







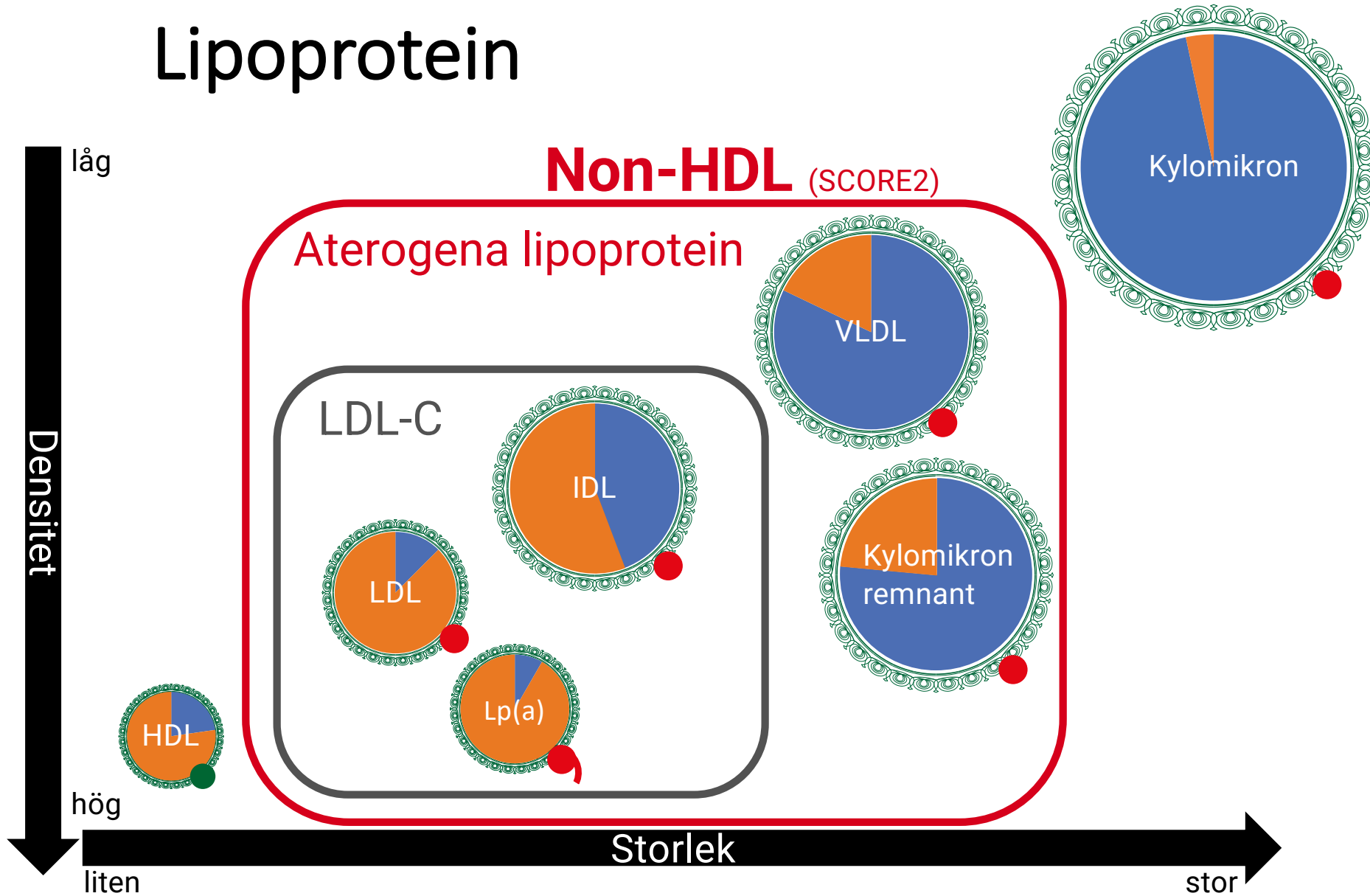
Lipidmodifierande behandling

Emil Hagström

Hjärtsektionen, Akademiska sjukhuset,
Uppsala universitet

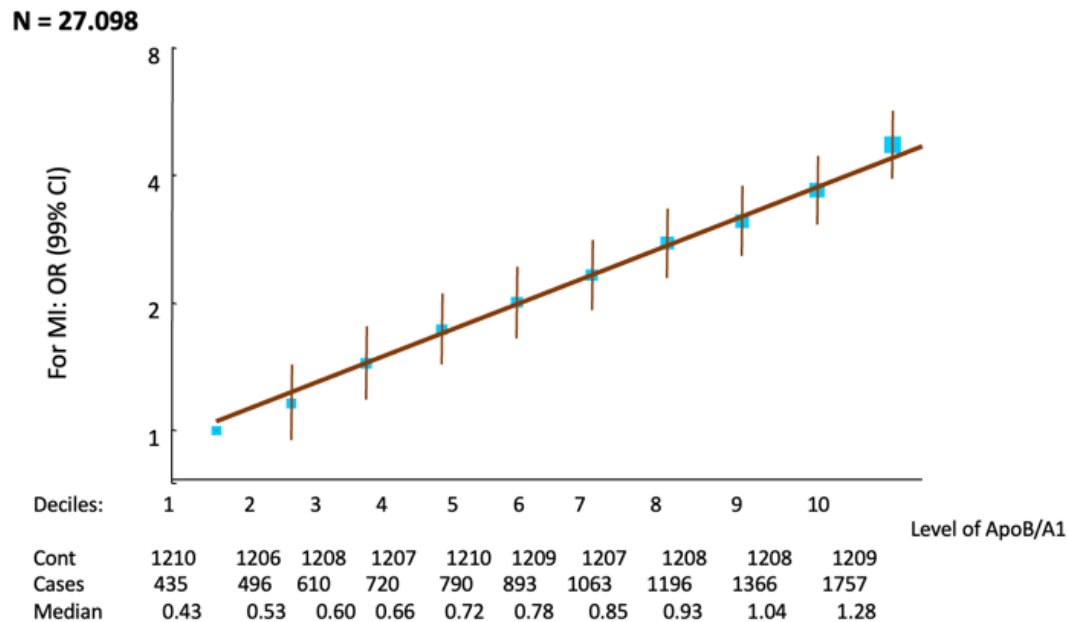
Lipoprotein

-  Fosfolipid
-  Triglycerid
-  Kolesterol
-  Apo B
-  Lp(a)
-  Apo A



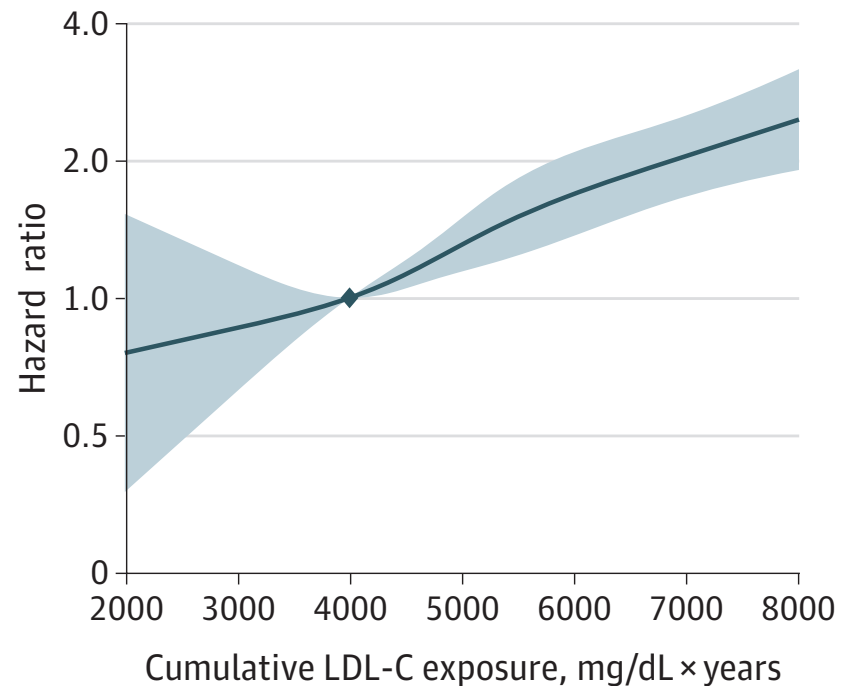
Makrofager/foam cells ansamlats och bildat fatty streaks

Linjärt samband mellan både högre nivå av och högre kumulativ exponering (nivå över tid) för aterogena lipider och kranskärslsjukdom



Odds for MI by apoB/apoA1

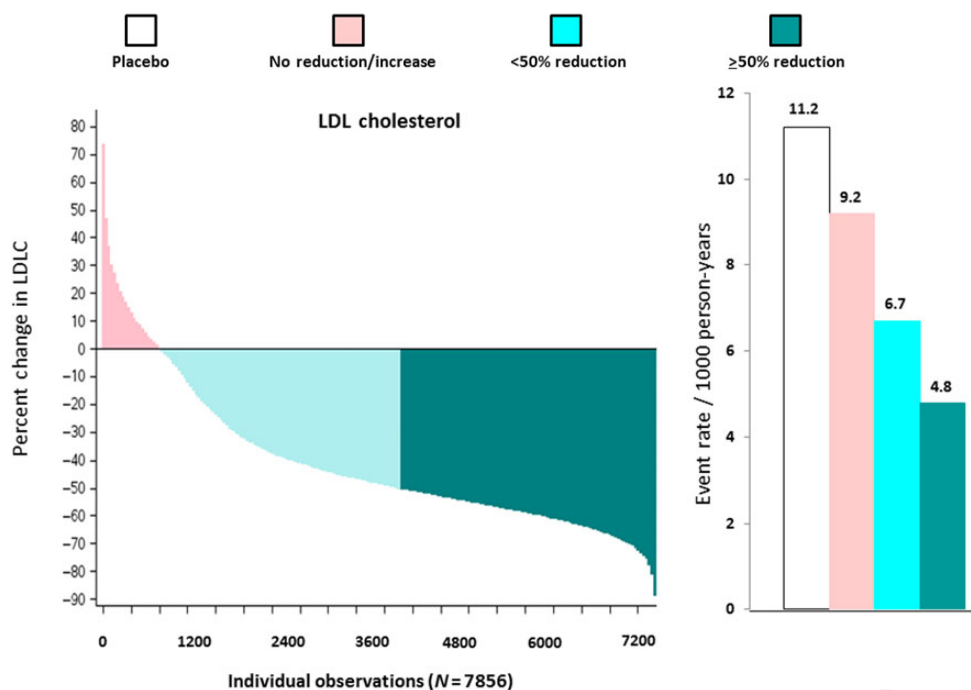
INTERHEART Yusuf S et al. *Lancet*. 2004;364:937-52.



Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events
Zhang, *JAMA Cardiology* 2021

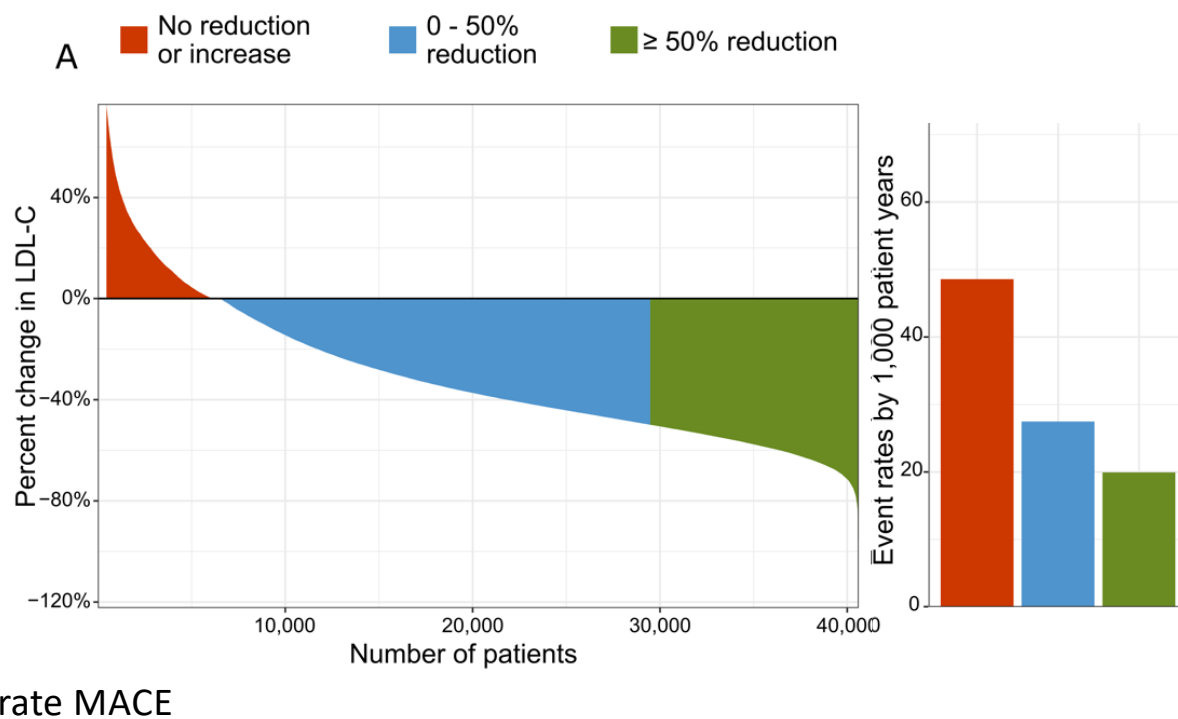
Kraftigare LDL-sänkning – större minskning av hjärtkärlhändelser

Primärprevention-rosuvastatin



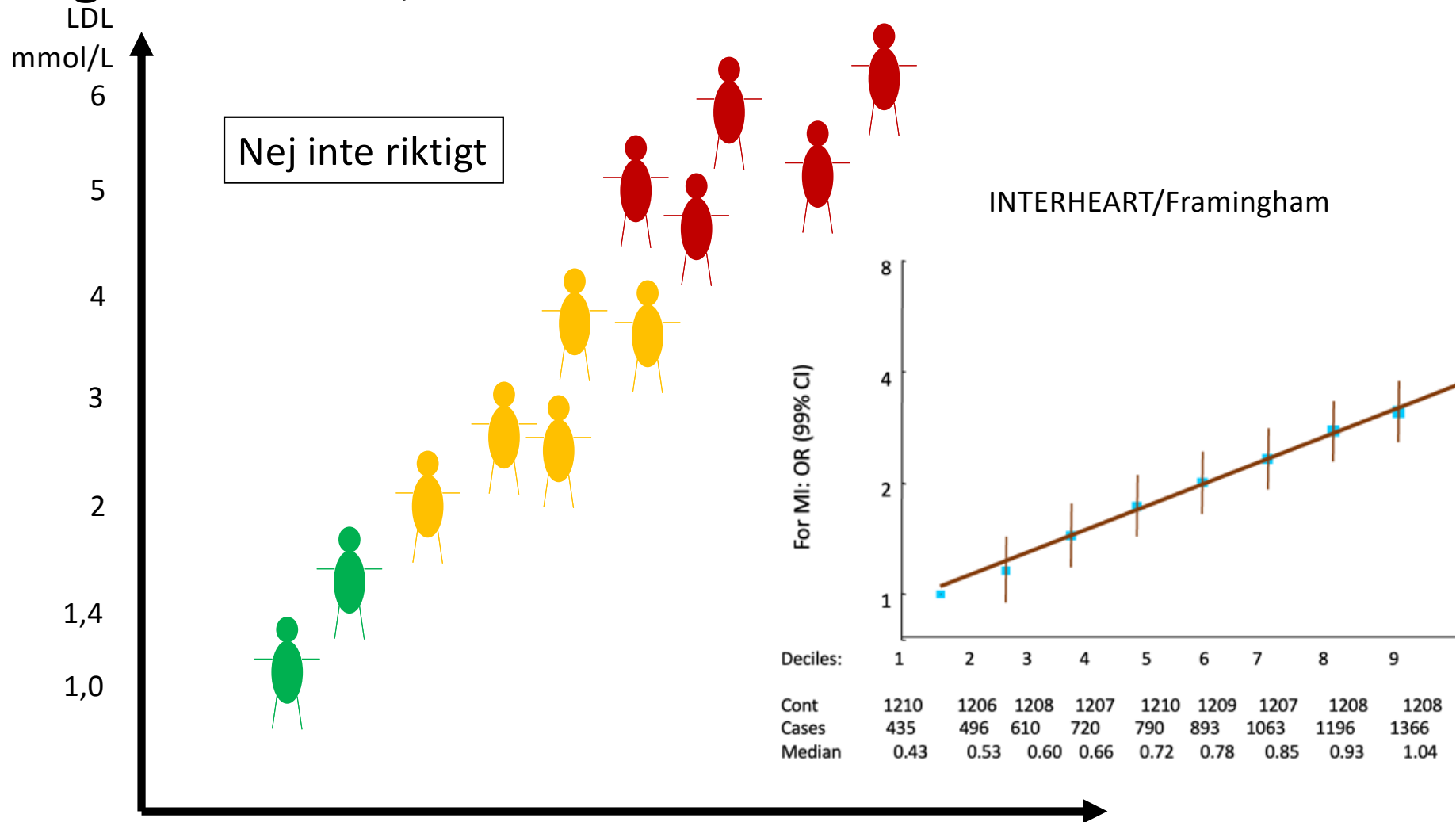
Ridker EHJ 2016

Sekundärprevention-hög/lågintensiv statin



Schubert, EHJ 2021

Högre LDL ger ökad risk, räcker det att veta för att skatta risk?



Behöver bedöma risktillstånd, med olika nivåer för risk

Till synes friska

Diabetes

Familjär
hyperkolesterolemi,
njursjukdom

Aterosklerotisk
sjukdom

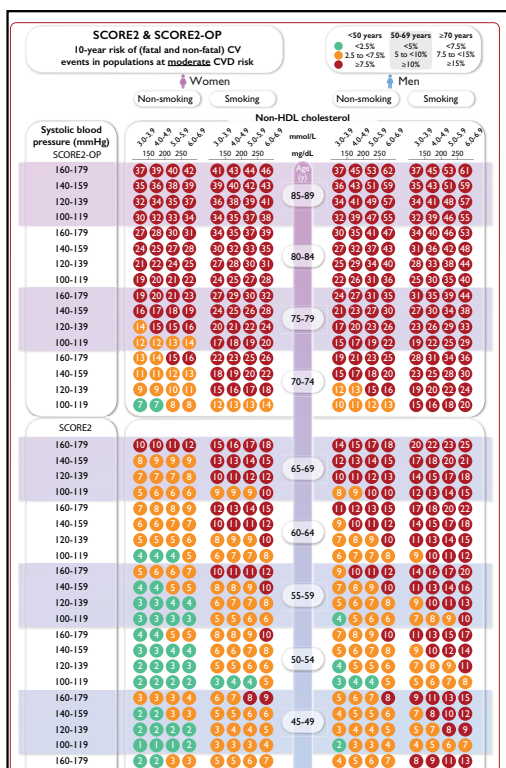
4 risktillstånd med olika nivåer för risk

Till synes friska

Diabetes

Familjär hyperkolesterolemi, njursjukdom

Aterosklerotisk sjukdom



Låg/måttlig

Hög

Mycket hög

Låg/måttlig

Hög

Mycket hög

Låg/måttlig

Hög

Mycket hög

4 risktillstånd med olika nivåer för risk

Till synes friska

Diabetes

Familjär
hyperkolesterolemi,
njursjukdom

Aterosklerotisk
sjukdom

Låg/måttlig

Hög

Mycket hög

Hög

Ej organpåverkan

Mycket hög

Organpåverkan
Ex retinopati,
mikroalbuminuri

Låg/måttlig

Hög

Mycket hög

Låg/måttlig

Hög

Mycket hög

4 risktillstånd med olika nivåer för risk

Till synes friska

Diabetes

Familjär
hyperkolesterolemi,
njursjukdom

Aterosklerotisk
sjukdom

Låg/måttlig

Hög

Mycket hög

Hög

Ej organpåverkan

Mycket hög

Organpåverkan
Ex retinopati,
mikroalbuminuri

Hög

FH

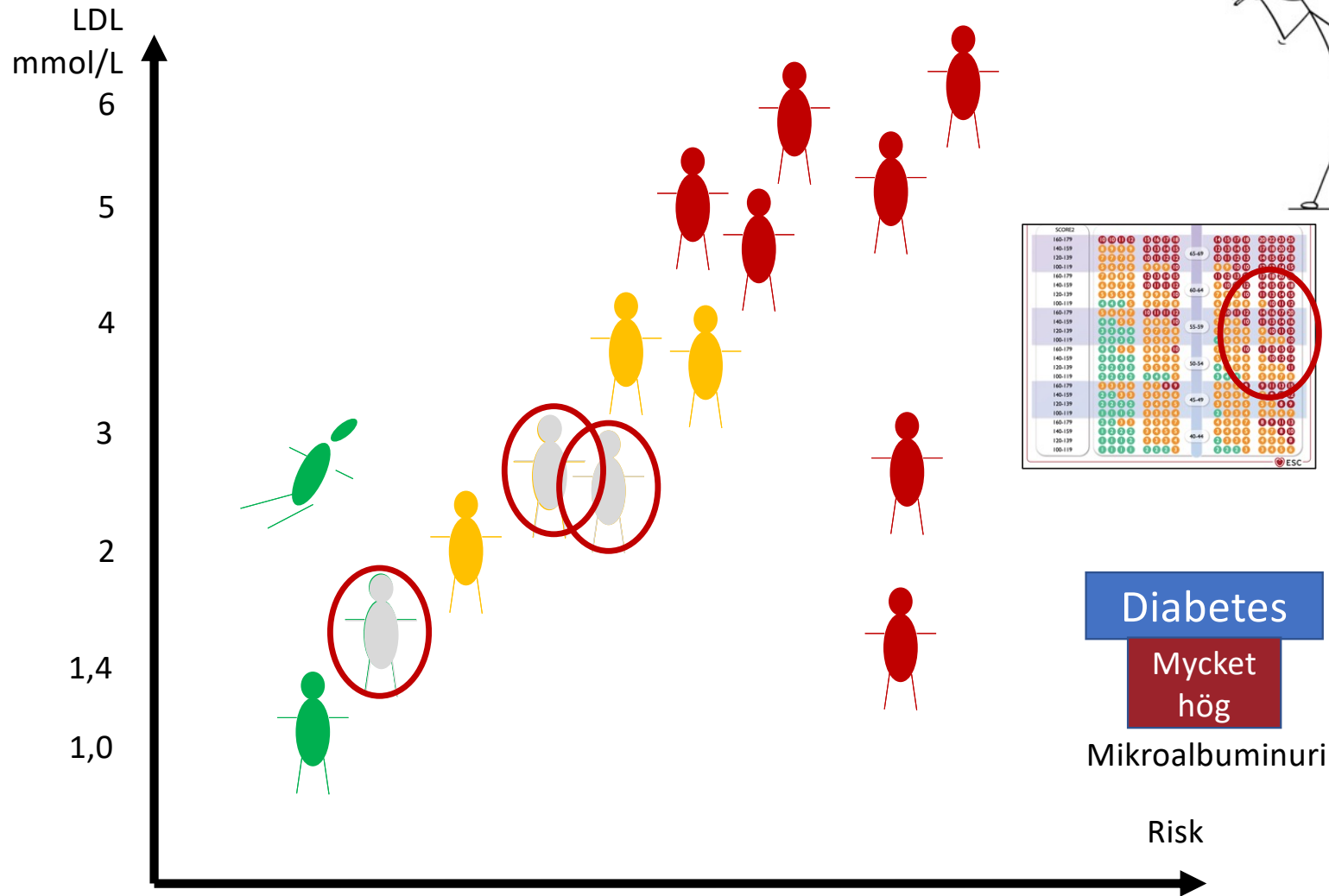
Måttlig njursvikt

Mycket hög

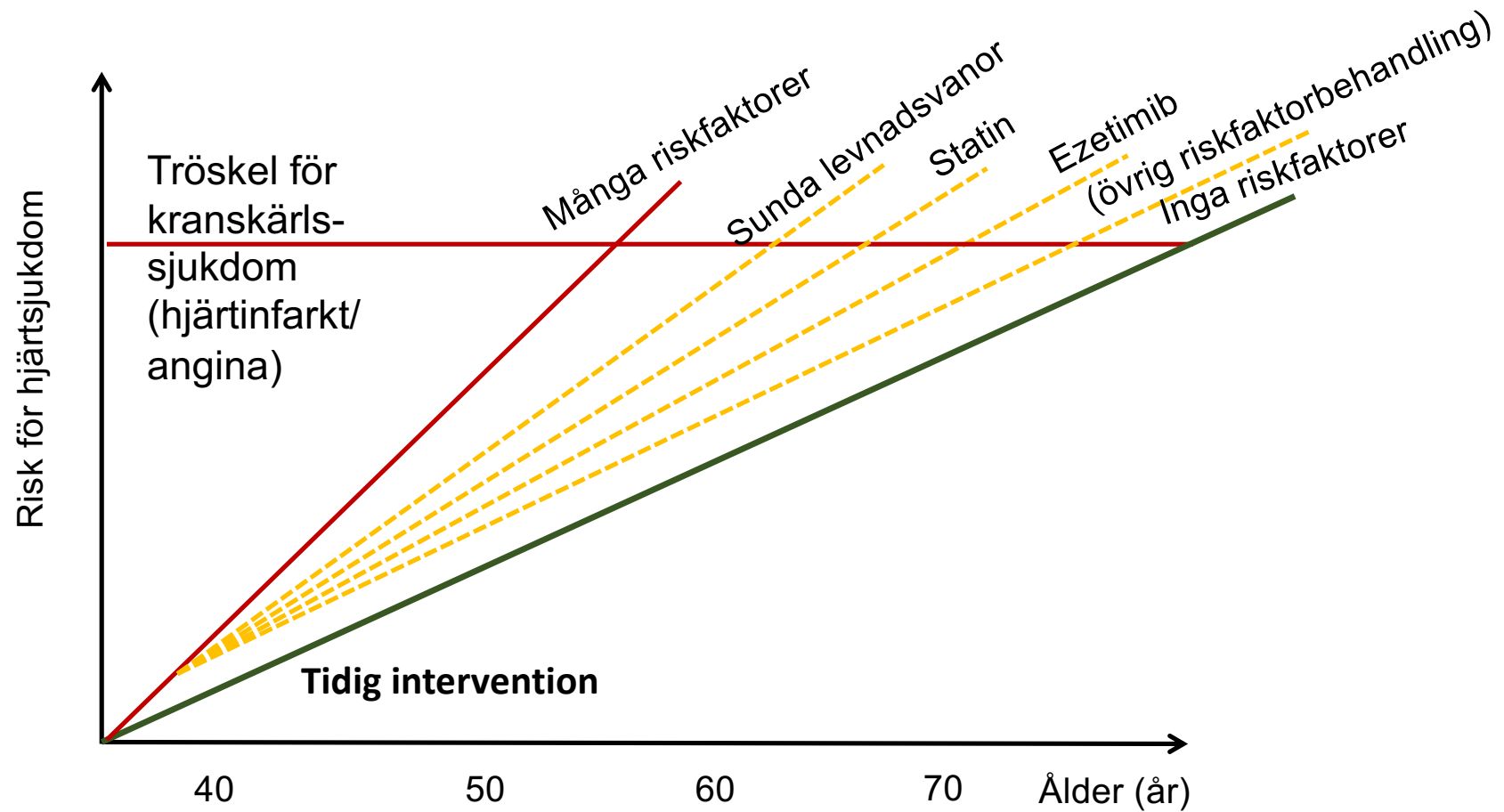
Uttalad njursvikt

Mycket hög

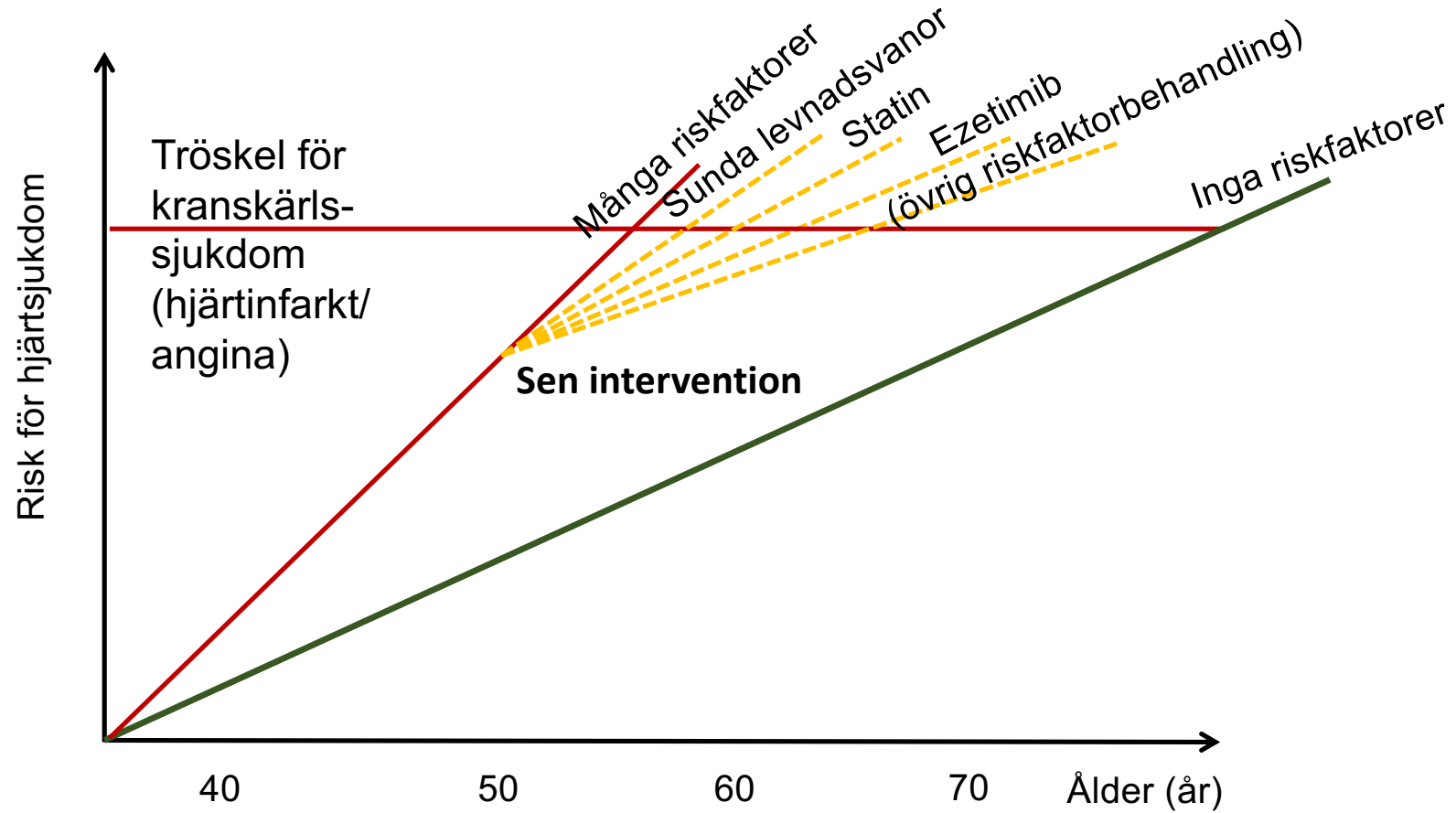
Individualiserad riskskattning



Risken skattas för att i rätt tid sätta in rätt intervention (levnadsvanor, läkemedel): tidig intervention



Risken skattas för att i rätt tid sätta in rätt intervention (levnadsvanor, läkemedel): sen intervention



Behandlingsmål för LDL

Till synes friska

Diabetes

Familjär
hyperkolesterolemi,
njursjukdom

Aterosklerotisk
sjukdom

Låg/måttlig risk –
Vanligen ej behandling
<2,6 mmol/L

Non-HDL
3,4 mmol/L
2,6 mmol/L
2,2 mmol/L

Hög risk – behandling bör övervägas
<1,8 mmol/L

Mycket hög risk – behandling rekommenderas
<1,4 mmol/L

Mycket hög risk –
"alltid behandling för
alla"
<1,4 mmol/L

Primärprevention ≥70 år överväg behandling

Hur behandlas människor då?

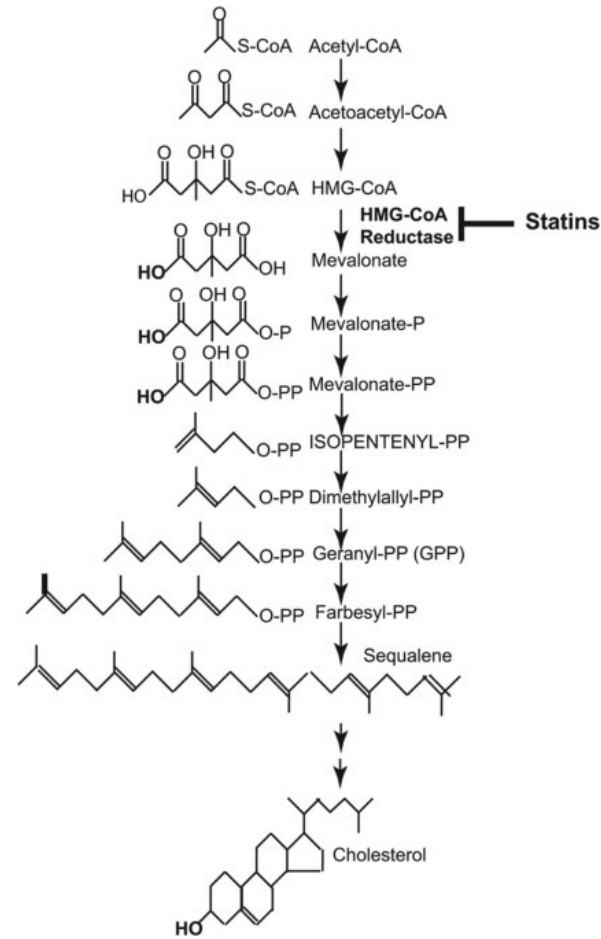
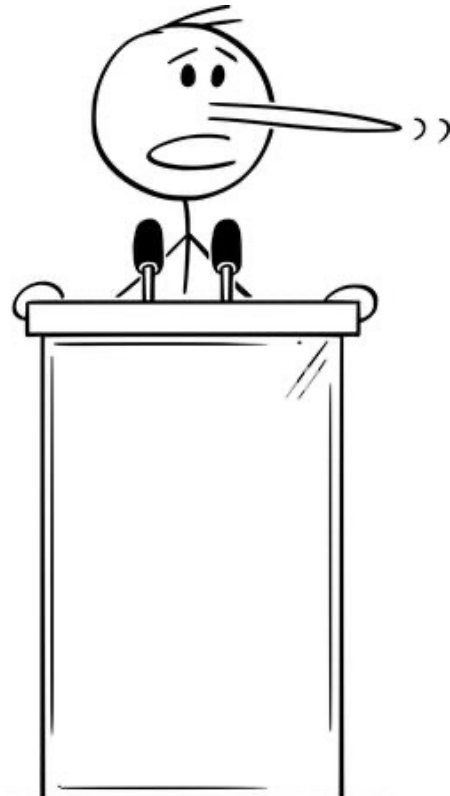
- Första linjens terapi: levnadsvanor
 - Sund kost/reduktion mättat fett: sänker LDL med 10 (-20%)
 - Motion: ökar HDL, sänker TG
- Första linjens farmakologiska terapi: statiner
 - Atorvastatin
 - Rosuvastatin
 - Pravastatin
 - ~~Simvastatin~~

Fakta-
kontroll

Vilka känner till att
verkningsmekanismen för
statiner är att minska
produktionen av LDL-
kolesterol som sekreeras till
plasma?

Så är det inte.

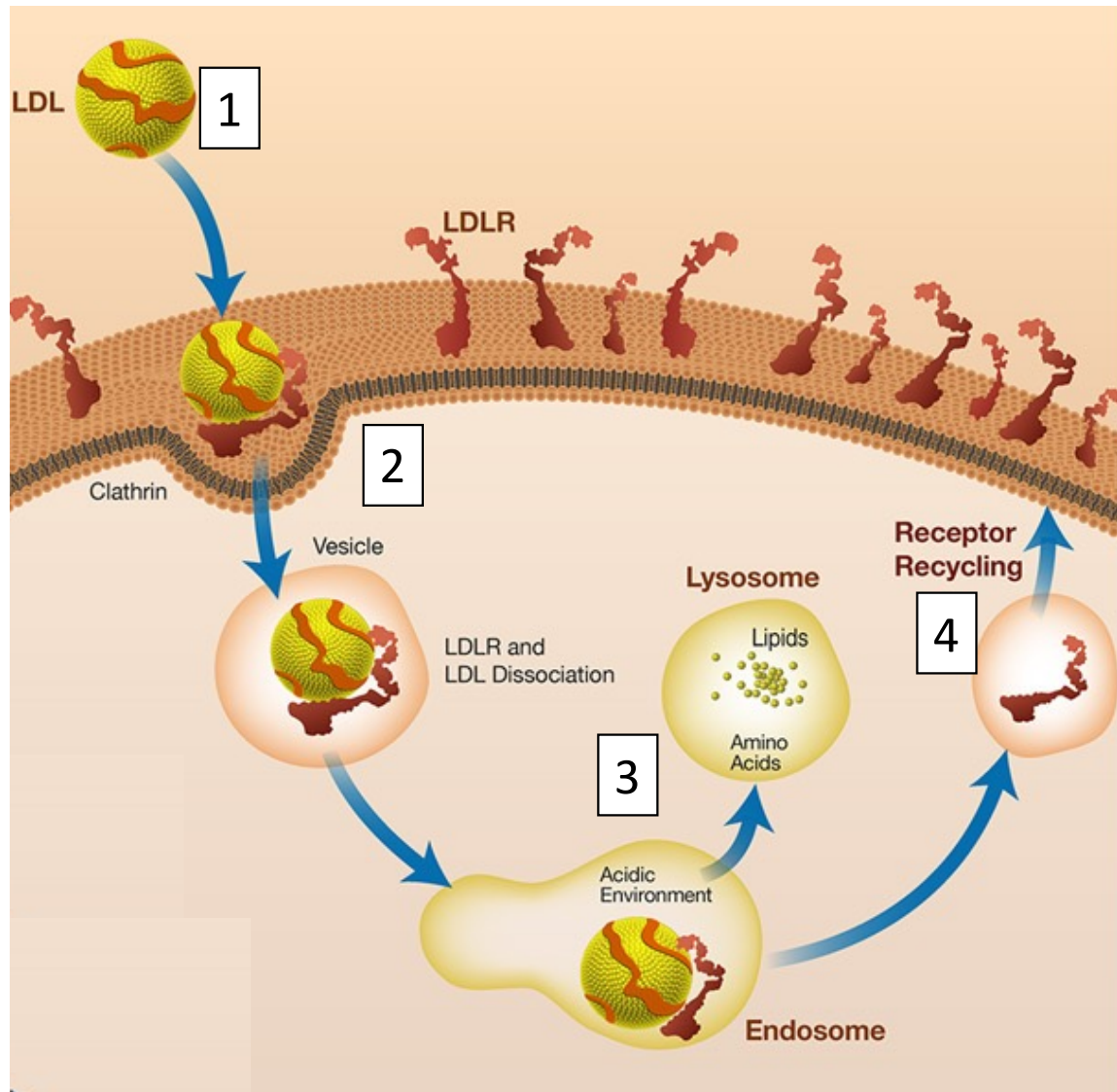
Statiner, ett lurendrejeri?



Levercellen uppfattar en kolesterolbrist och uppreglerar antalet LDL-receptorer på ytan

LDL-receptorn:

- Tur och retur cellytan: 1 gång/10 min
- Flera hundra turer/dygn
- Tar med sig 1600 LDL-partiklar under sin livstid
- ~20 timmars livstid
- Fler receptorer, lägre LDL



1. LDL binder till LDL-R
2. Komplexet endocyteras
3. LDL bryts ner
4. LDL-R återcirkulerar

Vad händer om LDL-receptorer saknas?

Före: LDL 16-24 mmol/L



Efter: LDL 2 mmol/L



Lipoproteinaferes. x2/v

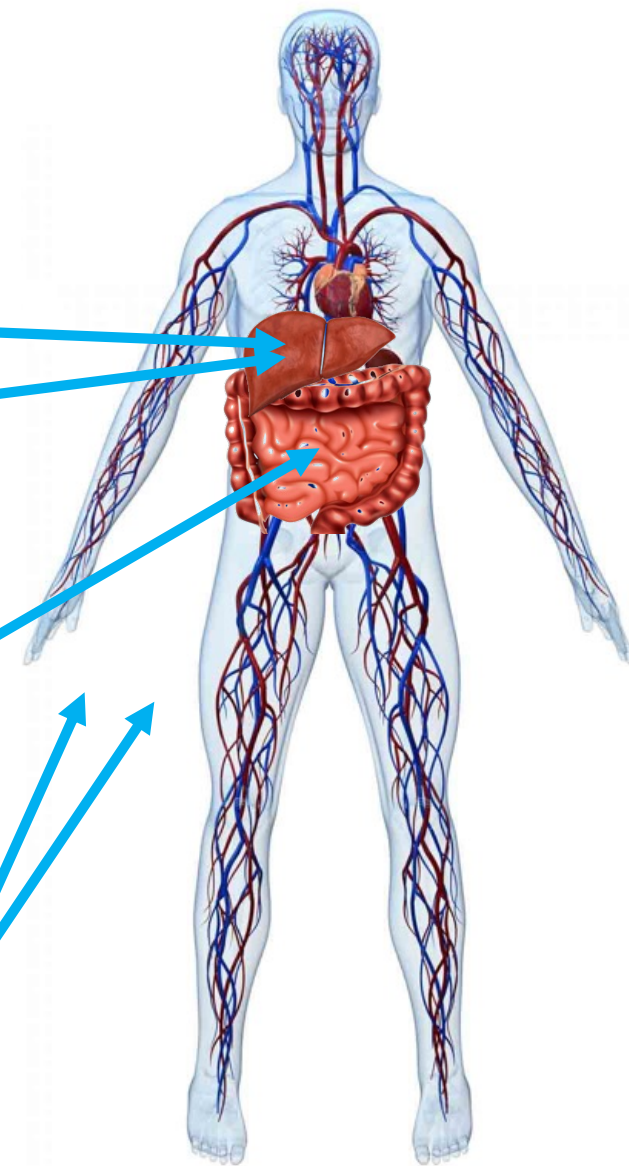
Vid hyperlipidemi: 4 behandlingar

Statiner (ökar LDLR)

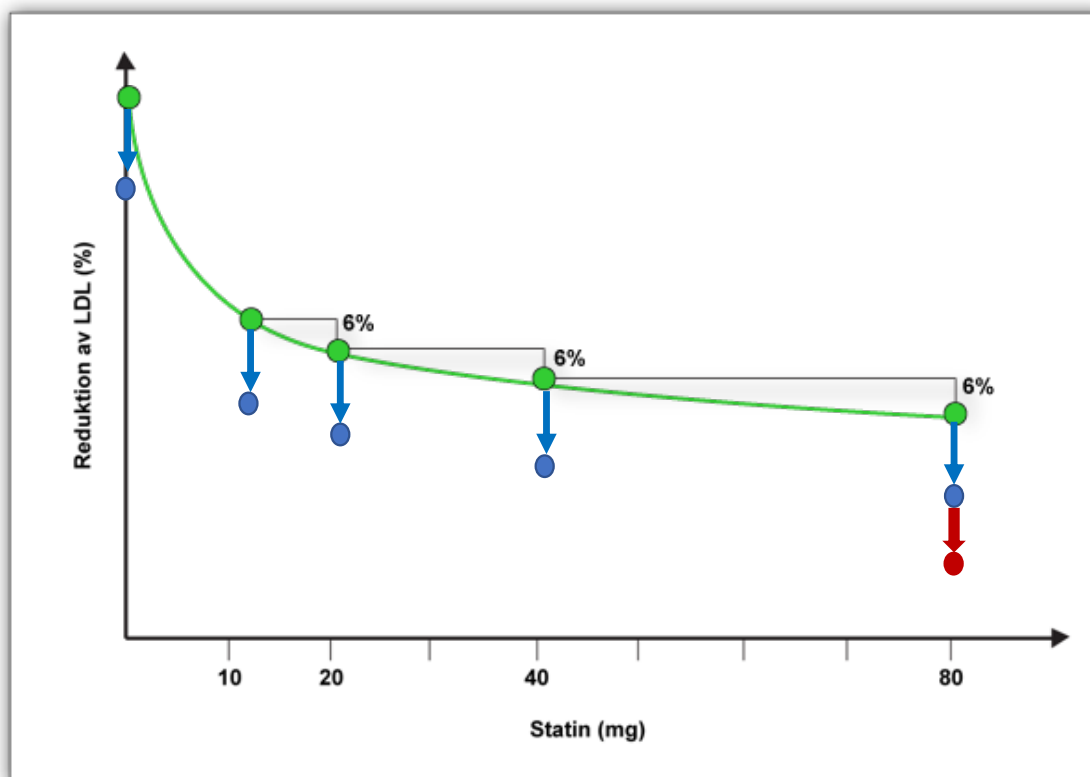
PCSK9-hämmare (ökar LDLR)

Kolesterolabsorptionshämmare: ezetimib
(sänker LDL)

Levnadsvanor
(sänker LDL, TG, höjer HDL)



6%-regeln för statiner -20% -55%



Tillägg av ezetimib ger 20% ytterligare LDL-sänkning

Medeldos statin + ezetimib ger samma LDL-sänkning som maxdos statin

”The rule of six” - en dubbling av statindosen ger endast en genomsnittlig LDL reduktion på 6%

PCSK9i sänker ytterligare 55%

Behandling vid **primärprevention**

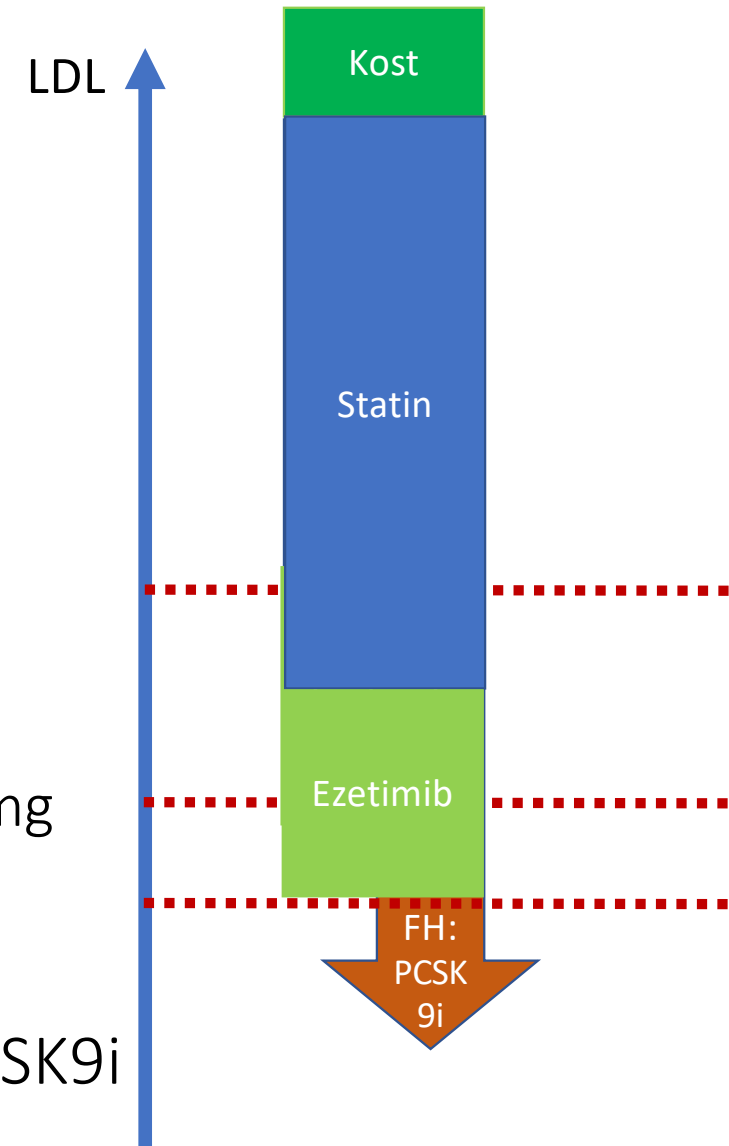
- Olika mål, stegvis upptrappning

1. Levnadsvanor

- 2.
- 4-6 v → Atorva 10 mg/rosuva 5 mg
 - 4-6 v → Atorva 10 mg/rosuva 5 mg
PLUS
Ezetimib 10 mg
 - 2/3 x (4-6 v) → Atorva 20-80 mg/rosuva 10-40 mg
PLUS
Ezetimib 10 mg

3. Om diagnos FH 4-6 v LDL $\geq 2,6$: överväg PCSK9i

4. Om kvarstående högt LDL: compliance?

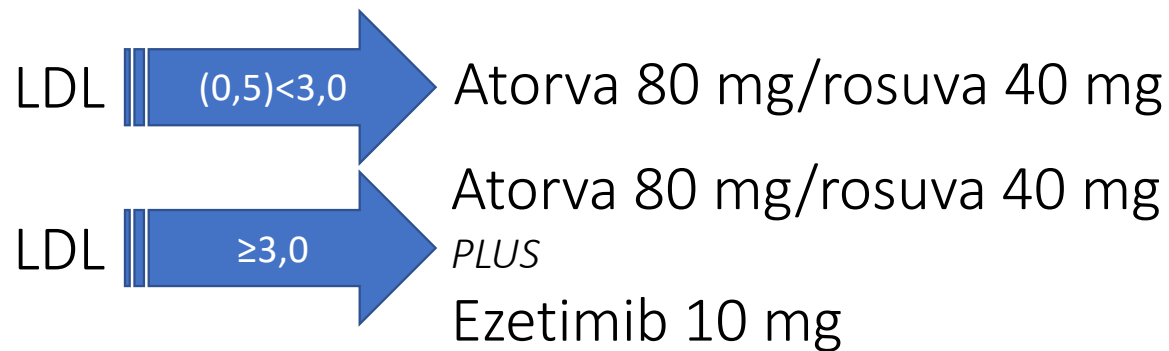


Behandling vid **aterosklerotisk sjukdom**^{LDL}

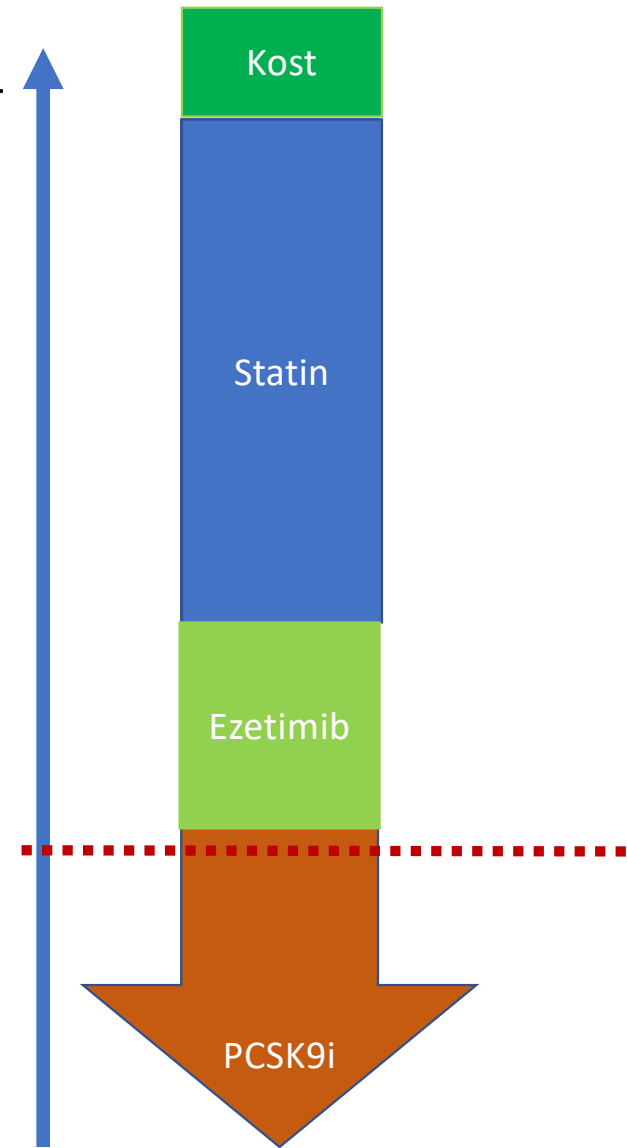
-Maximal initial behandling

1. Levnadsvanor *PLUS*

2.



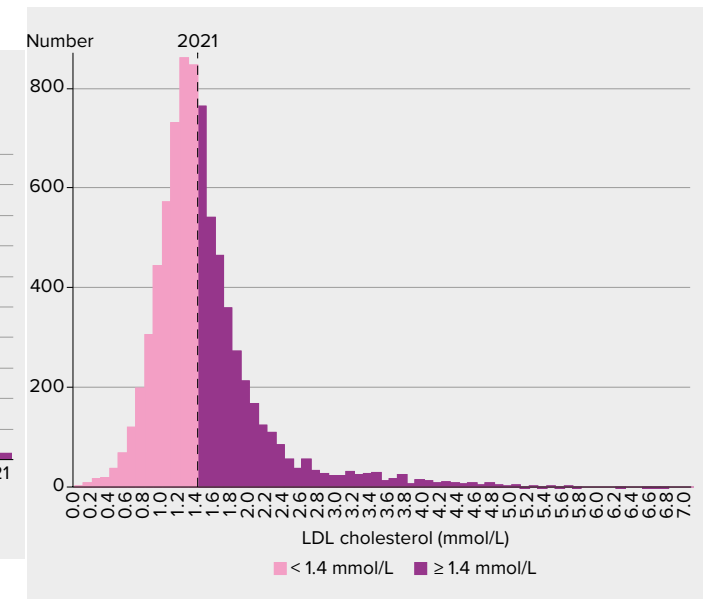
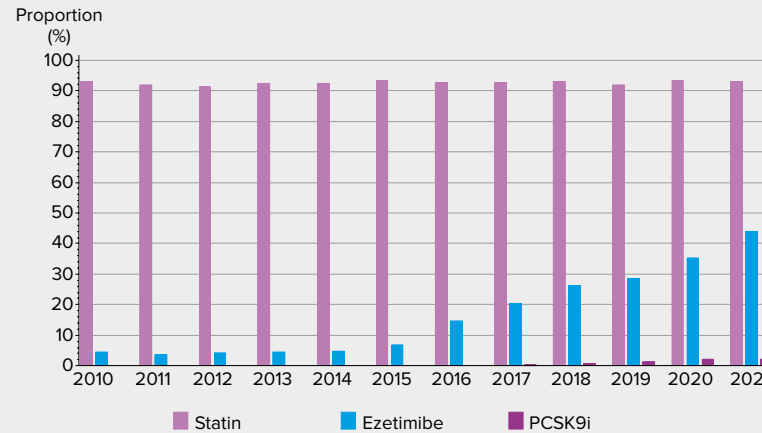
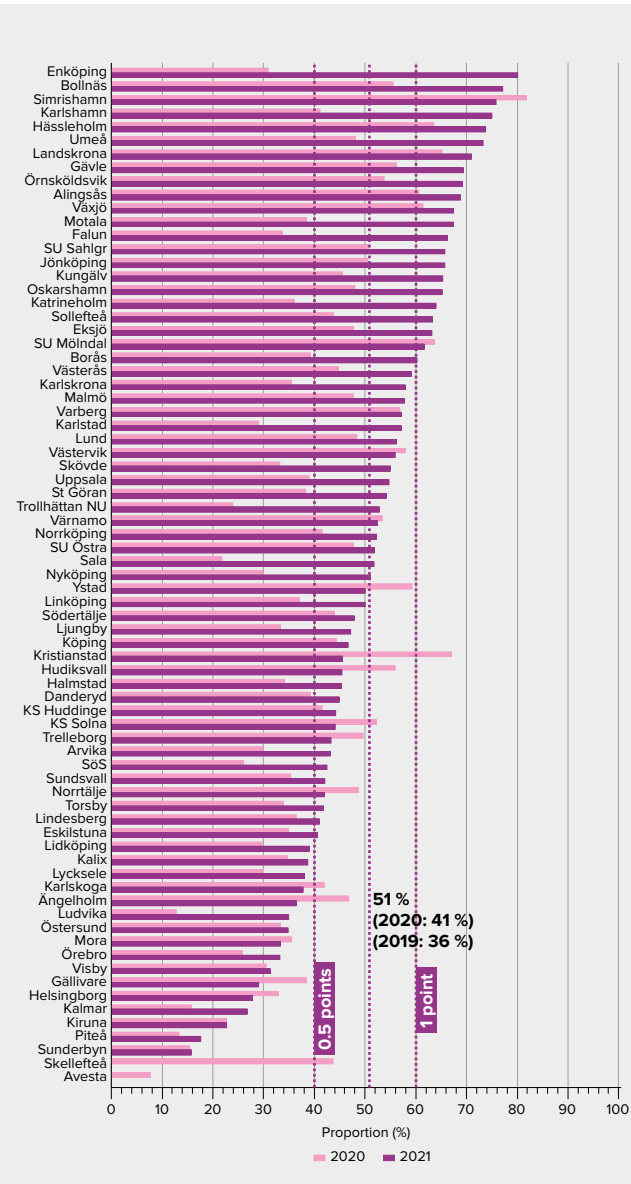
3. 4-6 v LDL $\geq 2,0$: överväg PCSK9i



Måluppfyllnad LDL efter hjärtinfarkt ~50% i Sverige

Ökande proportion behandlas med dubbel-/trippelterapi

Populationsmedel skjuts till vänster



Trippelterapi

SEPHIA 2021:
80% mål med trippel
60% mål med dubbel

STEMI

Atorva 80 + eze till alla pat

72% i mål 6 v

Tillägg PCSK9i/bempedinsyra vid 6 v: alla når mål

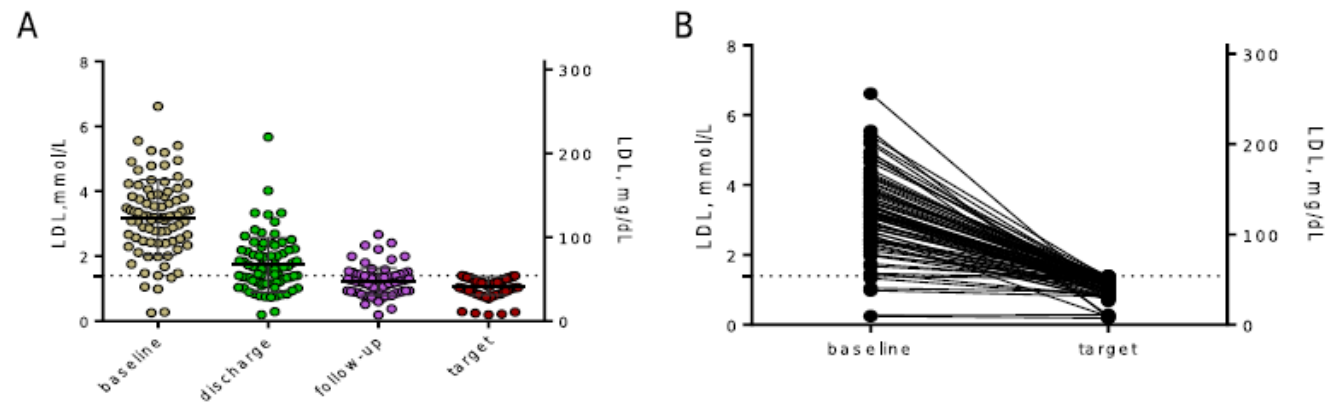
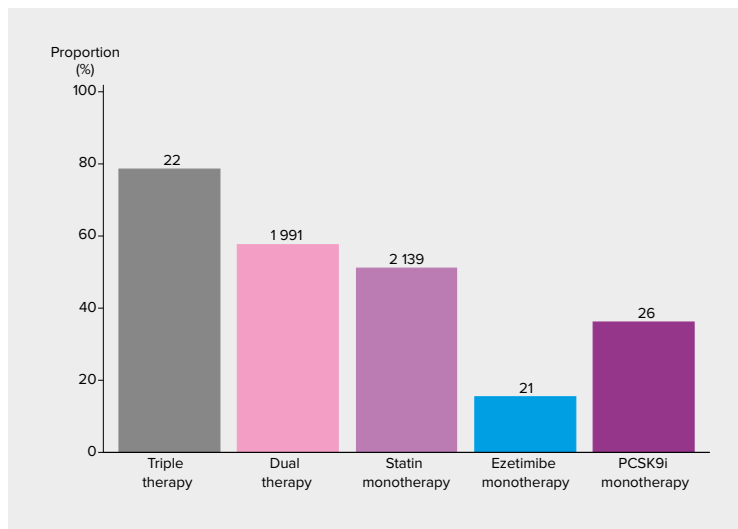


Figure 2. A. LDL levels at baseline, discharge, first follow-up, and “on target” are presented as individual data points.

B. LDL levels on the baseline and “on target” are shown as individual changes.

Hyperlipidemi 2022: 6 behandlingar

Statiner

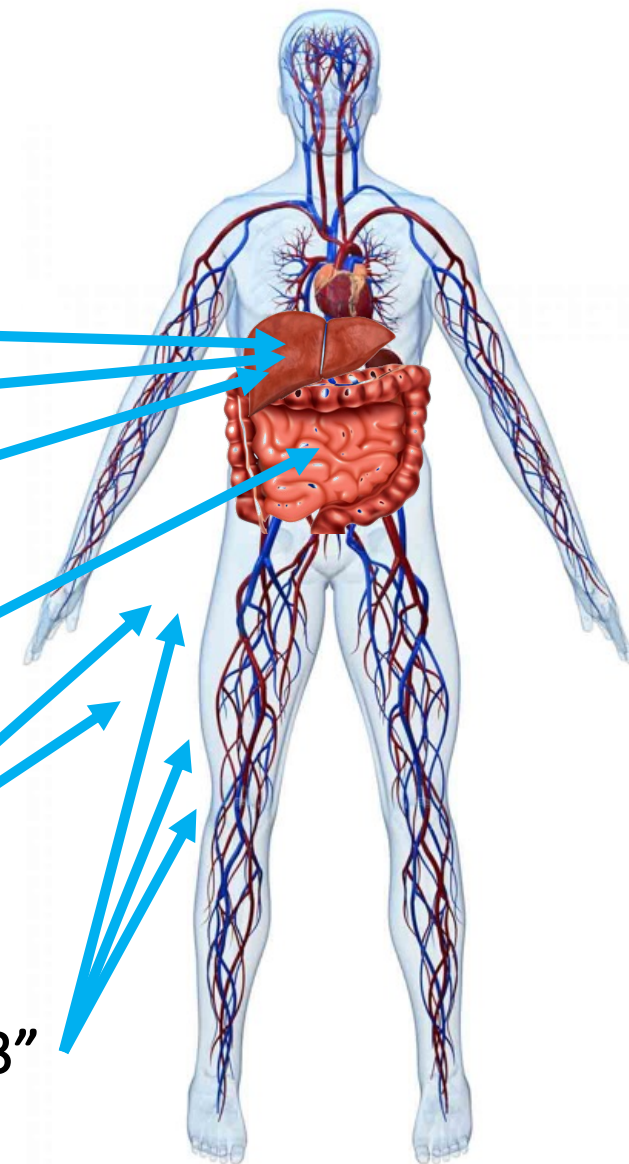
PCSK9-hämmare

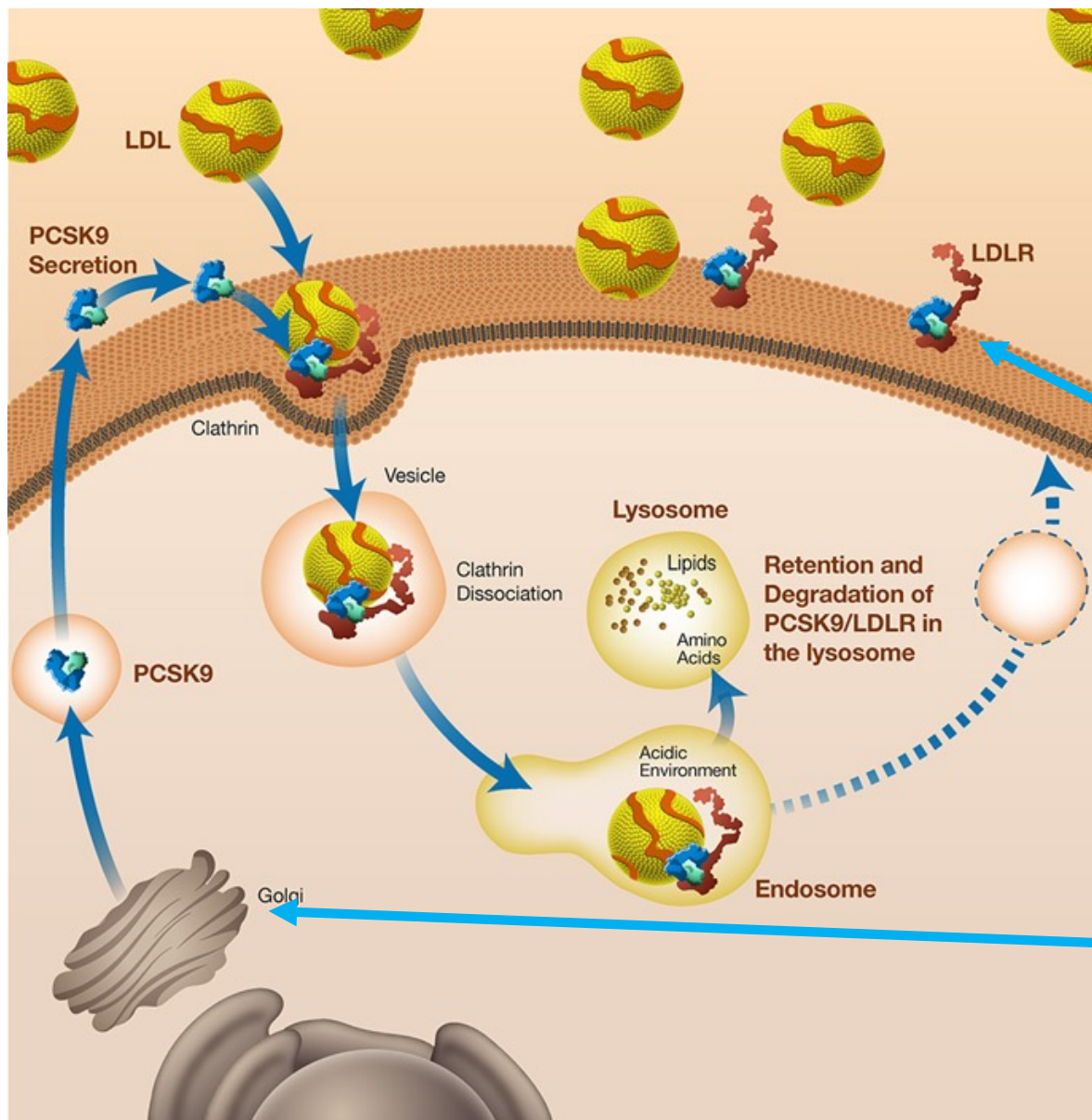
Small interfering RNA

Kolesterolabsorptionshämmare: ezetimib

Levnadsvanor!

Ikosapentetylester "omega-3"





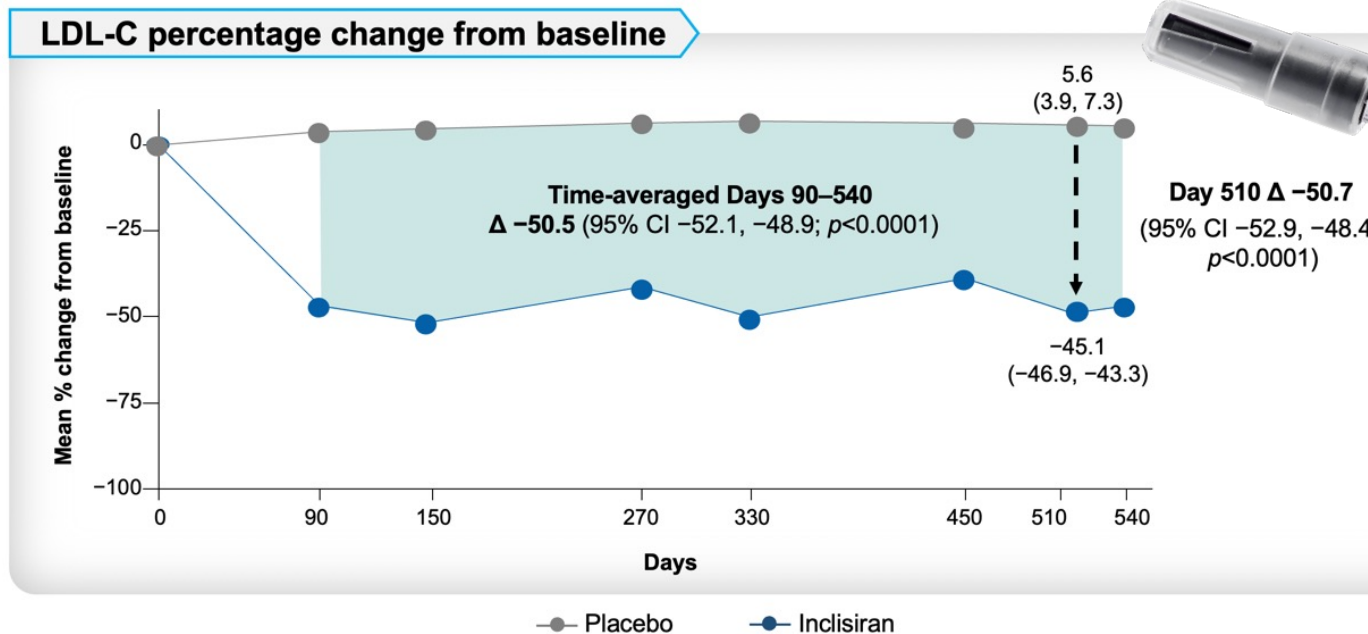
- PCSK9 binder till LDL-receptorn vilket leder dess till degradation
- Färre receptorer=högre LDL

PCSK9-hämmare
binder PCSK9=färre
PCSK9=fler receptorer

Small interfering mRNA
minskar produktionen av
PCSK9=färre PCSK9=fler
receptorer

Small interfering RNA: Inclisiran/Leqvio

- LDL-sänkning med ~50% (jfr PCSK9i 55-60%)
- Injektion på sjukhus var (3e) 6e månad
- Kardiovaskulär utfallsstudie pågår
- Indikation/subvention likt PCSK9i "4e linjens" behandling innan CVOT



EPA/Ikosapentetylester/"omega-3"/Vazkepa

[

]

Bred indikation, subvention för tredje/fjärde linjens terapi: initieras om den anses vara kostnadseffektiv och ska därför vanligen inte initieras vid

- **begränsad förväntad överlevnadslängd**, inklusive vid hög biologisk och/eller kronologisk ålder (vanligen lägre än SEPHIAs-åldersgräns)
- **intolerans mot statiner där inte tre olika preparat är testade**
- förekomst av tillstånd och komorbiditeter där ytterligare LDL-sänkande behandling inte förväntas ge minskad morbiditet och mortalitet (ex samtidig svår hjärtsvikt, cancer, demens)
- bristande följsamhet till denna eller andra behandlingar
- **när den sammantagna kardiovaskulära risken utöver lipidnivåer inte anses adekvat optimerad**, såsom vid förekomst av andra otillräckligt reglerade riskfaktorer, ex rökning, diabetes, hypertoni

Sammanfattning

– Riskskatta

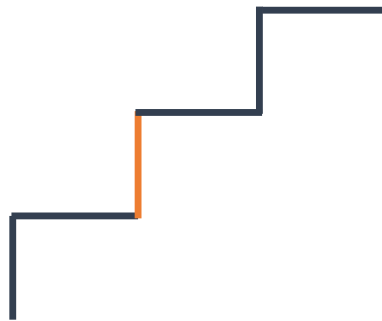
– Bestäm målvärde

– Primärprevention:

- Statiner, börja **försiktigt**
- Lägg till ezetimib
- Titra mot mål, PCSK9i om FH o LDL $\geq 2,6$

– Sekundärprevention:

- Statiner, börja **intensivt**, tidigt/samtidigt ezetimib
- Alltid högrisk, även 10 år efter händelse/debut
- PCSK9i om LDL $\geq 2,6$. Överväg EPA, inclisiran i vissa fall.



Biverkningar:

5 mg rosuvastatin 1 dag i veckan

Lågt är inte för lågt. Lågt länge är bra

2 eller 3 är bättre än 1

