Arbejdsgruppen anbefaler anvendelse af de danske re-kalibrerede risiko tavler – der tager hensyn til HDL kolesterol niveau.

4

Side 19, 3.3.7, linie 11, Lp(a)

‘Lp(a) measurement should be systematically considered in people with high CVD risk’
 Det er ikke arbejdsgruppens opfattelse, at alle med høj risiko har gavn af Lp(a) måling.
 Lp(a) kan hos høj-risiko patienter måles i udvalgte situationer, hvor det vurderes, at måling af en Lp(a) værdi har konsekvens for behandlings- eller udredningsstrategi. Arbejdsgruppen anbefaler, at Guidelines følges med måling af Lp(a) i række 1-4 (men kun undtagelsesvis række 5) (Se Box 7):

Box 7 Individuals who should be considered for lipoprotein(a) screening

Individuals with:
• Premature CVD
• Familial hypercholesterolaemia
• A family history of premature CVD and/or elevated Lp(a)
• Recurrent CVD despite optimal lipid-lowering treatment
• $\geq 5\%$ 10-year risk of fatal CVD according to SCORE

5

Side 21 og side 43, tabel 26, kolonne 1, række 2 +3, non-HDL og apoB

‘Secondary goal for non-HDL-C is $< 2,6$ mmol/L and for apoB is < 80 mg/dL (Very High Risk) + »Non-HDL-C is $< 3,4$ mmol/L and for apoB is < 100 mg/dL (High Risk) are the secondary goals’
 Arbejdsgruppen anbefaler, at Non-HDL-C beregnes og/eller apoB måles hos høj-risikopatienter med TG: 2,0-5,5 mmol/L. Dette er i særlig grad relevant hos patienter med recidiverende aterosklerotiske ‘events’ til vurdering af den samlede mængde af ‘aterogene lipoproteiner’.
 Forhøjet apoB indgår også som kriterium i Familiær Kombineret Dyslipidæmi (FKD): Personer med ApoB > 120 mg/dl og triglycerid over 1,7 mmol/L = opfylder FKD kriterier.

6

Side 21 og tabel 11, 50% reglen

‘At least a 50% reduction from baseline (if $> 1,8$ mmol $< 3,5$ mmol/L).’ ... ‘At least a 50% reduction from baseline (if $> 2,6$ mmol/L $< 5,2$ mmol/L) should also be achieved....’

Table 11 Recommendations for treatment goals for low-density lipoprotein-cholesterol

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
In patients at VERY HIGH CV risk ^d , an LDL-C goal of < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C ^e is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended.	I	B	61, 62, 65, 68, 69, 128
In patients at HIGH CV risk ^d , an LDL-C goal of < 2.6 mmol/L (100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C ^e is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.	I	B	65, 129
In subjects at LOW or MODERATE risk ^d an LDL-C goal of < 3.0 mmol/L (< 115 mg/dL) should be considered.	IIa	C	-

Tabel 11, anfører ‘or’ i forhold til de 50% reduction – i teksten anføres ‘and’ – sidst-nævnte er er gældende – d.v.s under 1,8 mmol/l respektive 2,6 mmol/l og reduktion med 50%.
 Vi anbefaler primært, at meget-høj- og høj risiko patientgrupperne behandles med højdosis statin – f.eks. tabl. atorvastatin 40 – 80 mg/dag. (eller højest tolererede dosis). Der er på nuværende tidspunkt kun tilstrækkelig dokumentation for kombinationsbehandling med statin og ezetimibe. Vi anbefaler, at tillæg af tabl. ezetimibe overvejes, hvis LDL-k ikke er reduceret med 50% hos patienter efter Akut Koronar Syndrom (AKS) – ikke mindst hos diabetes gruppen. Dette statement tager udgangspunkt i resultaterne af IMPROVE-it studiet.



7	Side 31, 2 spalte: 6.4.1, PCSK9 inhibitors	Der gives en meget summarisk gennemgang af præparatgruppen PCSK9-hæmmere. Lægemidlerne har endnu relativ beskedne dokumentation, og de anførte retningslinier for deres anvendelse er meget vagt defineret. Arbejdsgruppen anbefaler, at der fortsat refereres til 'algoritmen' i DCS' NBV og der pågår opdatering.
8	Side 37-38, tabel 21 og 22, FH	<p>I 'Guidelines' anvendes 'Dutch Lipid Clinic Network diagnostic Criteria for familial hypercholesterolaemia' (DLCN) (tabel 21). Efter dansk tradition anvendes sædvanligvis Simon Broome kriterierne. Således er sidstnævnte anvendt i DCS holdningspapir 'Familiær Hyperkolesterolæmi' og i samarbejdsrapporten DCS og dansk pædiatrisk selskab (DPS): Arvelige Hjertesygdomme hos børn side 25-27.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>LDL > 5 mmol/l (> 4 mmol/l ved < 16 år) og mindst et af følgende kriterier er opfyldt;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten eller førsteledsslægtning har senexantomer (= sikker FH). • Førsteledsslægtning med LDL-kolesterol > 5,0 mmol/l (voksne) eller > 4,0 mmol/l (barn < 16 år) (= sandsynlig FH). • Forekomst af tidlig hjertekarsygdom i familien; før 60-års alderen hos førsteledsslægtninge og før 50-års alderen hos andenledsslægtninge (= sandsynlig FH). </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>LDL-kolesterol > 5,0 mmol/l hos voksne</p> <p>LDL-kolesterol > 4,0 mmol/l ved alder < 16 år</p> </div> <p><i>Simon Broome 'basis kriterier og ledsage kriterier.</i></p> <p>Det er arbejdsgruppens holdning, at de to sæt diagnostiske kriterier er dokumenteret på samme niveau, og der kan principielt vælges frit. Arbejdsgruppen anbefaler dog, at man overvejer – samtidig at tildele patienterne en DLCN score.</p> <p>'In children, testing is recommended from 5 years, or earlier if homozygous FH (hoFH) is suspected' (side 38, tabel 22)</p> <p>Ved 'testing' forstår arbejdsgruppen måling af kolesteroltallene – ikke gentest. Gentest er kun undtagelsesvis indiceret hos småbørn (mistanke om hoFH). I det danske set-up respekterer man almindeligvis 'retten til ikke at vide' og afventer genetisk testning indtil, den unge fylder 15 år.</p> <p>Behandlings niveau hos børn: er som anført LDL kolesterol < 3,5 mmol/l – i Arvelige Hjertesygdomme hos børn side 25-27 er anført <= 3,5 mmol/l, dvs. gældende er LDL kolesterol under 3,5 mmol/l.</p>
9	Side 45-46 og tabel 30, nyresvigt	Angående lipidsænkende behandling af patienter med kronisk nyresvigt henvises til detaljerede guidelines på 'Dansk Nefrologisk Selskab's (DNS) hjemmeside: http://www.nephrology.dk/Guidelines.htm Disse guidelines er udarbejdet i samarbejde mellem DNS og DCS.