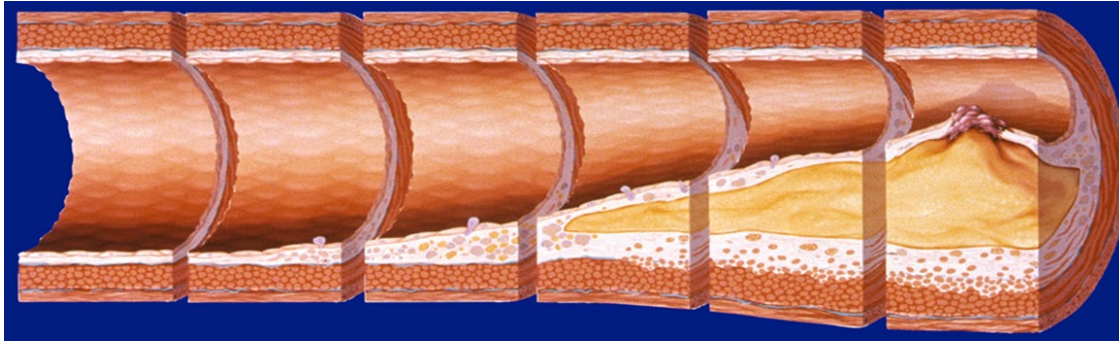


Lipidsänkande behandling med fokus på PCSK9 hämmare - hur och till vem?

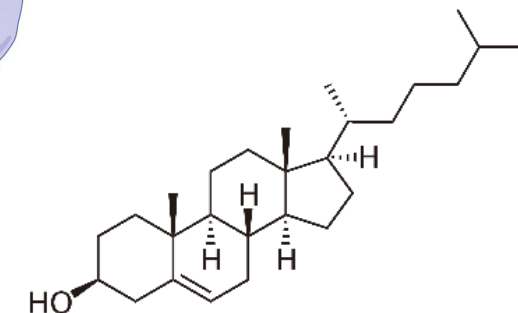
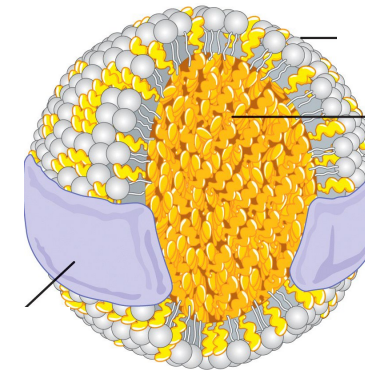
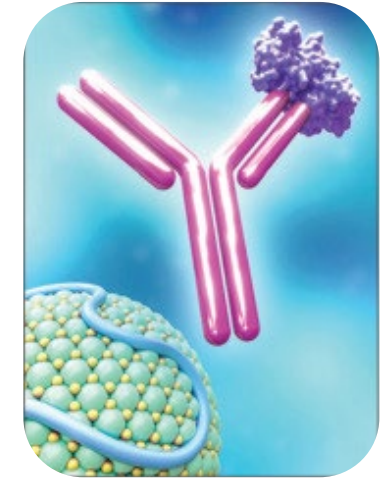


Joakim Sandstedt
Specialistläkare, Docent

Klinisk Kemi SU/S och
Lipidmottagningen, kardiologen SU/S
Ledamot Terapigrupp hjärt-kärl

Tobias Andersson,
Distriktsläkare, PhD

Närhälsan Norrmalm Vårdcentral
Ledamot Terapigrupp hjärta-kärl



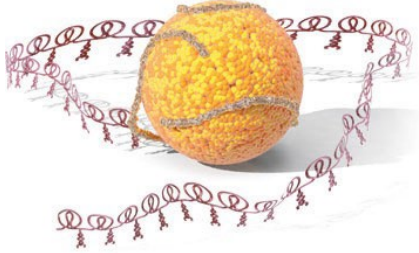
Koppling mellan lipoproteiner och ateroskleros



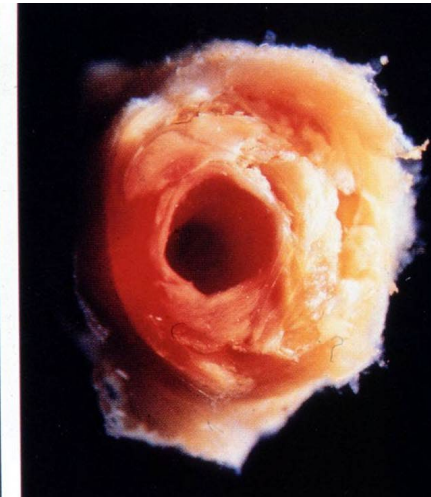
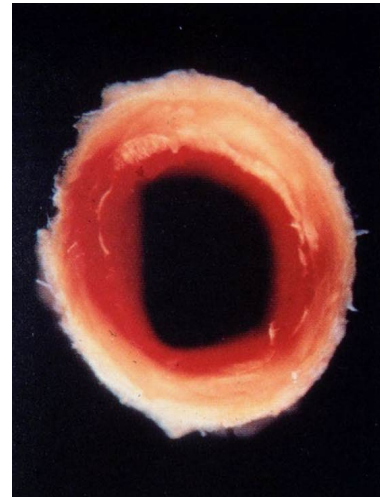
LDL



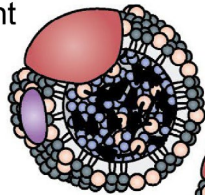
Lp(a)



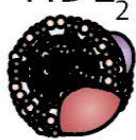
?



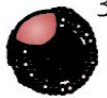
VLDL
Remnant



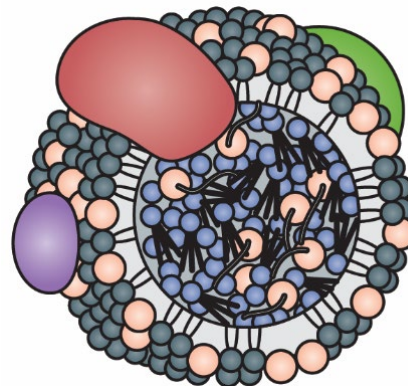
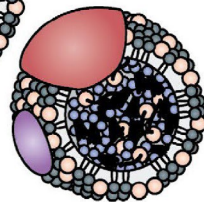
HDL₂



HDL₃



Chylomicron
remnant



Chylomicron

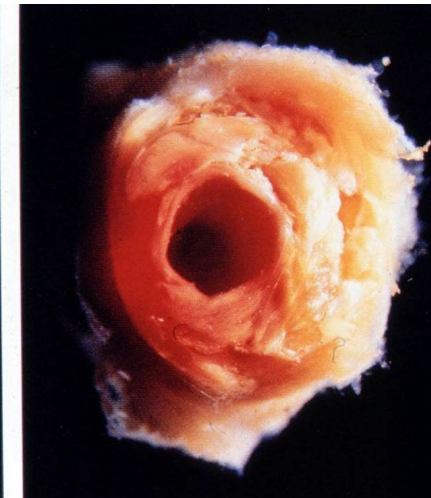
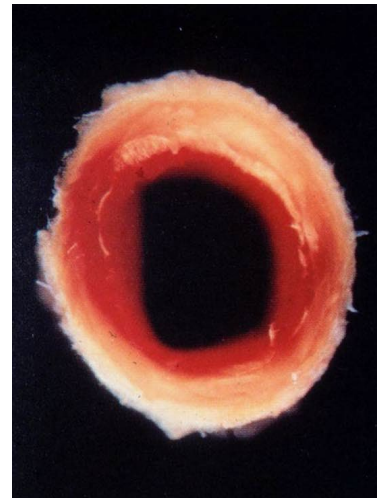
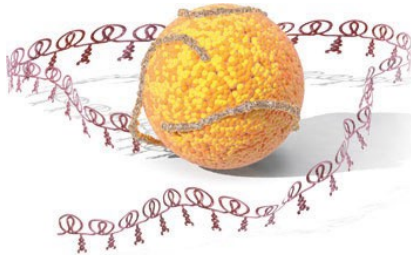


Koppling mellan lipoproteiner och ateroskleros

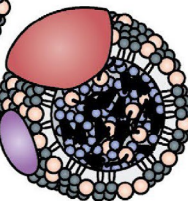
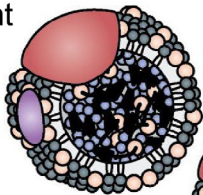
LDL



Lp(a)



VLDL
Remnant

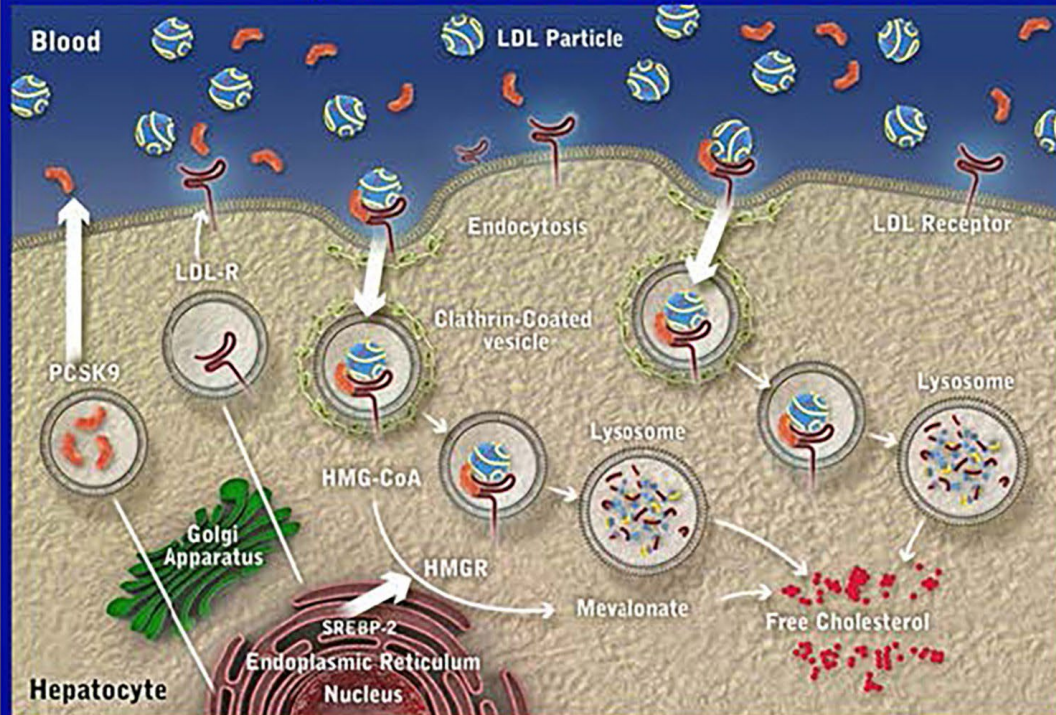


Chylomicron
remnant

PCSK9

Gain of Function

↓ LDL-R levels
↓ LDL clearance

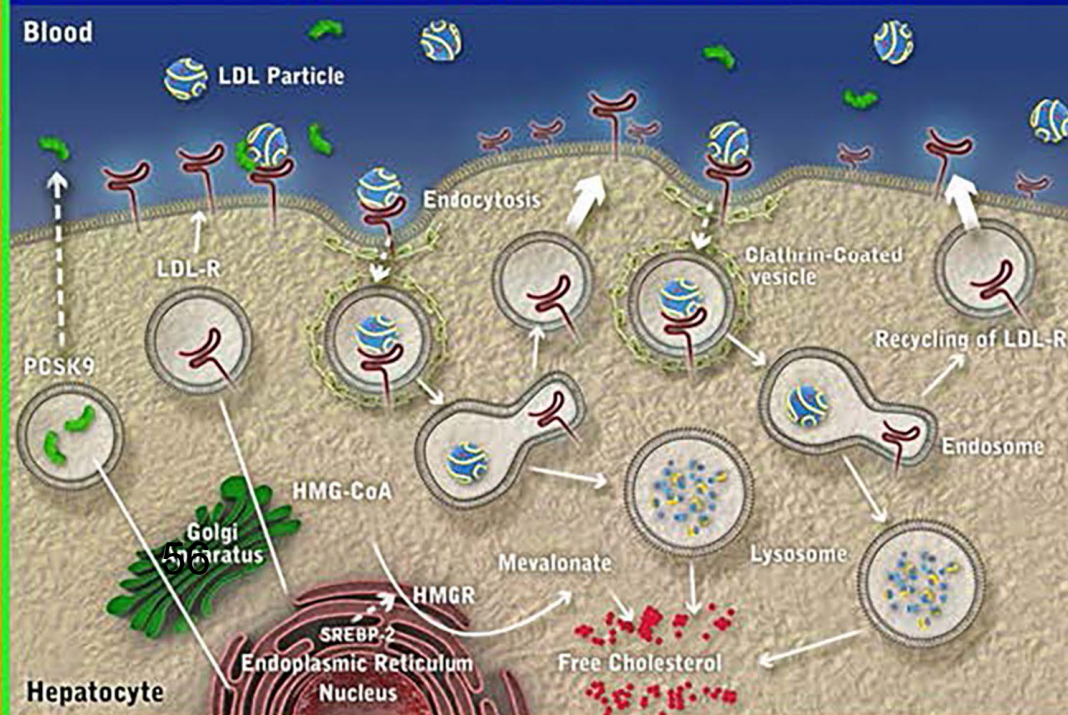


↑ LDL

High risk for atherosclerosis and coronary heart disease (CHD)

Loss of Function

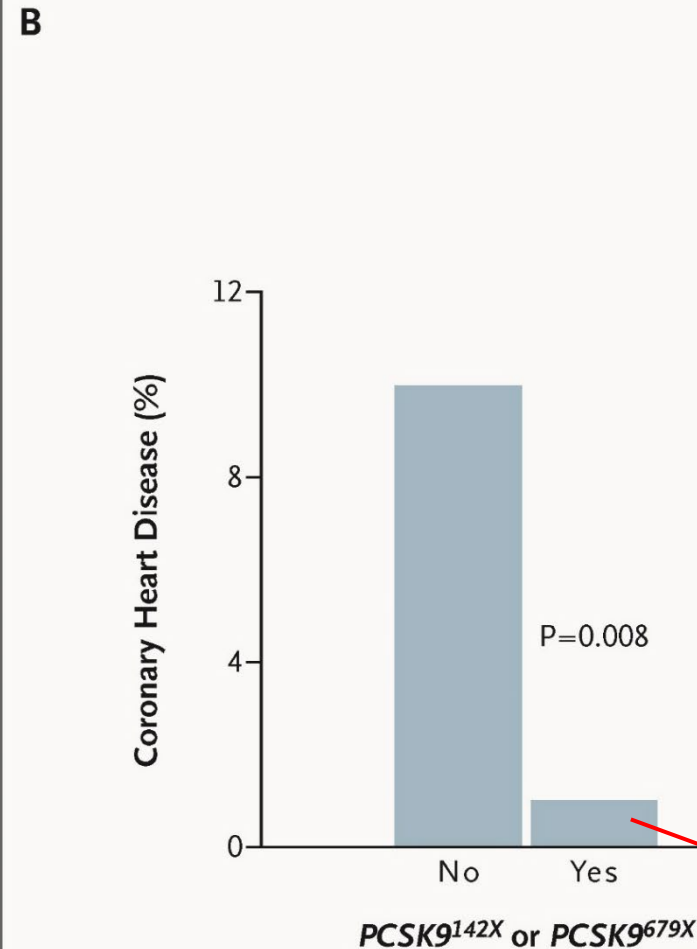
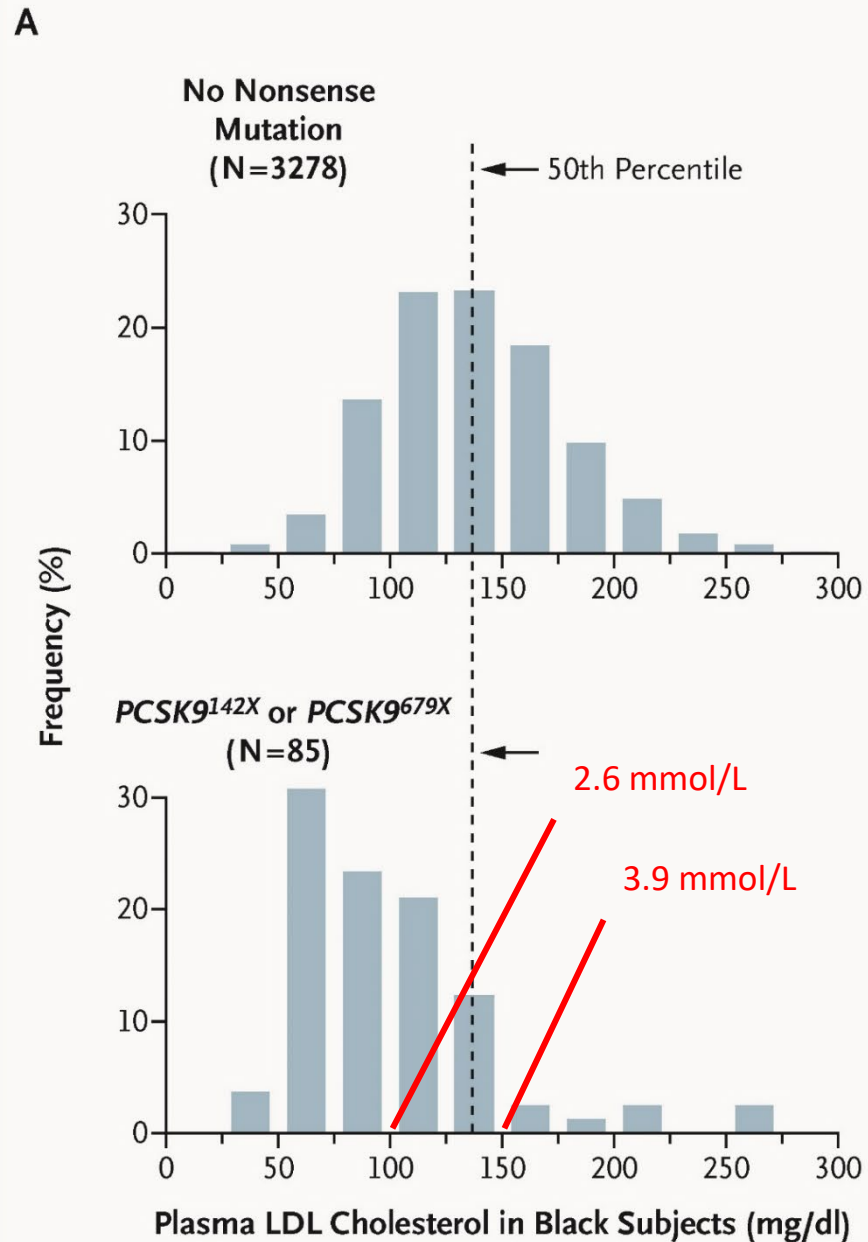
↑ LDL-R levels
↑ LDL clearance



↓ LDL

Protection from atherosclerosis and CHD

Lärdomar från “familjär hypokolesterolemi”, Loss of function varianter i PCSK9



Cohen JC, et al. N Engl J Med 354: 1264-72, 2006.

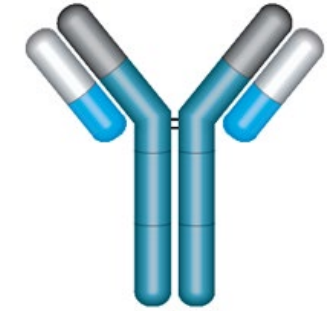
**Indicens av MI
under 15-års
period**

I populationen:

30% rökare
20% diabetes
55% med
hypertoni

N = 88
1 försöksperson
Högt Lp(a)
Hypertoni
Rökning

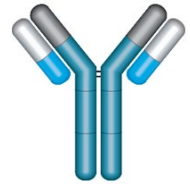
PCSK9-hämmare



- Det finns i dagsläget två godkända antikroppsbaserade preparat (Evolocumab, Repatha® och Alirokumab, Praluent®).
- Monoklonala, fullt humaniserade antikroppar. Ges som subkutan injektion var 14:e / 28:e dag.
- Få biverkningar – endast hudreaktion vid inj. ställe signifikant i studier.
- Finns även ett siRNA preparat – Inclisiran (Leqvio®) som ges var 6:e månad (!)
- Leqvio är i nuläget rekvisionspreparat – ges på mottagning.
- 3:e hands-preparat.



PCSK9 hämmare, preparat och dosering



(Praluent 75 mg 1 ggr var annan vecka)
Praluent 150 mg 1 ggr var annan vecka
Praluent 300 mg 1 ggr varje månad

Repatha 140 mg 1 ggr var annan vecka



Leqvio (284 mg) 1 ggr var 6:e månad (!)



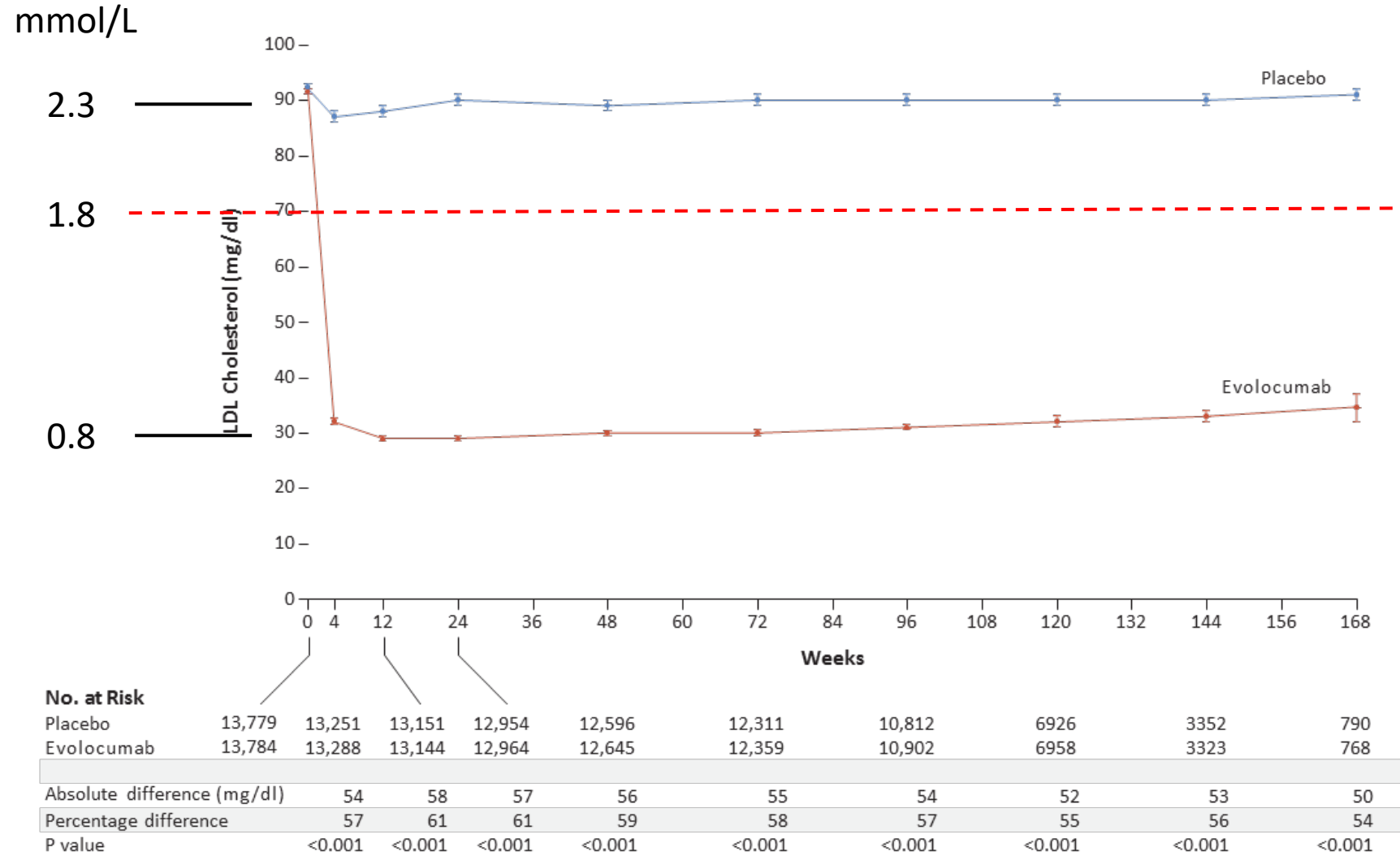
Förmånsindikation:

Subventioneras för patienter med diagnostiserad **heterozygot familjär hyperkolesterolemi** som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående **LDL-kolesterol på 2,6 mmol/L eller högre**.

Subventioneras för patienter med diagnostiserad **aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom** som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på **1,8 mmol/L eller högre**.

Subventioneras för patienter med diagnostiserad **diabetes mellitus** och målorganskada (mikroalbuminuri, retinopati eller neuropati), eller minst tre viktiga riskfaktorer, eller tidig debut av typ 1 diabetes mellitus med lång duration, som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på **2,6 mmol/l eller högre**.

PCSK9-hämmare, effekt generellt



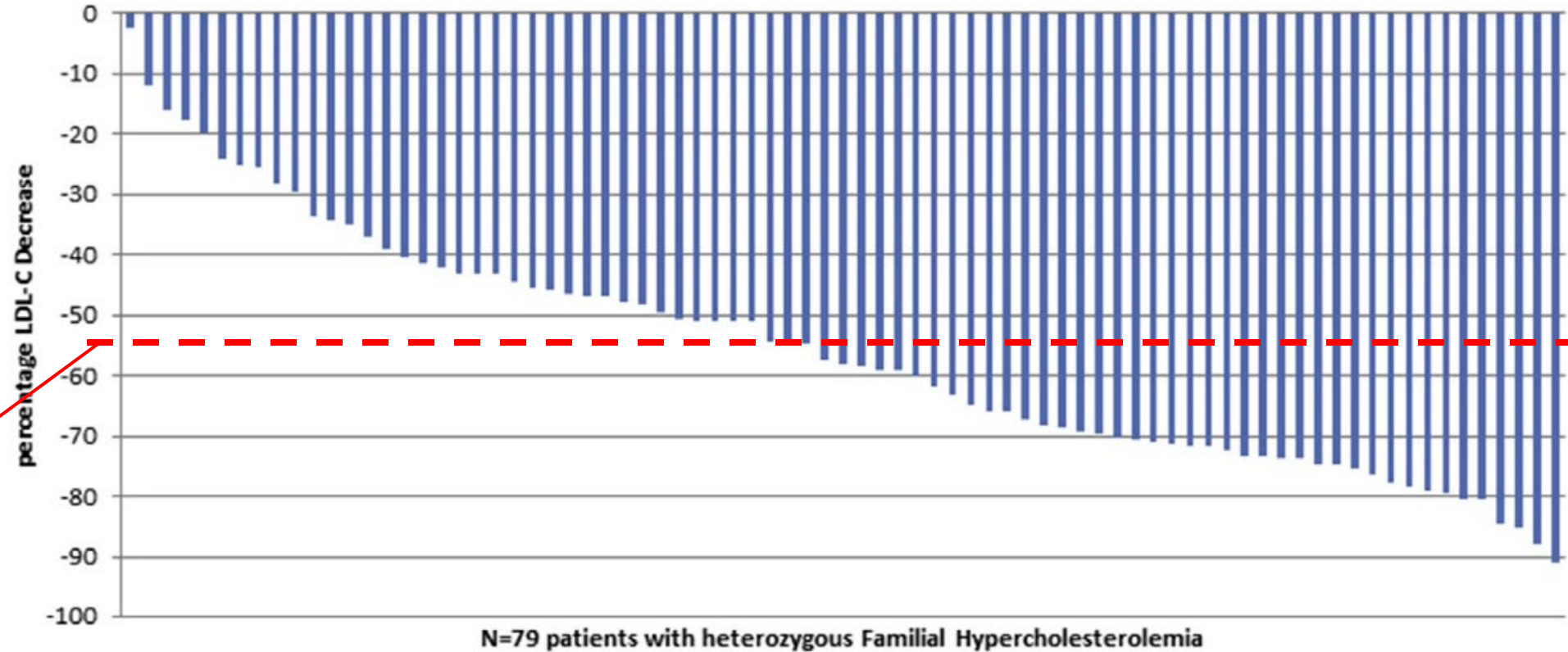
Ca 55 - 65%
reduktion av LDL-C

Evolocumab 140 mg
och
Alirokumab 150 mg
Jämförbar effekt

Sabatine MS, et al. N Engl
J Med: 2017.

Genomsnittlig effekt $\neq$ effekten hos en individuell patient

Förväntad LDL-sänkning	
Medelintensiv statinbehandling	$\approx 30\%$
Högintensiv statinbehandling	$\approx 50\%$
Högintensiv statinbehandling + ezetimib	$\approx 65\%$
PCSK9-hämmare	$\approx 60\%$
PCSK9-hämmare + högintensiv statinbehandling	$\approx 75\%$
PCSK9-hämmare + högintensiv statinbehandling + ezetimib	$\approx 85\%$



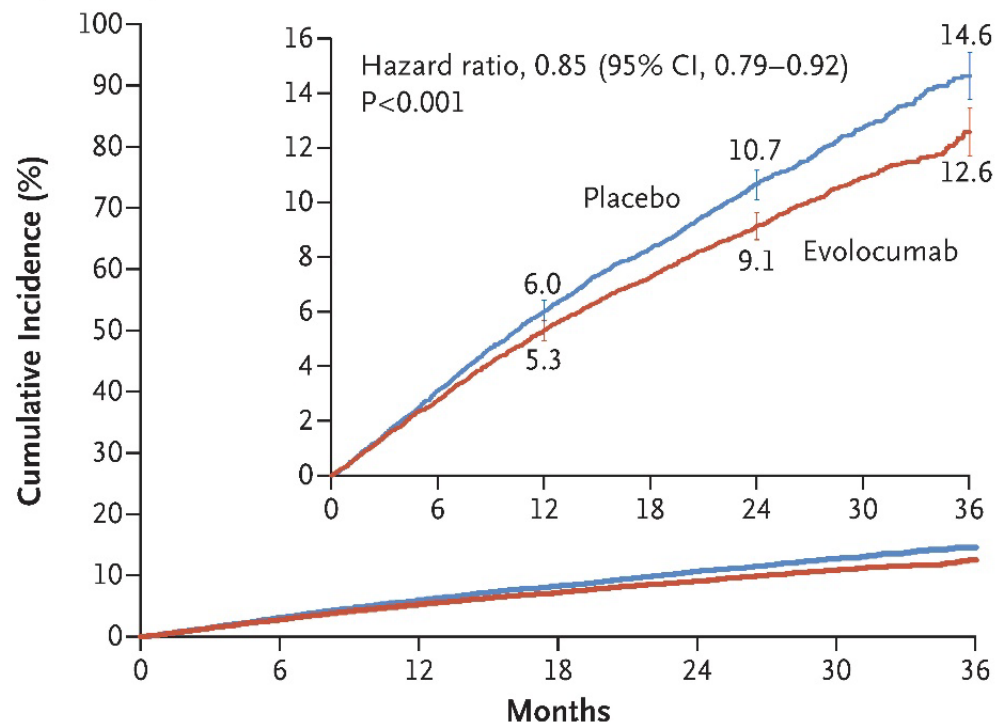
Galema-Boers AMH, et al. J Clin Lipidol 11: 674-681, 2017.

Waterfall plot, 6 veckor efter insatt behandling med PCSK9 hämmare

PCSK9-hämmare, evidens sekundärprevention

Evolocumab (Repatha), FOURIER:

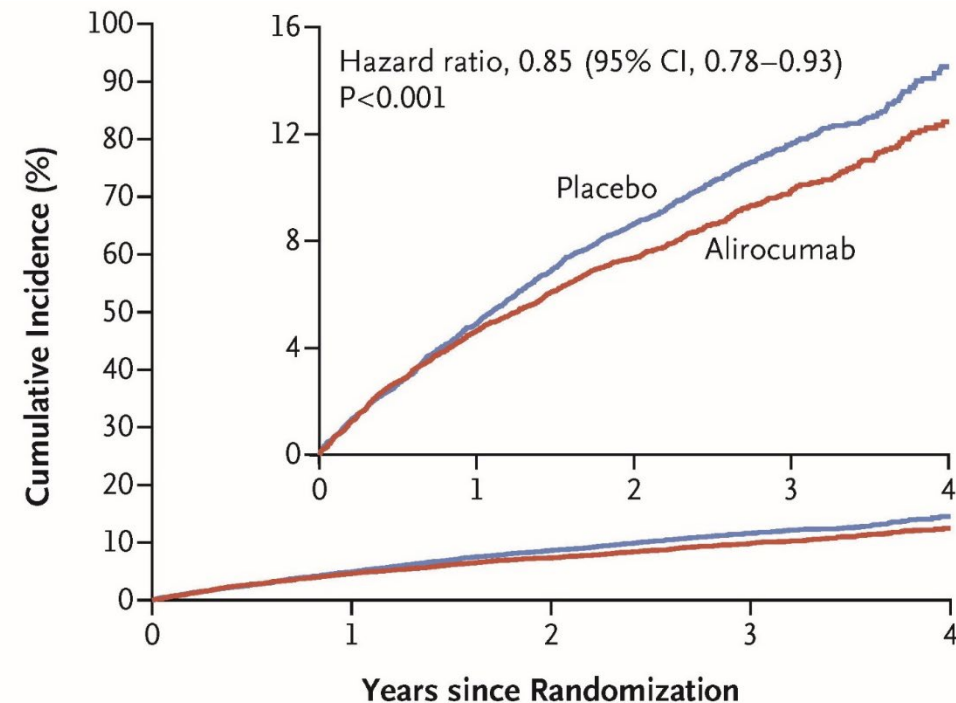
A Primary Efficacy End Point



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689

Alirocumab (Praluent), Odyssey Outcomes:



No. at Risk

	0	1	2	3	4
Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653

Sabatine MS, et al. N Engl J Med: 2017.

Schwartz GG, et al. N Engl J Med 379: 2097-2107, 2018.

Absolut RR $\approx$ 2.0%,
Relativ RR $\approx$ 15%

Signifikant reduktion av total-
mortalitet (Odyssey)

PCSK9-hämmare, evidens primärprevention -VESALIUS CV

Studie på Evolocumab (Repatha)

Patienter med diabetes och riskfaktorer eller tecken på aterosklerotisk sjukdom (företrädesvis imaging) i coronar-kärl, carotider eller perifer kärlsjukdom.

LDL-C > 2.3 mmol/L

Ej haft tidigare hjärtinfarkt eller stroke

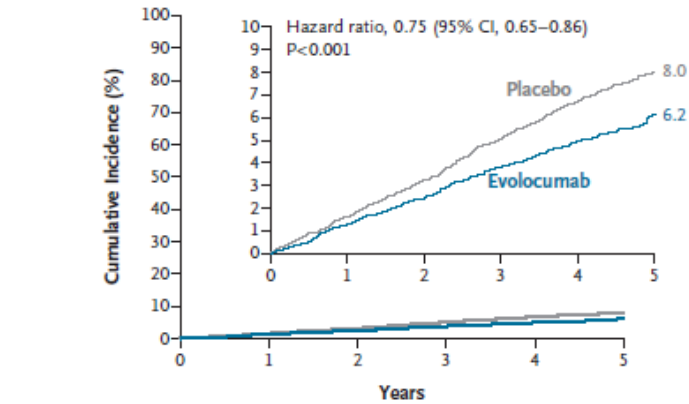
Tidigare revaskularisering tillåten.

Prespecificerad subgrupp-analys, där man jämfört de utan känd aterosklerotisk sjukdom med placebo

Effekt, hela studiepop resp. pat. utan tidigare ateroskleros

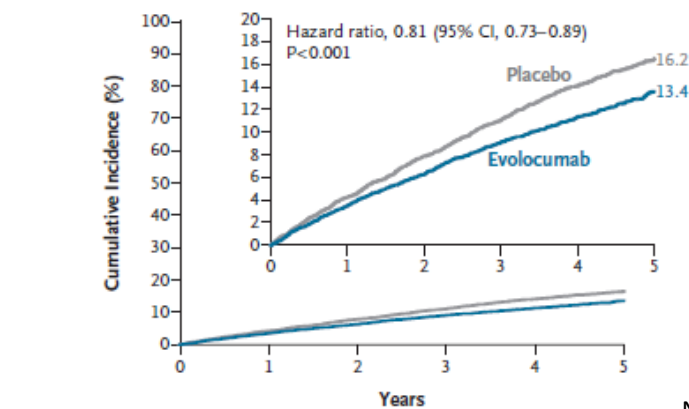
Resultat, hela studiepopulationen

A 3-Point MACE



No. at Risk						
Placebo	6128	5921	5726	5483	4176	1496
Evolocumab	6129	5948	5796	5623	4301	1560

B 4-Point MACE

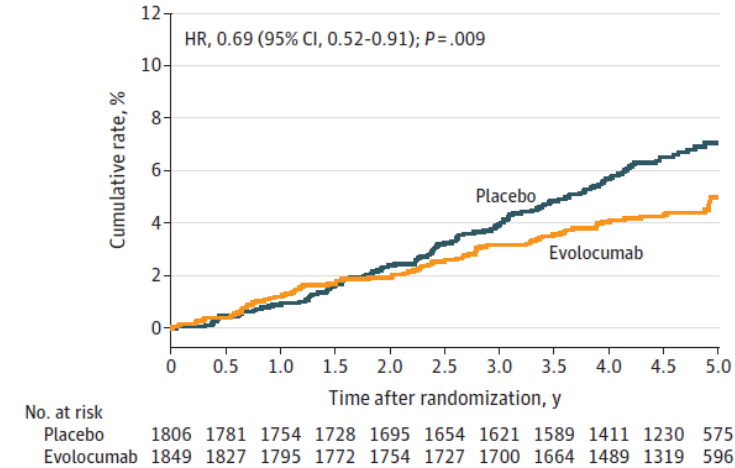


No. at Risk						
Placebo	6128	5770	5460	5151	3865	1368
Evolocumab	6129	5816	5575	5324	4016	1448

N Engl J Med 2026 Jan
8;394(2):117-127.
doi: 10.1056/NEJMoa2514428.

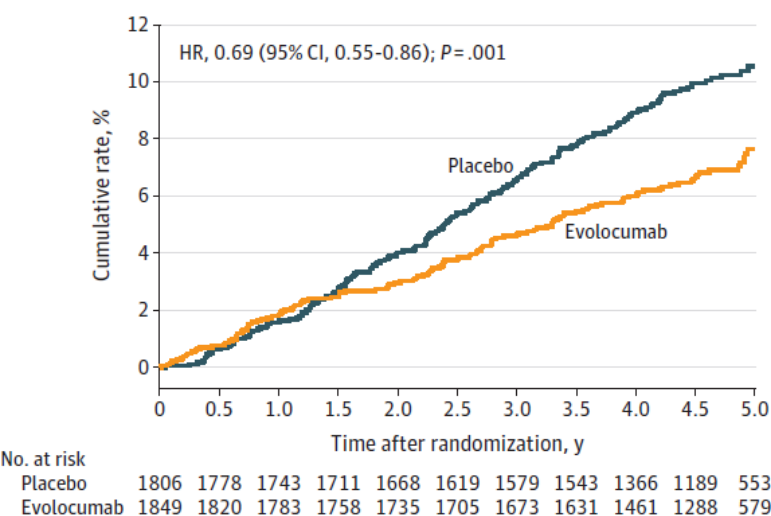
Resultat, patienter utan tidigare känd ateroskleros

A 3-P MACE



No. at risk														
Placebo	1806	1781	1754	1728	1695	1654	1621	1589	1411	1230	575			
Evolocumab	1849	1827	1795	1772	1754	1727	1700	1664	1489	1319	596			

B 4-P MACE



No. at risk														
Placebo	1806	1778	1743	1711	1668	1619	1579	1543	1366	1189	553			
Evolocumab	1849	1820	1783	1758	1735	1705	1673	1631	1461	1288	579			

Effekt både i hela studiecohorten och subgrupp utan tidigare känd ateroskleros.

Effekt ses senare i grupp utan känd ateroskleros (även noterats i tidigare statin-studier)

JAMA 2026 Apr 28;335(16):1400-1407.
doi: 10.1001/jama.2026.3277.

Effekt hos pat. med typ 2 diabetes

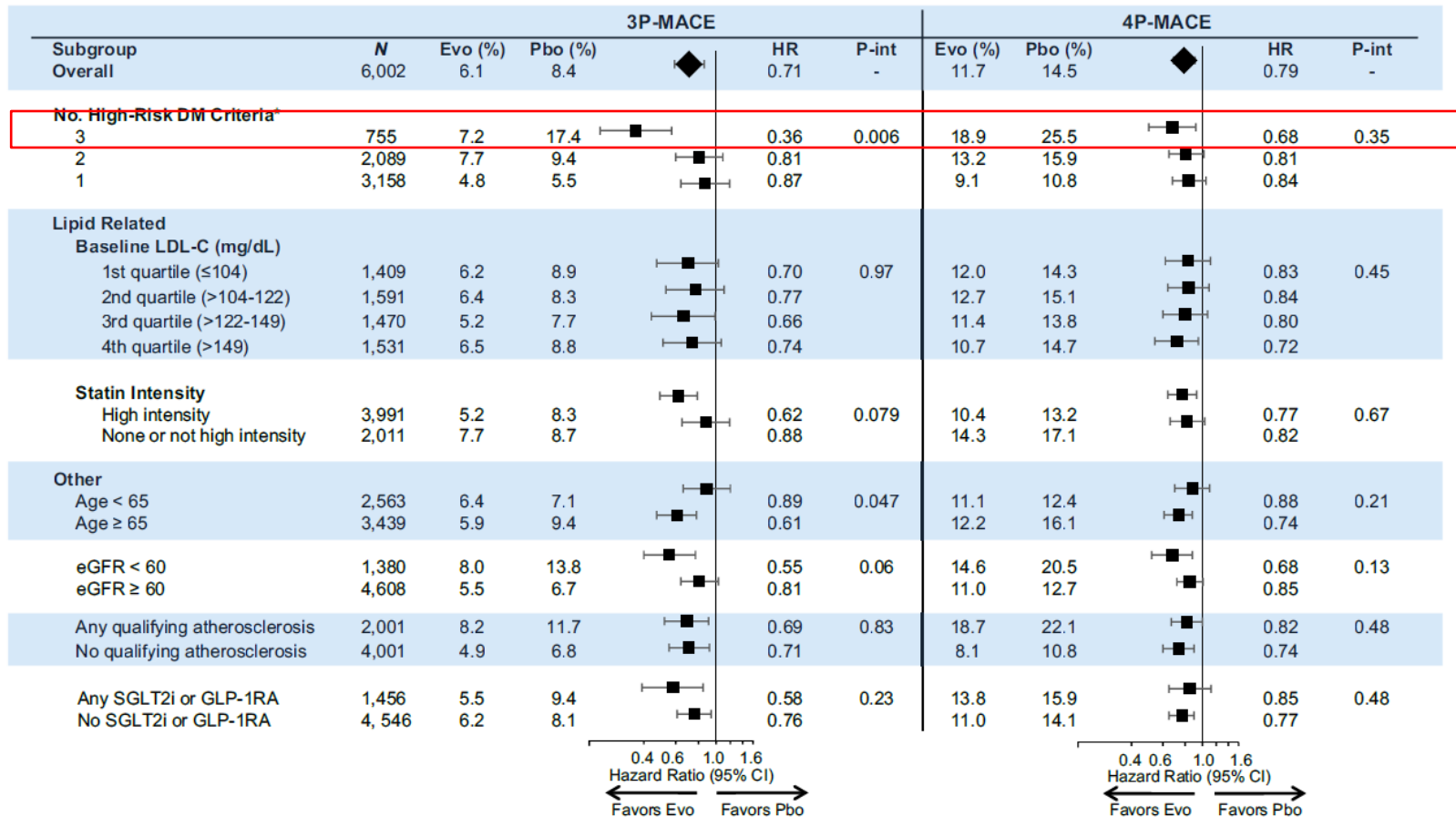
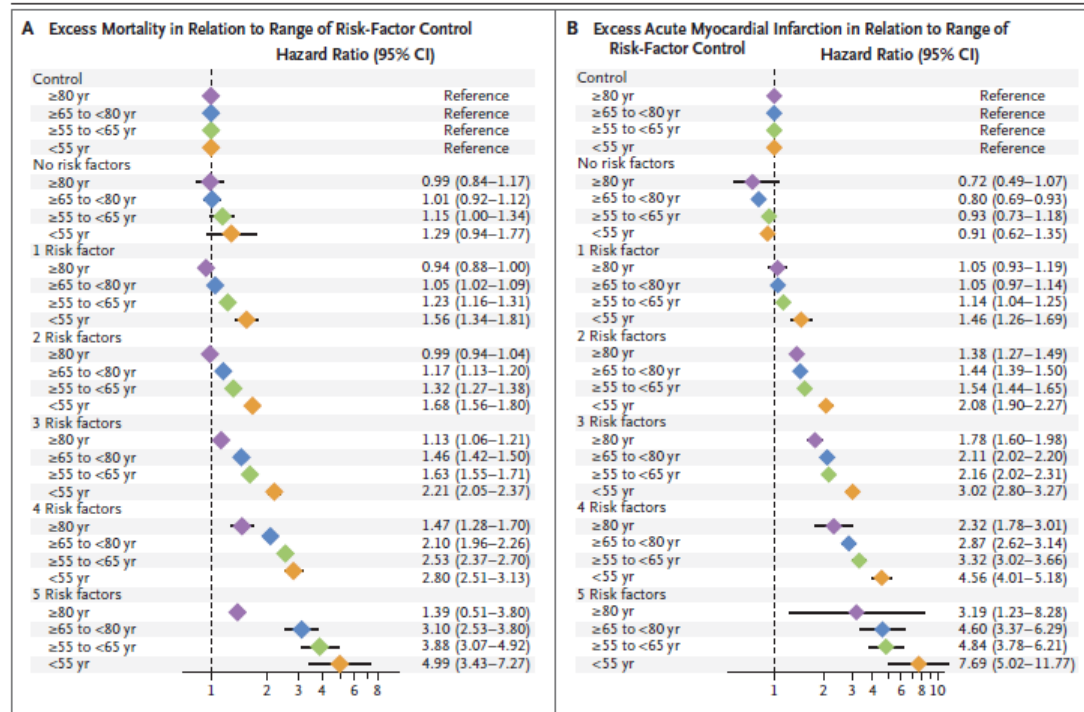


Figure 3—Key subgroup analyses for the dual primary efficacy outcomes in patients living with high-risk diabetes by randomized treatment. Proportion (n/N; %), HR, and 95% CI for 3P-MACE (CHD death, MI, or ischemic stroke) and 4P-MACE (CHD death, MI, or ischemic stroke, or ischemia-driven arterial revascularization) primary end point composites. *Number of criteria for high-risk diabetes of **microvascular disease**, **chronic insulin use**, and **diabetes duration ≥10 years**. Age is in years; eGFR is in mL/min per 1.73 m². DM, diabetes; Evo, evolocumab group; Pbo, placebo group; P-int., P-value for interaction.

Typ 2 diabetes, 3 viktiga riskfaktorer?



Rawshani A, et al. N Engl J Med 379: 633-644, 2018

Riskfaktorer i studien:

HbA1c ≥53 mmol/mol; Hypertoni (> 140/80);
albuminuri; rökare (aktiv); LDL-C (≥2.5 mmol)

I förmånskriterium för PCSK9 hämmare på diabetesindikation har man inte definierat vilka riskfaktorer som betraktas som “viktiga”.

Olika studier/guidelines har tillämpat lite olika kombinationer av riskfaktorer. Samstämt ser man dock att ju fler riskfaktorer, desto större CVD risk vid typ 2 diabetes.

Följande är exempel på riskfaktorer som kan vara rimliga att betrakta som “viktiga”:

Hypertoni

Dyslipidemi

Rökning

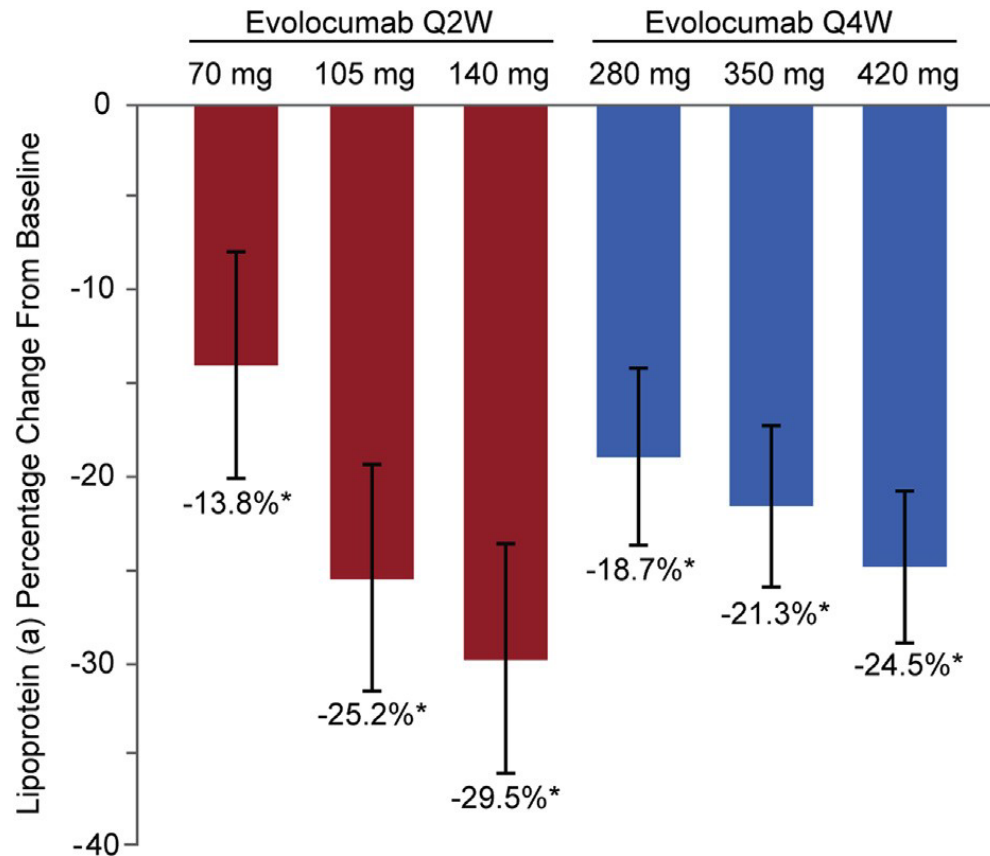
Övervikt

HbA1c > 52 mmol/mol

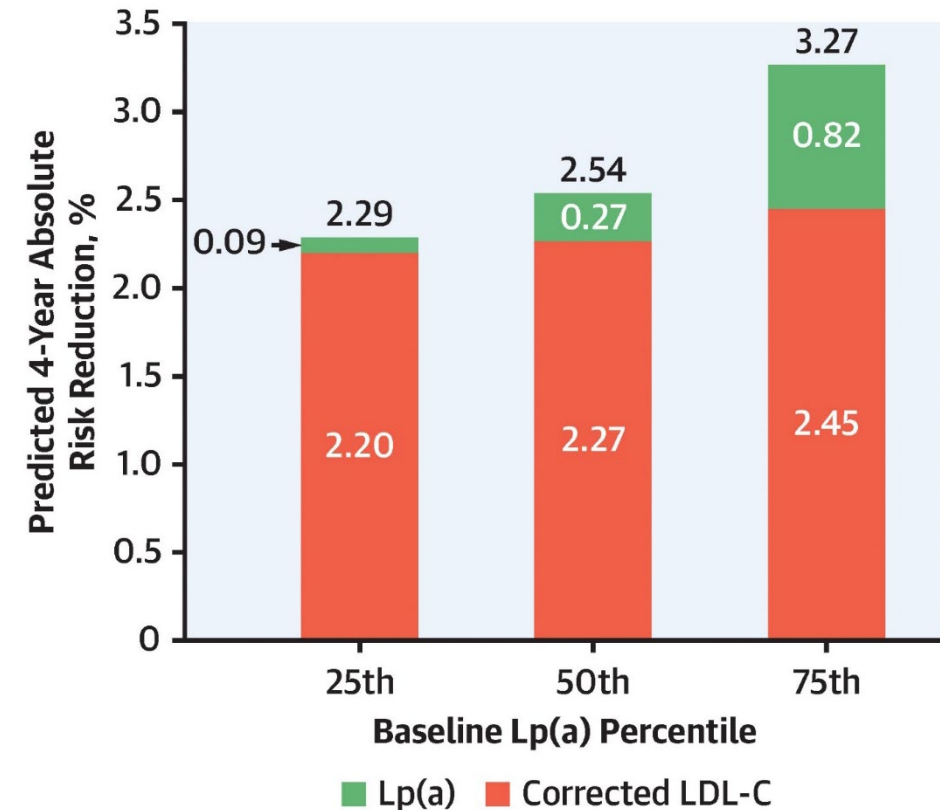
Kronisk insulinanvändning

Diabetes-duration >10 år

PCSK9 hämmare sänker Lp(a) – en positiv bieffekt



Raal FJ et al. J Am Coll Cardiol 2014;63:1278-88.

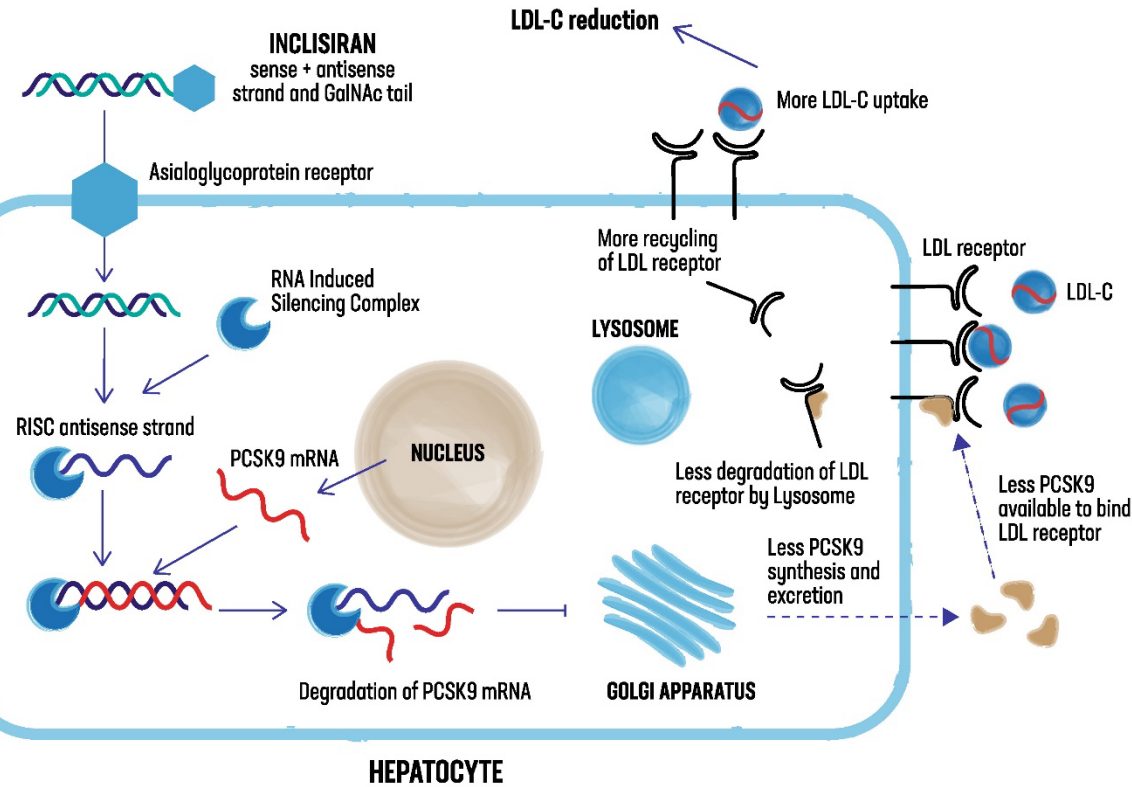


Bittner, V.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(2):133-44.

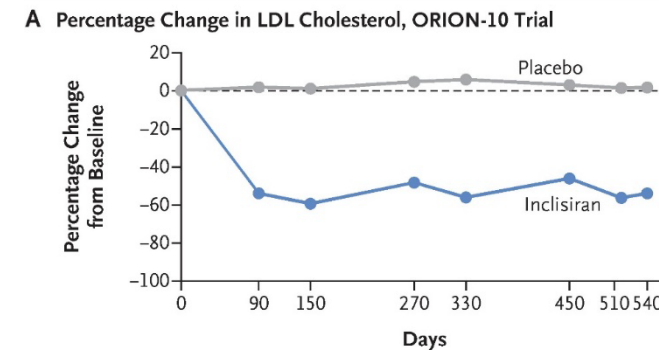
- PCSK9 hämmare sänker även Lp(a) med ca 25 - 30%.
- Ger i statistisk modell bidrag till CVD riskreduktion

Inclisiran (Leqvio®)

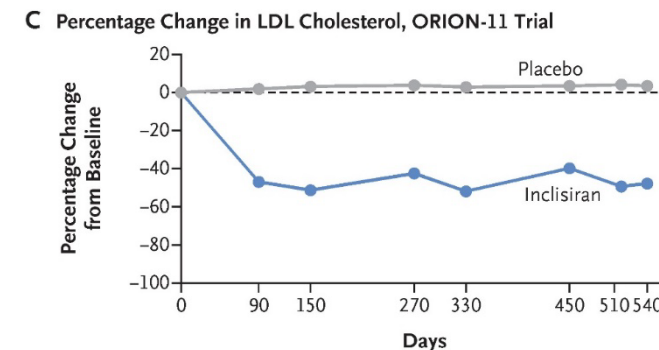
- SiRNA, blockerar syntes av PCSK9. Sc. injektion var 6:e månad
- Rekvisionsläkemedel.
- Outcome-data saknas (studier pågår)



Sinning D et al. Current Cardiology Reports 22:176, 2020



No. of Patients									
Placebo	780	762	745	724	715	698	666	670	
Inclisiran	781	758	757	737	731	721	691	705	

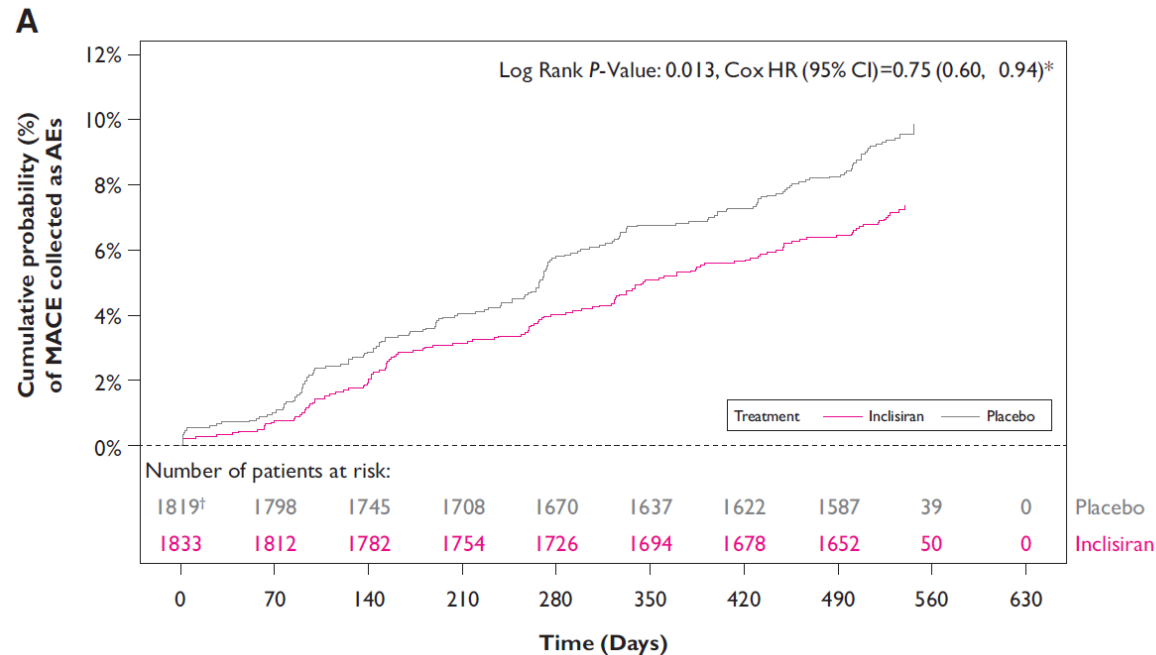


No. of Patients									
Placebo	807	797	785	774	773	764	739	749	
Inclisiran	810	790	796	778	773	768	724	742	

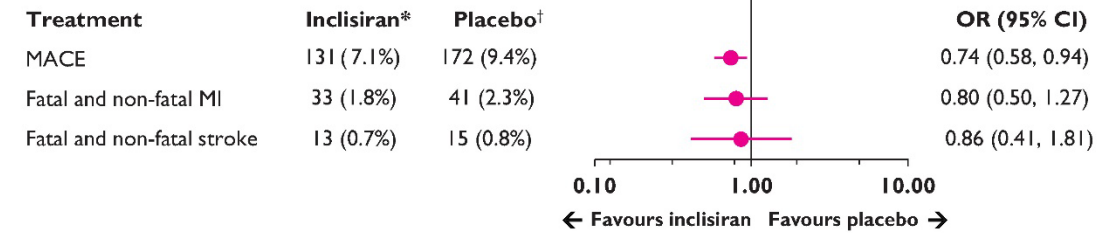
**LDL-C:
ca - 50%**

Asbuteh AAA, et al. Am J Cardiol 128: 218-219, 2020.

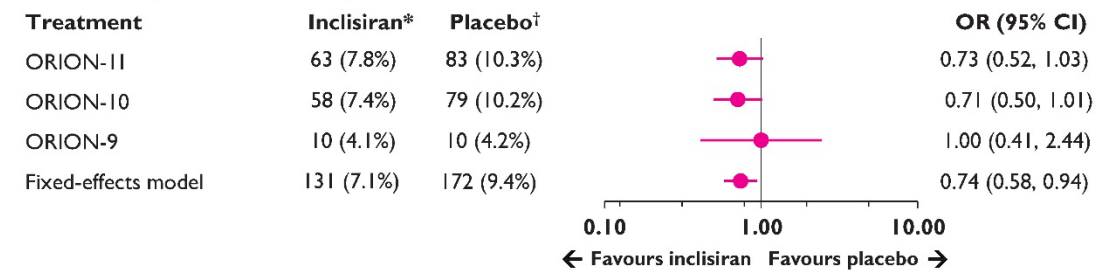
Inclisiran (Leqvio®)



A Summary effects of MACE, fatal and non-fatal MI and fatal and non-fatal stroke



B MACE by individual study



Ray, KK, et al. European Heart J, 44, 129-138, 2023

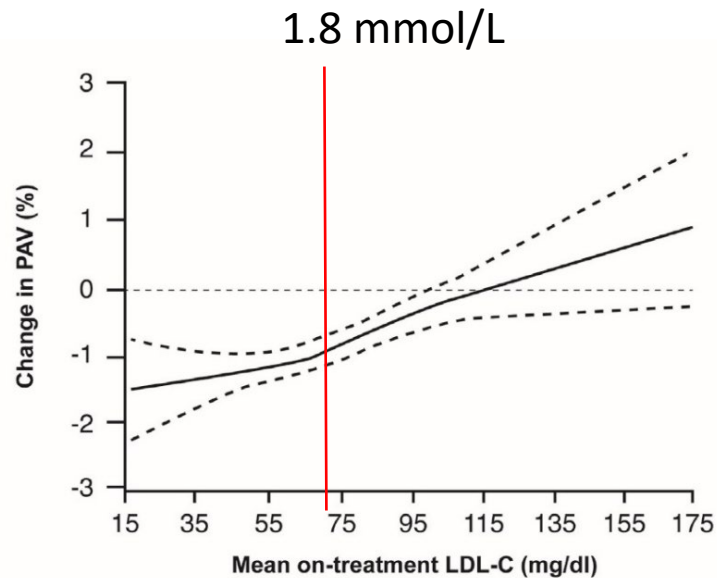
Sammanfattade resultat från Fas III studier, Orion 9, 10 och 11.

Analys av MACE, MI och Stroke baserades på Adverse Events som noterats i studierna.

Data från outcome studie (Orion 4) saknas ännu, väntas inom 2-3 år

Stöd för LDL-C mål < 1.4 vid mycket hög risk – Regression av aterosklerotiska plack

Meta-analys av statinstudier



PAV = procent aterom-volym

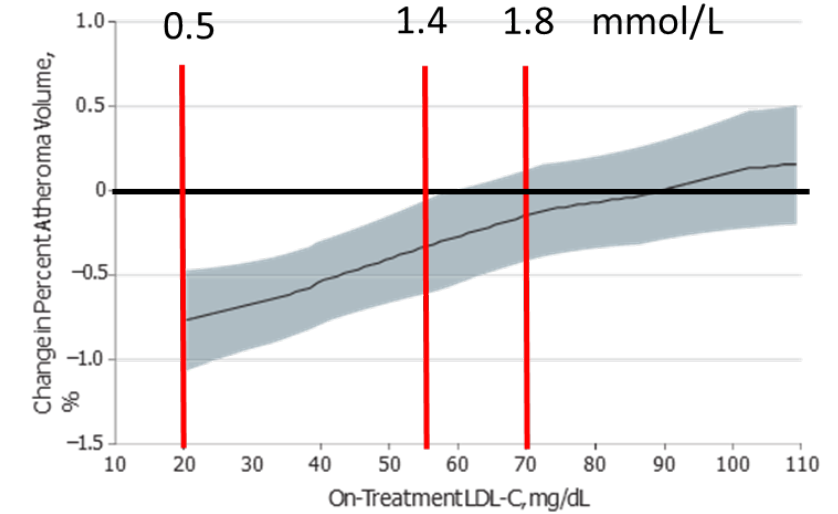
Puri R, et al. Am J Cardiol 114: 1465-72, 2014.

Utgångsläge:

Efter 52 veckors
intensiv LDL-C
sänkande behandling:

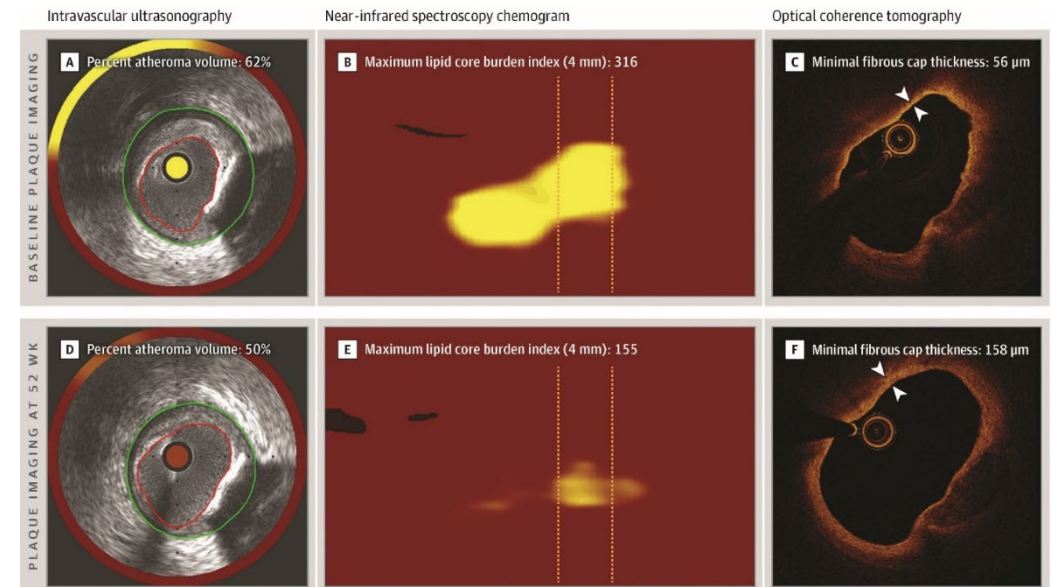
Studier på PCSK9-hämmare

Evolocumab:



Nicholls SJ, et al. Jama 316: 2373-2384, 2016.

Alirocumab:



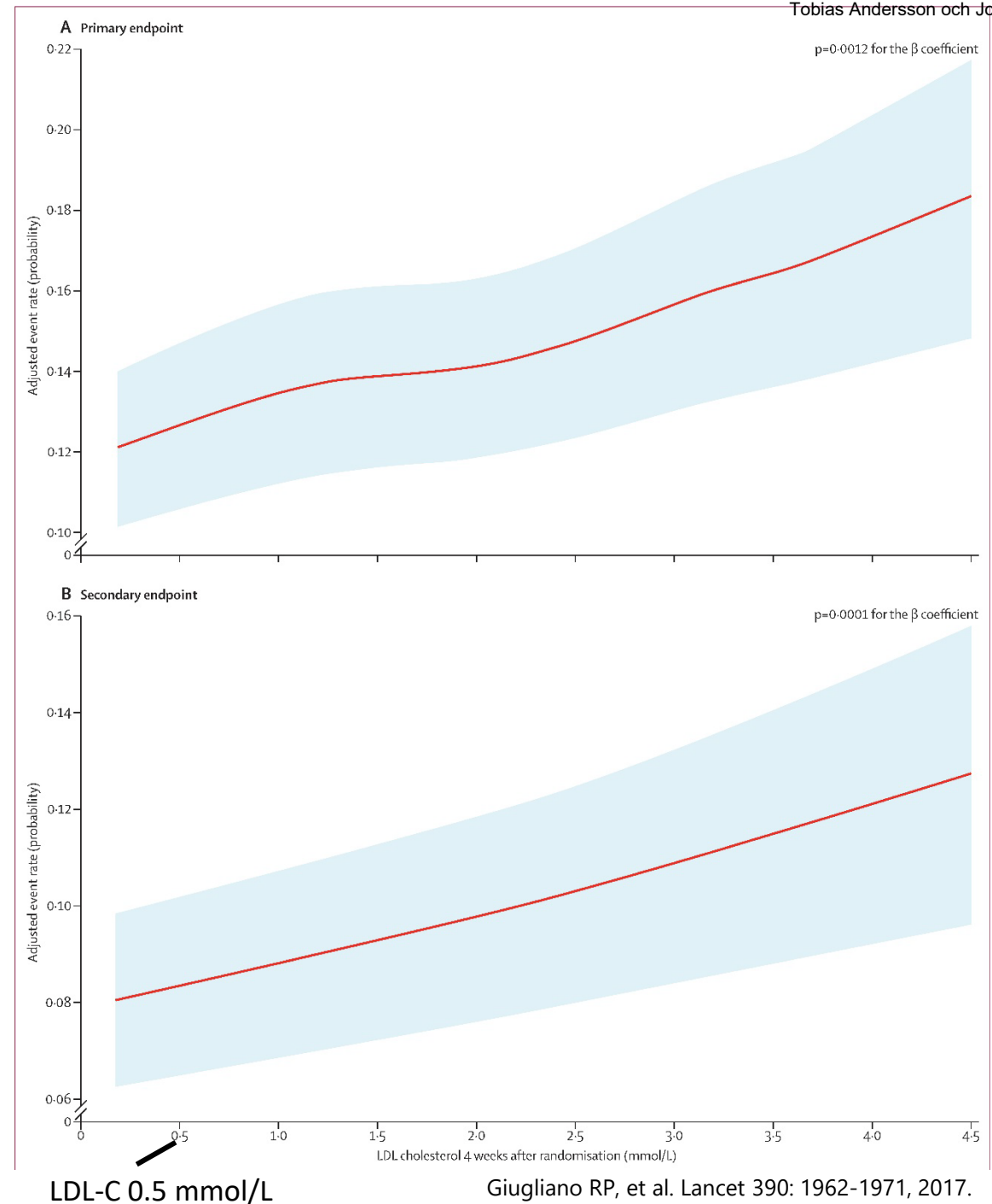
Räber L, et al. Jama 327: 1771-1781, 2022.

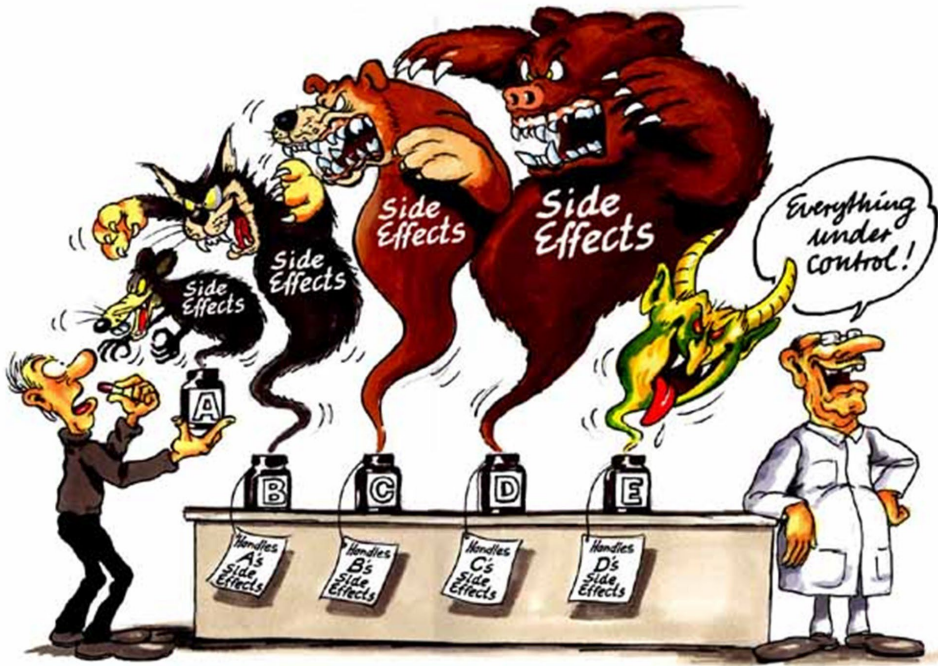
Evolocumab (Repatha)

Samband mellan LDL-C nivå och primärt / sekundärt endpoint

The primary efficacy endpoint was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, coronary revascularisation, or hospital admission for unstable angina.

The key secondary efficacy endpoint was a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke. The red line represents the adjusted probability of an event and blue areas are the 95% CIs of the regression model estimate.





Biverkningar, PCSK9 hämmare

PCSK9 hämmare är generellt mycket vältolererade!

Enda typiska biverkningen är lättare hudirritation vid instickstället (gäller både antikroppsbaseade preparat och Leqvio)

Anafylaktiska reaktioner mycket sällsynta, första injektion kan ges i hemmet (Praluent, Repatha)

Ordnad överföring PCSK9-hämmare

- Beslut att överföra förskrivning och kostnadsansvar för PCSK9-hämmare till primärvård från 1 januari 2027
- Årskostnad cirka 47 500 kr per patient enligt FASS
- Konfidentiell rabatt som kommer regionen till godo
- Ordnad överföring 2027
 - Primärvården står för 10% av förmånskostnaden, cirka 4750 kr per år och patient
 - Central delfinansiering 90% av förmånskostnaden

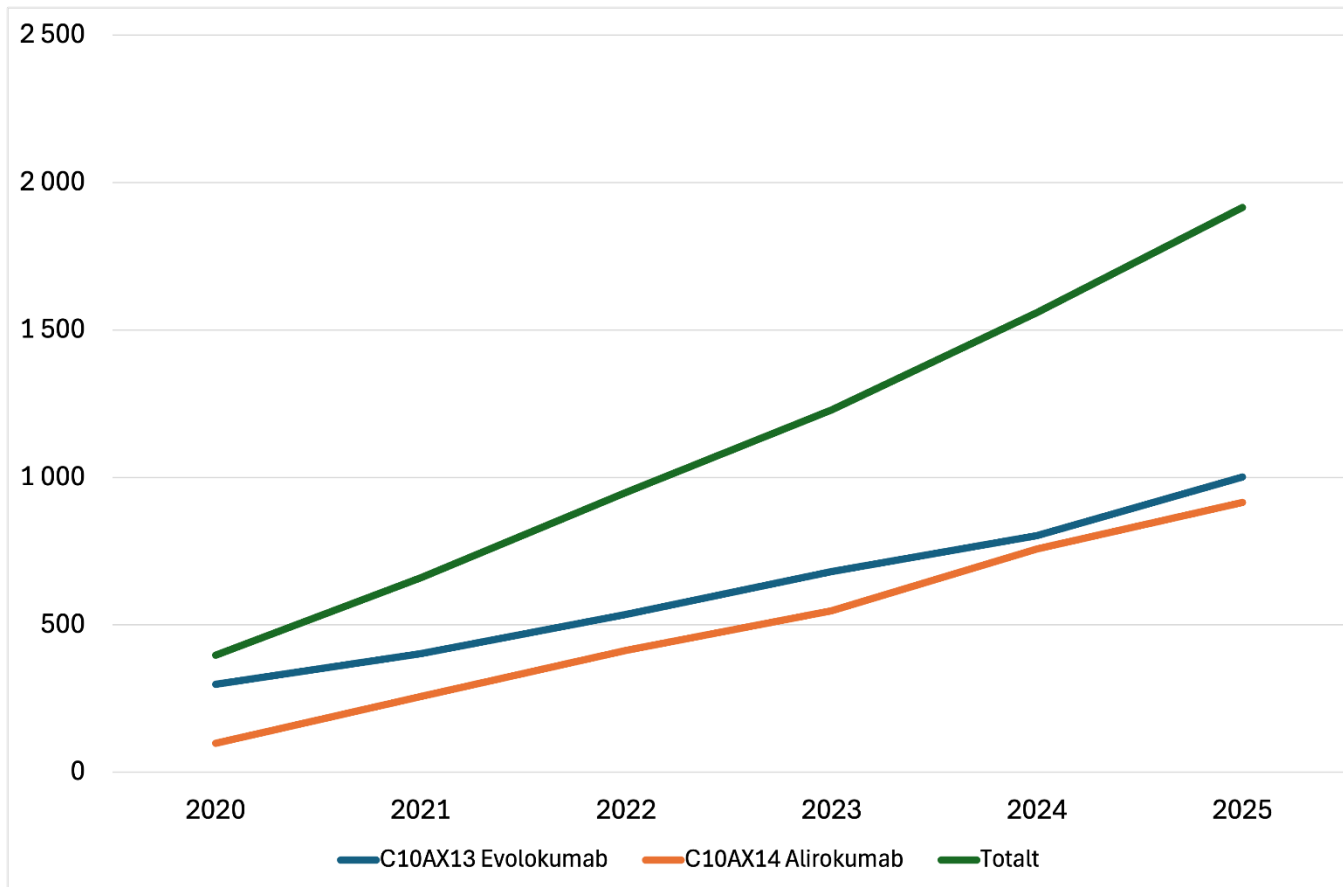


Ordnad överföring PCSK9-hämmare

- Överföringen gäller Repatha (evolokumab) och Praluent (alirokumab)
 - Antikroppsbaseade läkemedel
 - Patienten tar själv subkutan
 - Ingår i högkostnadsskyddet med förmånsbegränsning
- Överföringen gäller inte Leqvio (inklisiran)
 - Rekvisitionsläkemedel
 - Ingår inte i högkostnadsskyddet

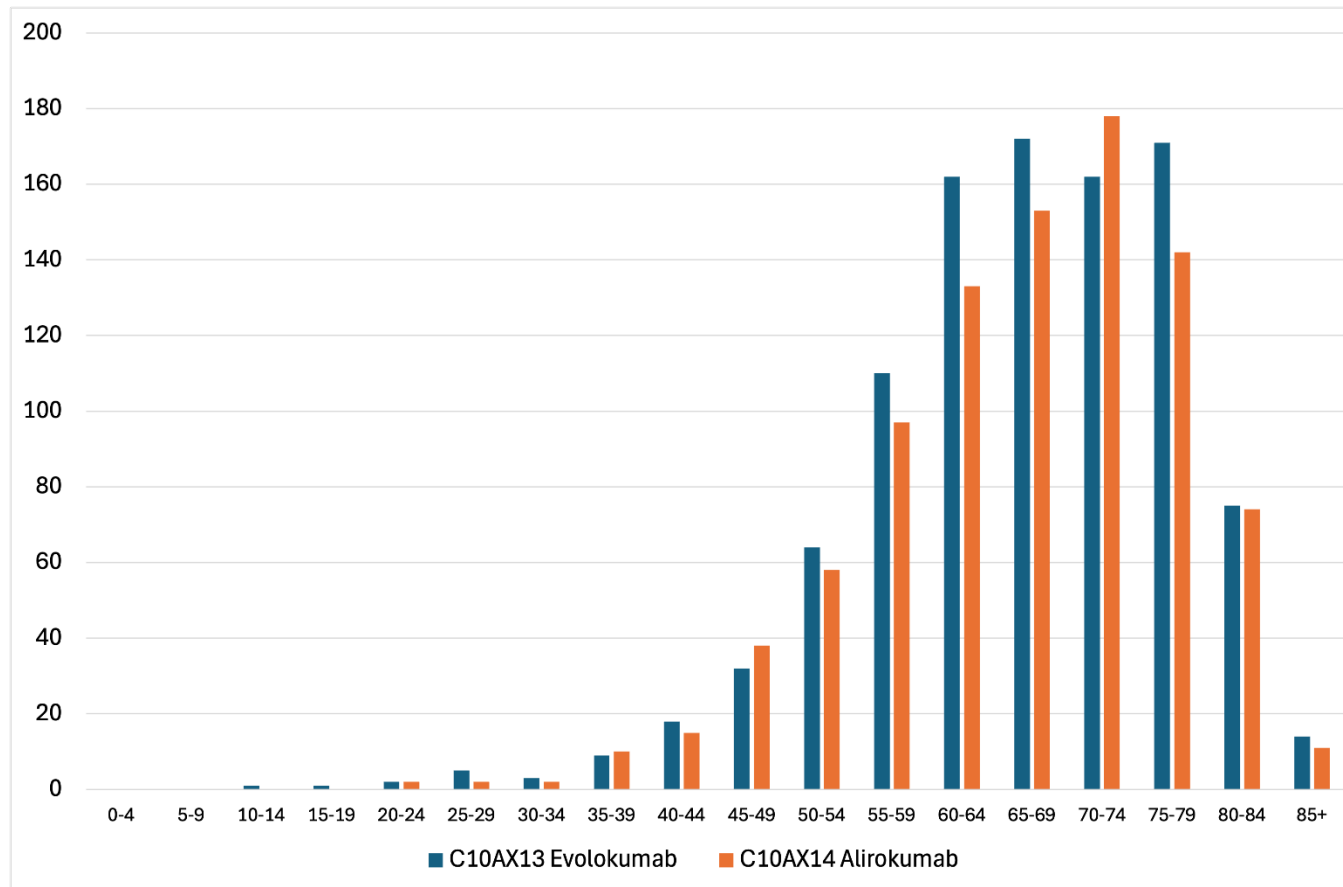


Hur många patienter har hämtat ut recept på PCSK9-hämmare i VGR?



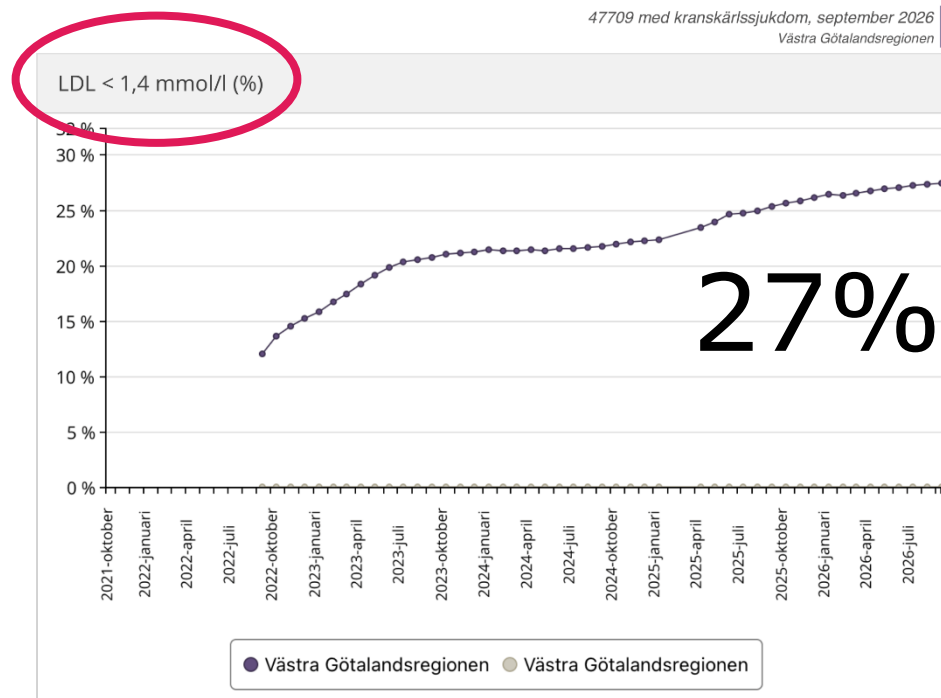
Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas 2026-10-19

Åldersfördelning uthämtade recept på PCSK9-hämmare i VGR 2025



Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas 2026-10-19

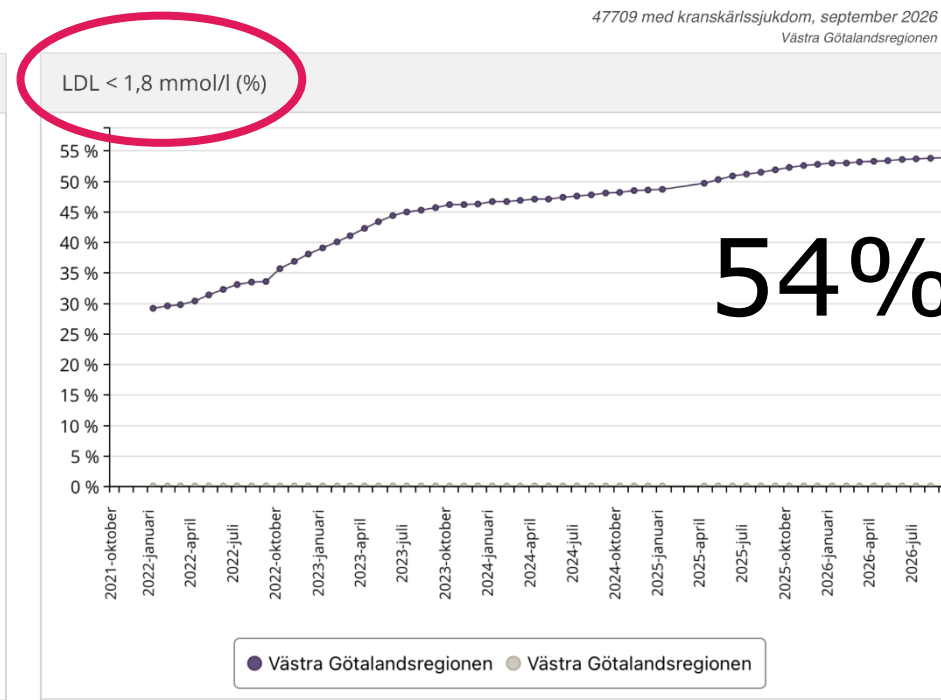
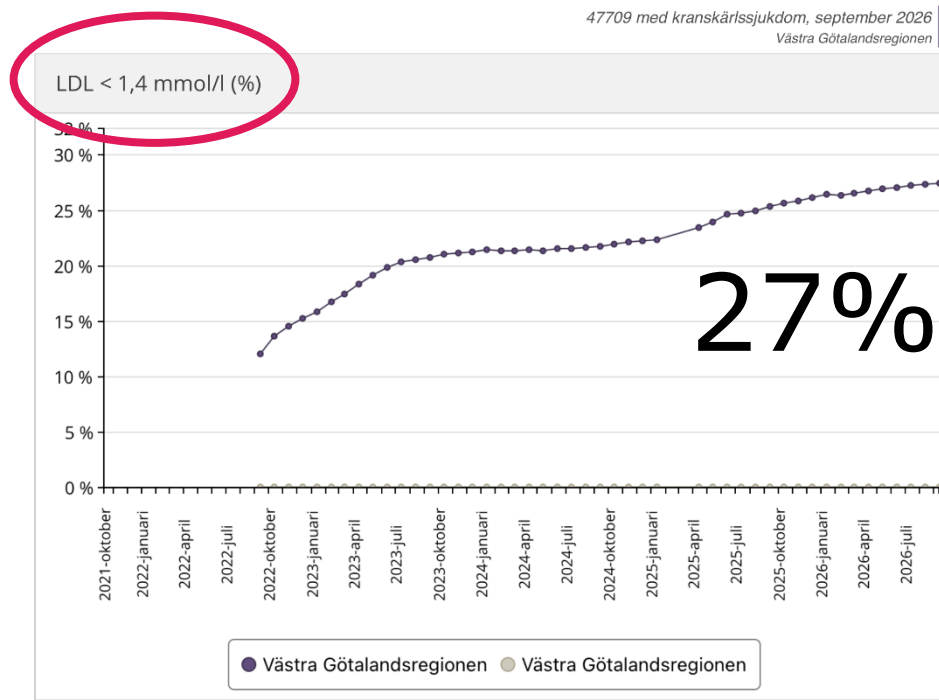
Måluppfyllelse VGR primärvård LDL vid ischemisk hjärtsjukdom (n≈47 700)



Källa: QregPV

<https://qregpv.registercentrum.se>

Måluppfyllelse VGR primärvård LDL vid ischemisk hjärtsjukdom (n≈47 700)

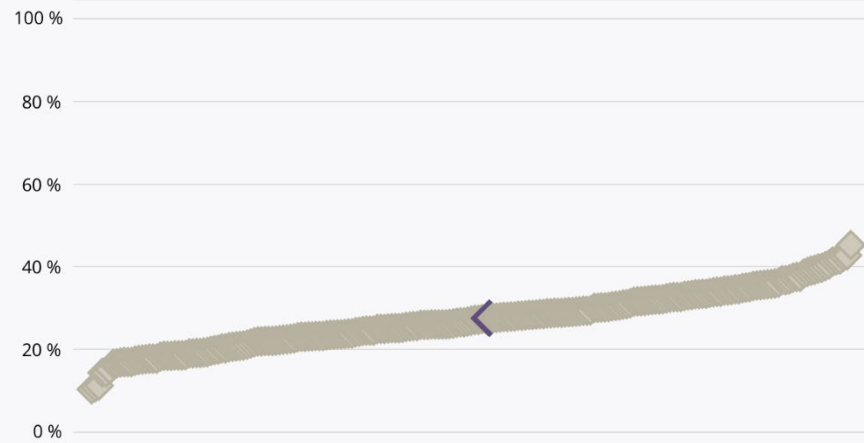


Källa: QregPV

<https://qregpv.registercentrum.se>

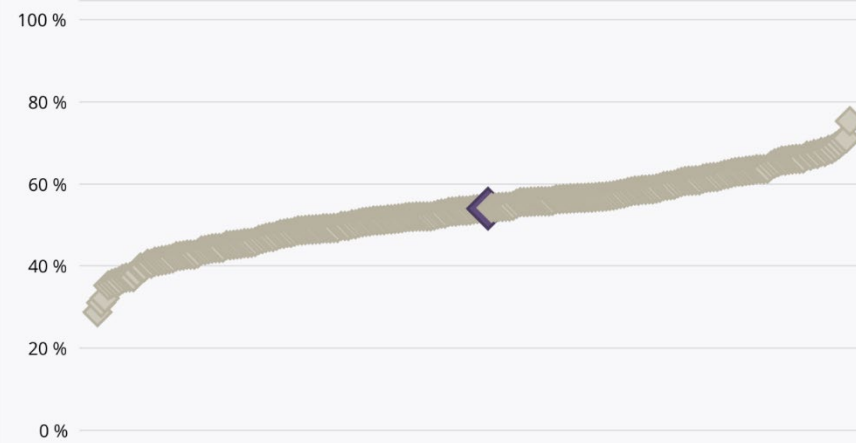
Måluppfyllelse VGR primärvård LDL variation mellan 211 vårdcentraler

Ranking bland alla vårdcentraler*:
LDL < 1,4 mmol/l (%) (111 av 211 från vänster)



*) Punktdiagrammet visar vårdcentralens ranking bland samtliga vårdcentraler, för det senaste rapporterade värdet.

Ranking bland alla vårdcentraler*:
LDL < 1,8 mmol/l (%) (110 av 211 från vänster)



*) Punktdiagrammet visar vårdcentralens ranking bland samtliga vårdcentraler, för det senaste rapporterade värdet.

Källa: QregPV

<https://qregpv.registercentrum.se>

Underutnyttjad effektiv och billig standardbehandling (1–2 kr/dag)

Förväntad LDL-sänkning	
Medelintensiv statinbehandling Atorvastatin 10–20 mg eller rosuvastatin 5–10 mg	≈ 30 %
Högintensiv statinbehandling Atorvastatin 40–80 mg eller rosuvastatin 20–40 mg	≈ 50 %
Högintensiv statinbehandling + ezetimib	≈ 65 %
PCSK9-hämmare	≈ 60 %
Inklisiran	≈ 50 %
PCSK9-hämmare + högintensiv statinbehandling	≈ 75 %
PCSK9-hämmare + högintensiv statinbehandling + ezetimib	≈ 85 %

Nu blir det fall med Mentimeter!

www.menti.com

 **Mentimeter**



Fall: "Helmer 83 år"

- Fysiskt aktiv, icke-rökare, bor med hustru i hus, bussresor med pensionärsföreningen, ingen hemhjälp. Hjärtinfarkt för 10 år sedan, PCI, därefter besvärsfri. Blodtryck 135/78 mmHg.
LDL 2,0 med rosuvastatin 20 mg och ezetimib 10 mg. eGFR 50.
- Vad skall vi göra?



Mentimeter: "Helmer 83 år"

- A. Livsstilsåtgärder för ytterligare LDL-sänkning
- B. Acceptera läget, länge sedan händelse och har redan kraftfull lipidsänkande behandling med cirka 65% LDL-sänkning (5,7 mmol/L → 2,0 mmol/L)
- C. LDL >1,8 med maxdos rosuvastatin och ezetimib → sätt in PCSK9-hämmare med målvärde LDL <1,4



Fall: "Lena 52 år"

- Fysiskt inaktiv på jobb och fritid. Röker 0,5 paket/dag, försökt sluta x flera. BMI 33. Hjärtinfarkter för 2 och 4 år sedan, utremitterad till primärvård. Typ 2 diabetes med HbA1c 53, metformin & SGLT2-hämmare. LDL 2,2 med atorvastatin 20 mg & ezetimib 10 mg. Byte till rosuvastatin 40 mg → **LDL 2,0**.
- Vad skall vi göra?



Mentimeter: "Lena 52 år"

- A. Livsstilsåtgärder, diskussion följsamhet till behandling och **rökstopp** innan diskussion om PCSK9-hämmare
- B. Acceptera läget, har redan kraftfull lipidsänkande behandling med i genomsnitt cirka 65% LDL-sänkning
- C. Relativt ung, upprepade hjärtinfarkter och LDL >1,8 med maxdos rosuvastatin och ezetimib → sätt in PCSK9-hämmare





Fall: "Remiss, 65 årig man"

Bästa kollega!

Sammanfattningsvis 65 årig man med sedan tidigare bl.a. hypertoni, hyperkolesterolemi och obesitas. Har nu vårdats inneliggande p.g.a. NSTEMI, genomgått revaskularisering med PCI mot LAD. UCG under vårdförloppet visat på bevarad vänsterkammarmfunktion, LVEF 60%.

Patienten erhöll initialt behandling med Rosuvastatin 40 mg 1x1 och Ezetimib 10 mg 1x1. P.g.a. statintolerans direkt byte från Rosuvastatin till Praluent 150 mg 1x1, som patienten tolererat väl. Senaste uppmätta LDL-C 0.8 mmol/L.

Övrig medicinering: T. Trombyl 75 mg 1x1, T. Prasugrel 10 mg (12 mån behandlingstid), T. Ramipril 5 mg 1x1, T. Hydroklortiazid 12.5 mg 1x1

Tacksam vidare uppföljning av patient, inklusive övertag av ansvar för vidare behandling med Praluent.

Mentimeter: "65-årig man"

- A. Acceptera remissen, inklusive övertag av PCSK9-hämmare
- B. Acceptera remissen, men sätt ut PCSK9-hämmare och försök med annan statin eller lägre dos
- C. Acceptera inte remissen då man inte verkar ha provat annan statin eller lägre dos innan insättning av PCSK9-hämmare



Faktorer som kan vägas in vid insättning av PCSK9-hämmare

Talar för

- Relativt hög LDL-C nivå utan PCSK9 hämmare
- Ung patient (< 65)
- Upprepade CVD händelser (sek prev)
- Kärlsjuk i flera kärl-territorier (sek prev)
- Tid utan LDL-C sänkande behandling (FH)
- Uttalad ateroskleros vid CT-kranskärl, relaterat till ålder (FH / primär prev)
- Högt Lp(a) (> 0.9 g/L) eller förekomst av flera andra uttalade riskfaktorer (njursvikt, eGFR < 45; diabetes; lång tids rökning)

Talar emot

- Bristande compliance till övrig behandling
- Kort förväntad överlevnad (< 3 år)

Tack för uppmärksamheten!



Frågor:

joakim.sandstedt@vgregion.se

tobias.e.andersson@vgregion.se

