

Hyperlipidemier

- utredning og behandling

HVA BØR DU VITE?

Brosjyren er kun for helsepersonell, og er utviklet i samarbeid mellom dr. Asgeir Græsdal, Avtalespesialist i indremedisin, Vestfold Indremedisinske senter og Novartis Norge AS



Innhold

Hovedbudskap	4
Dokumentasjon	5
Betydelig potensial for å forebygge kardiovaskulær sykdom	6
Oppnåelse av behandlingsmål i primær- og sekundærprofylakse	6
Oppnåelse av behandlingsmål ved lipidklinikker i Norge	6
Dårlig etterlevelse er et stort problem ved statinbehandling	7
Familær hyperkolesterolemi	7
Familær kombinert hyperlipidemi (FKH)	9
Lipoprotein (a)	9
Alvorlig hypertriglyseridemi	11
Hvem skal behandles?	11
Algoritme for vurdering av statinindikasjon i primærprofylakse	12
Medikamentell behandling ved hyperlipidemi	13
Behandlingsmål i følge European society of cardiology 2019 (ESC)	13
Rasjonell kardiovaskulær utredning	14
Statinbivirkninger	14
Oppfølging ved statinbehandling	15
Når er det aktuelt å henvise til regional lipidklinikk?	16
Refusjonsregler for PCSK9-hemmere og inkvisiran	16
Referanser	18
Felleskatalogtekst	21

Hovedbudskap

- LDL er den grunnleggende årsak til aterosklerotisk hjerte- og karsykdom. Graden av aterosklerose bestemmes av LDL-belastning over tid.
- NORRISK 2 risikokalkulator skal ikke brukes ved LDL > 5 mmol/l eller ved diabetes, siden den kardiovaskulære risiko er høy uavhengig av andre risikofaktorer.
- Familiær hyperkolesterolemi (FH) er en alvorlig sykdom som er antatt å være like hyppig som type 1-diabetes. Tilstanden er underdiagnostisert og underbehandlet.
- Sterkt forhøyet Lp(a) forekommer hos ca. 1 % og er en viktig årsak til prematur kardiovaskulær sykdom. Europeiske retningslinjer anbefaler at Lp(a) måles en gang hos alle voksne.
- Triglyserider > 10 mmol/l er den 3. viktigste årsak til akutt pankreatitt etter gallesten og alkoholmisbruk.
- Pasienter med familiær hyperkolesterolemi, sterkt forhøyet Lp(a) eller triglyserider > 10mmol/l, er eksempler på pasienter som bør henvises til regional lipidklinikk.

Dokumentasjon

- Epidemiologiske, genetiske og kliniske studier som omfatter mer enn 2 millioner deltagere, viser at LDL er årsaken til aterosklerotisk hjerte- og karsykdom.¹
- Mer enn 30 randomiserte studier med > 200 000 individer viser at reduksjon av LDL reduserer risikoen for kardiovaskulære hendelser.¹
- Kumulativ LDL-byrde bestemmer initiering og progresjon av aterosklerotisk hjerte- og karsykdom. Dette medfører at det er essensielt å senke LDL tidlig hos risikopasienter.¹

Risikoen ved høy LDL akkumuleres over tid. Ved heterozygot FH medfører statinbehandling fra 10 års alder at hjertehendelser potensielt kan utsettes med 18 år sammenlignet med de som går ubehandlet.²

Betydelig potensiale for å forebygge kardiovaskulær sykdom.

Hjerteinfarkt rammer omkring 13 500 årlig i Norge. Ca. 5 700 er under 70 år.³ 80-85 % av all hjerte- og karsykdom skyldes aterosklerose.⁴

Oppnåelse av behandlingsmål i sekundærprofylakse:

Kun 25 % av norske hjerteinfarktpasienter under 80 år med reinfarkt hadde LDL < 1,8 mmol/l).⁵

Oppnåelse av behandlingsmål ved lipidklinikker i Norge:

25 % med FH og normal risiko nådde målet om LDL på 2,5 mmol/l eller lavere. 8 % med FH og svært høy risiko nådde målet om LDL på 1,8 mmol/l eller lavere. Av 38 FH-pasienter med svært høy risiko som ble behandlet med PCSK9-hemmer nådde 68 % behandlingsmålet.⁶

Måloppnåelse hos 9000 europeiske pasienter med høy og svært høy kardiovaskulær risiko:

80 % av pasienter med høy og svært høy risiko nådde ikke 2019 ESC/EAS LDL-mål på hhv. 1,8 mmol/l og 1,4 mmol/l. Medvirkende faktorer er underestimering av risiko og for lite bruk av kombinasjonsterapier.⁷

Dårlig etterlevelse er et stort problem ved statinbehandling.⁸

I en norsk observasjonsstudie ble det vist at kun 50 % av pasientene hadde god etterlevelse på høyintensitet statinbehandling.⁹

Familiær hyperkolesterolemi

Homozygot familiær hyperkolesterolemi rammer omkring 1/300 000 og skyldes at mutasjon som forårsaker familiær hyperkolesterolemi arves fra begge foreldre. Konsekvensen er svært liten LDL-reseptoraktivitet og påfølgende manglende fjerning av LDL-C fra blodbanen. LDL-kolesterolnivået er typisk i området 10-26 mmol/l og koronarsykdom er beskrevet fra 2-3 års alder.^{27,28}

Anslagsvis 25 000 har heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) i Norge, og mer enn 10 000 har genetisk verifisert diagnose.¹⁰ Mutasjon arves fra en av foreldrene og LDL-reseptoraktiviteten er halvert. Medikamentell behandling er aktuelt fra 8-10 års alder og tidlig diagnose er derfor vesentlig.¹¹

Uten adekvat behandling er FH en alvorlig sykdom:

I gjennomsnitt dør pasienter med HeFH 20 år tidligere enn normalbefolkningen av hjerte- og karsykdom, og første hjerte-hendelse skjer i gjennomsnitt ved 45 års alder.¹²

Når bør FH mistenkes?

- Kjent FH i slekten.
- Totalkolesterol over 6 mmol/l før 20 års alder
Totalkolesterol over 7 mmol/l ved 20-40 års alder
Totalkolesterol over 8 mmol/l etter 40 års alder.¹¹
- Ved koronarsykdom før 50 års alder eller opphopning av tidlig koronarsykdom i slekten.
- Ved xantomknuter på dorsalsiden av hender eller fortykkede hælener.

Ved mistanke om FH: Skjema «OUS - Rekvisisjon til gentesting for familiær hyperkolesterolemi» utfylles og signeres av pasient. Ca. 3 ml EDTA-blod sendes usentrifugert til enhet for hjertegenetikk, Ullevål.



For utfylling av skjema skann QR-koden eller gå inn på:

<https://ehandboken.ous-hf.no/document/135785>

Adresse: Postboks 4956 Nydalen, 0424 Oslo, tlf: 22 11 89 91/22 11 89 75

e-post: medgenlab@oslo-universitetssykehus.no

Legg merke til at skjemaet må signeres av pasienten.

Pasienter med bekreftet FH bør vurderes ved regionale lipidklinikker for sikring av adekvat behandling, kardiovaskulær risikovurdering og screening av slekt.¹¹

Familiær kombinert hyperlipidemi (FKH)

FKH finnes hos 2-3 % av befolkningen (6-7 ganger vanligere enn FH) og øker risiko for koronarsykdom med 4 ganger.^{13,14} FKH er en differensialdiagnose ved negativ gentest for FH. Arvegangen er polygen. Man ser typisk økt total kolesterol, økte triglyserider, lav HDL og moderat forhøyet LDL-C.

Kriterier for diagnose: ApoB > 1,2 g/l, triglyserider > 1,5 mmol/l, prematur kardiovaskulær sykdom hos minst ett familiemedlem og hyperlipidemi hos minst ett familiemedlem.^{13,14}

Lipoprotein (a)

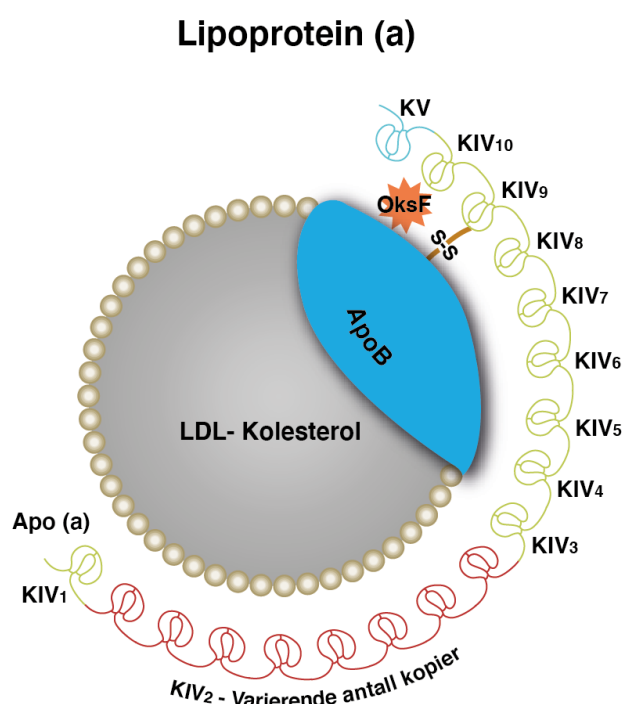
Lipoprotein (a) (Lp(a)) er en viktig årsak til koronarsykdom, aortastenose, perifer karsykdom og hjerneslag.¹⁵ 20 % av befolkningen har høy Lp(a) med verdi > 500 mg/l (125 nmol/l), 1 % har verdi > 1800 mg/l (450 nmol/l).^{16,17} Nivåene av Lp(a) er hovedsakelig genetisk bestemt og påvirkes lite av kosthold og livsstil.¹⁵ Måling av Lp(a) kan få konsekvenser for optimalisering av annen behandling, for den kardiovaskulære utredning og for screening av slektninger. Det er utarbeidet norske anbefalinger for håndtering av høy Lp(a) i klinisk praksis.¹⁸

NB: I Norge angis Lp(a) både i nmol/l og mg/l på ulike laboratorier, hvor målinger over henholdsvis 75 nmol/l og 300 mg/l ansees å være forbundet med økt risiko. I denne brosjyren har vi brukt konverteringsfaktor 4,0. I praksis ganges nmol med 4,0 for å beregne mg/l, eller deles mg/l på 4,0 for å beregne nmol/l. Mg/dl x 10 tilsvarer mg/l.¹⁹

Kardiovaskulær risiko øker med økende nivå av Lp(a):^{15,17}

Verdi 500 mg/l - 1000 mg/l	1,5-2 ganger
Verdi > 1000 mg/l - 1800 mg/l	2-3 ganger
Verdi > 1800 mg/l	3-4 ganger

Verdi > 1800 mg/l gir like høy koronarrisiko som FH.^{15,16}
European Society of Cardiology anbefaler måling av Lp(a)
minst en gang hos alle voksne.^{15,16}



Lp(a) inneholder en LDL-partikkel og ett molekyl apo(a). Lp(a) anses å være aterogen ved dens LDL-partikkel, mens apo(a) antas å være protrombotisk og pro-inflammatorisk. Antallet av KIV2 kopier i apo(a) har stor betydning for Lp(a) nivå i plasma, hvor få kopier gir høy Lp(a) og mange kopier gir lav Lp(a).¹⁷ I to store primærprofylaktiske studier forebygger aspirin kardiovaskulære hendelser ved høy Lp(a). Dette indikerer at plateaktivering er medvirkende til økt tromboserisiko.²⁵

Figur utarbeidet av A Græsdal etter referanse 19.

Alvorlig hypertriglyseridemi^{20,21}

Defineres som triglyserider > 10 mmol/l.

Forekommer hos 1 av 1000 og skyldes en kombinasjon av genetisk disposisjon og utløsende faktorer som eksempelvis diabetes, alkoholbruk og overvekt.

Triglyserider > 10 mmol/l gir fare for pankreatitt og pasientene bør henvises til lipidklinikk.

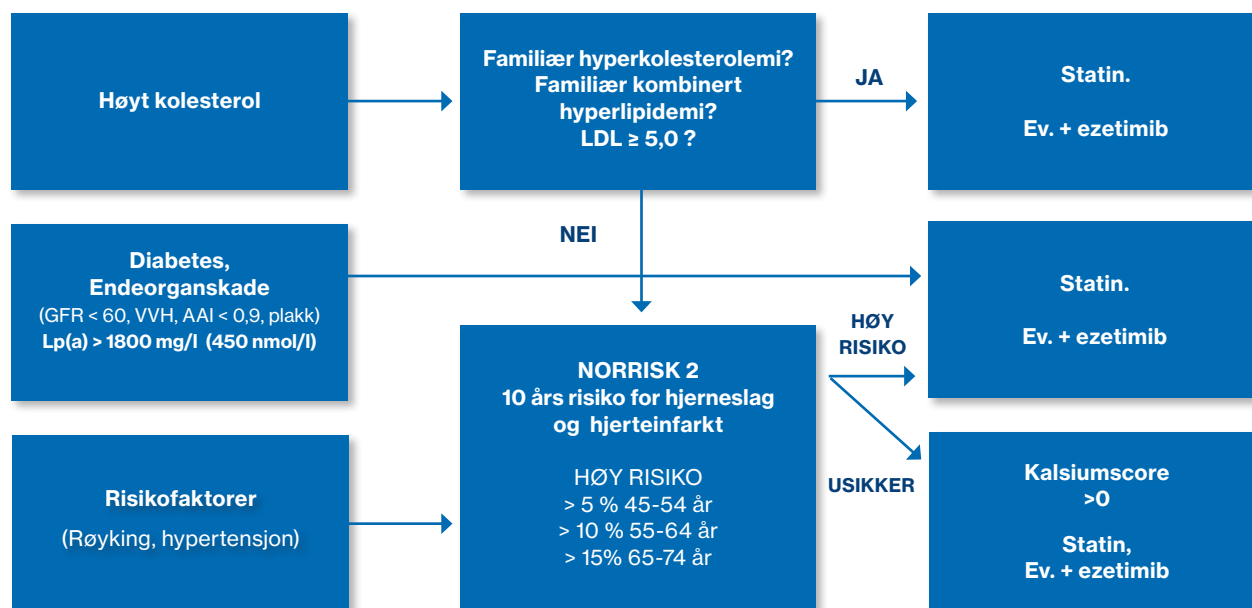
Alkohol bør unngås så lenge triglyseridene er > 10 mmol/l og det anbefales forsiktighet angående inntak av mettet fett og sukker/raske karbohydrater.

Statiner, fibrat (Thylip) og omega-3 (Omacor) er medikamenter som senker triglyseridier effektivt. Mange av pasientene vil ha høy hjerte-kar-risiko og statinbehandling vil vanligvis være indisert.

Hvem skal behandles?^{14,16}

- Alle med etablert kardiovaskulær sykdom.
- Ved totalkolesterol over 7,0 mmol/l eller LDL $\geq$ 5,0 unntatt kvinner som utvikler slike kolesterolverdier etter overgangsalderen og som ikke har andre risikofaktorer.
- Ved påvist endeorganskade: Plakk i carotis eller koronarkar. Ankel-armindeks < 0,9. Venstre ventrikkel hypertrofi (VVH).
- Kronisk nyresykdom med GFR under 60 ml/min fra 45 år.
- Alle med familiær hyperkolesterolemi og voksne med familiær kombinert hyperlipidemi.
- Personer med diabetes-1 med tidlig debut og varighet > 20 år. Diabetes 2 og LDL > 2,5 mmol/l.
- Ti års risiko for hjerneslag, hjerteinfarkt og kardiovaskulær død (NORRISK 2): Over 5 % ti års risiko ved alder 45-54 år, over 10 % risiko ved alder 55-64 år, over 15 % risiko ved alder 65-74 år.

Algoritme for vurdering av statinindikasjon i primærprofylakse



Figur utarbeidet av A. Græsdal etter referanse 14 og 16.

Algoritmen viser at NORRISK 2-kalkulatoren IKKE skal anvendes ved genetiske hyperlipidemier, endeorganskade, diabetes, LDL $\geq$ 5 mmol/l eller ved svært høy Lp(a).

Rutinemessig måling av lipidprofil anbefales målt ikke-fastende.¹⁶

- Totalkolesterol, HDL, ApoB og direktemålt LDL påvirkes ikke av måltider
- Triglyserider øker normalt kun med 0,3 mmol/l etter måltider
- Ved defekt i triglyseridmetabolismen kan fastende verdier være normale, mens ikke-fastende verdier kan være betydelig forhøyet
- Ved hospitalisering for magesmerter, medfører måling av fastende triglyserider at triglyseridutløst pankreatitt blir oversett.²¹

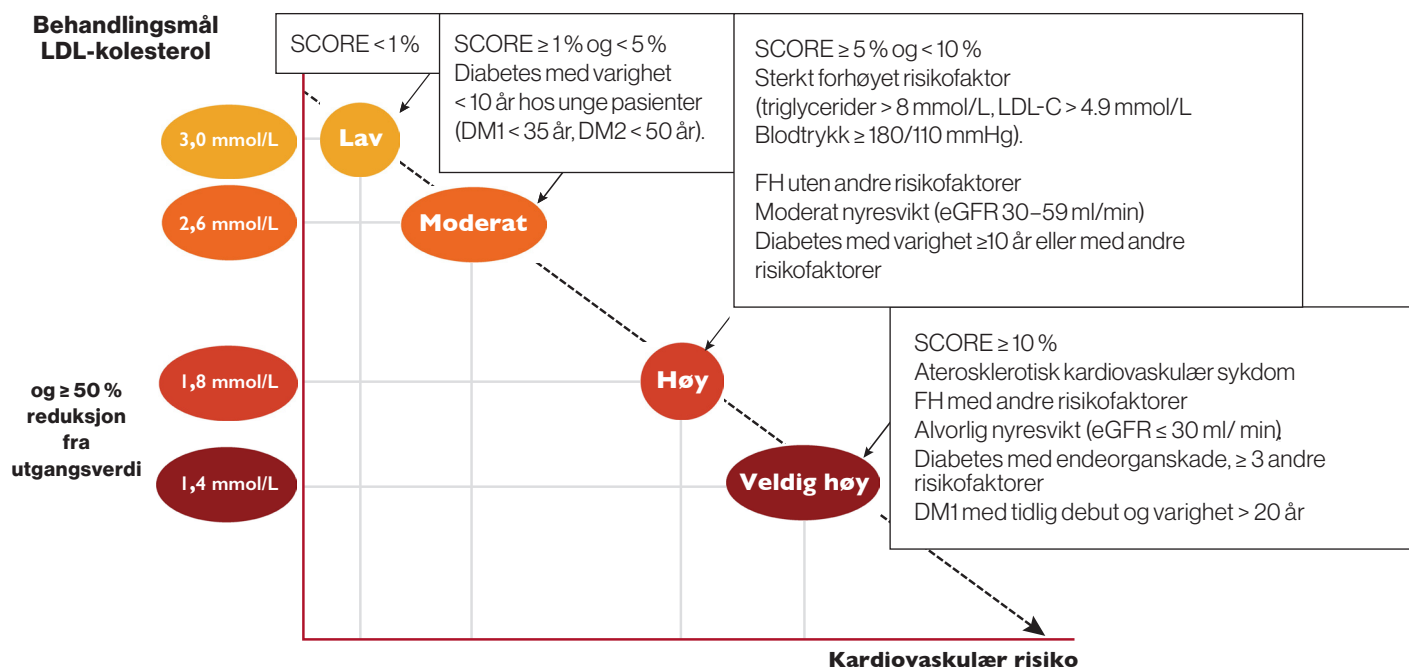
Medikamentell behandling ved hyperlipidemi

- I primærprofylakse er førstevalget 20 mg atorvastatin.¹⁴
- I sekundærprofylakse anbefales behandling med høy intensitet, dvs. atorvastatin 40-80 mg.¹⁴ Ved familiær hyperkolesterolemi refunderes rosuvastatin på blå resept, rosuvastatin 20-40 mg gir tilsvarende effekt som atorvastatin 40-80 mg.
- Ved utilstrekkelig effekt legges ezetimib til.¹⁴
- Ved svært høy risiko bør førstelinjebehandling med kombinasjonen statin/ezetimib vurderes.²²
- Ved fortsatt utilstrekkelig effekt legges PCSK9-hemmer (Praluent, Repatha) eller siRNA-medikament (Leqvio) til i henhold til gjeldende refusjonsregler.^{14,23}

LDL reduseres med 50-60 % i tillegg til den øvrige behandling ved bruk av siRNA eller PCSK9-hemmer.²⁴

Behandlingsmål ifølge European Society of Cardiology 2019 (ESC)¹⁶

I Norge brukes NORRISK 2 i stedet for Score risikokalkulator, risikoverdiene kan ikke sammenlignes. Ifølge NKT for FH er behandlingsmål hos voksen LDL < 1,8-2,5 mmol/l ved FH uten øvrig risiko og LDL < 1,4-1,8 mmol/l ved FH med ekstra risiko.¹¹



Figur utarbeidet av Novartis basert på referanse 16. (FH: Familiær hyperkolesterolemi)

Rasjonell kardiovaskulær utredning

Ifølge nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte-karsykdom, er det sjelden nødvendig med supplerende undersøkelser for å avgjøre om det er grunnlag for primær-profylaktisk behandling¹⁴.

Ved høy pretest risiko er det fare for falskt negative resultater ved slike undersøkelser: En lav carotis IMT eller lav kalsiumscore er ikke relevant hvis pasienten har koronarsykdom eller familiær hyperkolesterolemi. Eksempel: I et materiale på 40 pasienter med mistenkt akutt koronarsykdom hadde 13 pasienter 0 i kalsiumscore. Fem (39 %) av disse hadde signifikante stenoser som ble behandlet med PCI, 46 % hadde plakk og bare 15 % hadde ikke tegn til koronarsykdom.²⁶

Ved lav pretest risiko er det fare for falskt positive resultater: Selv om arbeids-EKG er positiv hos en ung kvinne med lav kardiovaskulær risiko, er det lite sannsynlig at det foreligger koronarsykdom.

Kliniske implikasjoner

AEKG utelukker ikke koronarsykdom hos høyrisikopasienter. Risikoprofil inkludert lipidprofil må være kjent før AEKG tolkes.

Surrogatmarkører som cIMT og kalsiumscore er ikke egnet hos høyrisikopasienter.

Ved lav til intermediær risiko for kardiovaskulær sykdom er forhøyet kalsiumscore sterkt assosiert med økt forekomst av kardiovaskulære hendelser.

Statinbivirkninger

Rhabdomyolyse gir CK stigning til > 10 ganger øvre referansegrense. Antatt forekomst er 1-3 tilfeller per 100 000 pasientår.¹⁶ En viktig årsak er interaksjoner. Eksempler er antiinfektiva som itraconazole og makrolider (erytromycin, clarithromycin), kalsiumantagonister (verapamil, diltiazem) samt grapefruktjus.¹⁶

Opplevde statinbivirkninger skyldes ofte noceboeffekt:

I observasjonelle studier opptrer muskelpager uten CK-stigning hos 10-15 % ved statinbruk.³ I blindede, randomiserte studier er det ingen sikker økning i muskelpager. Diskrepansen antas å skyldes noceboeffekt; det vil si subjektive symptomer på grunn av at bivirkninger forventes.¹⁶

ALAT stigning til > 3 ganger øvre referanseområde målt ved to tilfeller anses som klinisk relevant, lett stigning av ASAT/ALAT ved statinbruk har ikke klinisk betydning.¹⁴ Fettlever forverres ikke ved bruk av statiner.¹⁶ Leversvikt på grunn av statiner forekommer ekstremt sjelden.¹⁶

Statinbehandling antas å gi en doseavhengig økning i faren for diabetes. Det er anslått ett ekstra diabetestilfelle per 1000 pasientår og den kliniske nytten av statinbehandling anses større enn en ev. liten økning i forekomsten av diabetes.¹⁶

Oppfølging ved statinbehandling

Ved oppstart måles lipidstatus inkludert Lp(a), transaminaser og CK. Lipider og transaminaser kontrolleres etter 6-12 uker, CK kontrolleres kun ved symptomer. Deretter minimum årlig kontroll av lipidprofil. Ved mistanke om påvirkning av lever, muskulatur eller blodsukker kontrolleres henholdsvis transaminaser, CK og HbA1c.^{14,16}

Trening øker CK-nivået og bør unngås de siste 4-7 dager før prøvetakning.¹¹ Statin bør seponeres dersom CK er 5 ganger eller mer over øvre referansegrense.¹⁴ Ved transaminaser > 3 ganger øvre referansegrense stoppes statinbruken til prøver er på startnivå.¹⁴ Alkoholinntak, medikamenter eller andre årsaker til transaminasestigning bør vurderes.

Når er det aktuelt å henvise til regional lipidklinikk?

- Ved positiv gentest for FH.
- Ved triglyserider over 10 mmol/l pga. fare for pankreatitt.²¹
- Når lipidmål ikke nås på maksimal tolererbar behandling.
- Lp(a) over 1800 mg/l (450 nmol/l) eller ved verdi > 1000 mg/l (250 nmol/l) og prematur koronarsykdom hos pasient eller slektninger.^{15,16}
- Ved aggressiv kardiovaskulær sykdom med gjentatte kardiovaskulære hendelser.
- Når injeksjonsbehandling med PCSK9-hemmere (Praluent og Repatha) eller siRNA-medikamentet Leqvio er aktuelt:

Fra 1. januar 2025 har både Repatha og Praluent forhåndsgodkjent refusjon og kan forskrives direkte på blå resept for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolsenkning med statin og/eller ezetimib. Repatha er førsterangert i anbud og er derfor førstevalg for nye pasienter.

▼ **Leqvio er tilgjengelig via individuell stønad (§3), forutsatt at vilkår fastsatt av Helfo i «Retningslinjer for individuell stønad for Leqvio» er oppfylt.**²³

Vedtak om individuell stønad er gyldig i to år fra søknadsdato.

Gjeldende LDL-grenseverdier som kvalifiserer til individuell stønad for Leqvio:²³

	Familiær hyperkolesterolemi	Aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom
LDL > 3.6 mmol/l	primærforebygging	• uten tilleggsrisiko
LDL > 2.6 mmol/l	sekundærforebygging	• med diabetes mellitus • med tilbakevendende kardiovaskulære hendelser • med tidligere hjerteinfarkt
Spesialistkrav:	Det er kun spesialist i indremedisin, hjertemedisin, endokrinologi, geriatri, nevrologi, barnesykdommer eller en lege fra et offentlig sykehus som kan søke. Angitte grenseverdier for LDL-kolesterol forutsetter maksimal tolererbar behandling med statiner og ezetimib. Ved statintoleranse må minst 2 statiner være brukt i laveste dose.	

Aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom inkluderer følgende:

- Akutt koronarsykdom (hjerteinfarkt, ustabil angina med sykehusinnleggelse)
- Koronar eller annen arteriell revaskularisering
- Angina pectoris
- Iskemisk hjerneslag
- Symptomatisk perifer arteriell sykdom

Ønsker du å diskutere om en pasient bør henvises til utredning ved lipidklinikk, ta kontakt med din regionale lipidklinikk.

Oversikt over regionale lipidklinikker finner du på <http://nktforfh.no/helsepersonell/FH/henvise/>

Har du spørsmål til innholdet i denne brosjyren, ta kontakt med Novartis på: medisinsk.informasjon@novartis.com

Referanser:

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2013 34:3478-3490
3. FHI.no. Data fra Hjerte- karregisteret for 2021. <https://statistikkbank.fhi.no/hkr/> Siden ble besøkt 08.03.2023
4. Barquera S, Pedroza-Tobias A, Medina C et al. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Med Res* 2015;46:328-38
5. Jortveit J, Halvorsen S, Kaldal A et al. Unsatisfactory risk factor control and high rate of new cardiovascular events in patients with myocardial infarction and prior coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019 Mar 28;19(1):71
6. Bogsrud M, Græsdal A, Johansen D et al. LDL-cholesterol goal achievement, cardiovascular disease, and attributed risk of Lp(a) in a large cohort of predominantly genetic verified familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* Mar-Apr; 13(2): 279-286.
7. Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Apr 5;29:100624
8. Bates TR, Connaughton VM, Watts GF. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Dec;10(18):2973-85
9. Munkhaugen J, Sverre E, Peersen E et al. Is the novel LDL-cholesterol goal <1.4 mmol/L achievable without a PCSK9 inhibitor in a chronic coronary population from clinical practice? *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(8)
10. NKT for FH. <https://nktforfh.no/helsepersonell/FH/info-om-fh/>. Besøkt 09.03.2023
11. NKT for FH. Veileder for utredning og behandling av familiær hyperkolesterolemi. https://nktforfh.no/images/uploads/files/Kortversjon_behandlingsveileder_NKTforFH_2021_final.pdf Lest 04.05.2023
12. Mundal LJ. Mortalitet og kardiovaskulær morbiditet ved familiær hyperkolesterolemi. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2017 Feb 7;137(3):225.
13. Veerkamp, MJ, de Graaf J, Hendriks JC et al. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow –up study. *Circulation* 2004; 109; 2980-5.
14. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom>. Lest 04.05.2023

15. Kronenberg F, Mora S, Stroes ES et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerotic Society consensus statement. *Eur Heart J* (2022) 1-22
16. The task force for the management of dyslipidemias of the ESC/EAS. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur H J* 2019;00:1-78
17. Kamstrup PM. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Clinical Chemistry* 2021; 67: 154-166
18. Svilaas T, Klemsdal TO, Bogsrud MP et al. Høyt nivå av lipoprotein(a) – utredning og behandling. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2022;142(1):10.4045/tidsskr.21.0800.
19. Græsdal A, Narverud I, Dybvig A et al. Lipoprotein (a) – En kardiovaskulær risikofaktor som ofte blir oversett. *Hjerteforum* N° 1/ 2022 / vol 35
20. Retterstøl K, Langslet G. Høye triglyserider – Patofysiologi og risiko. *Indremedisinen* 2023 nr. 4
21. Græsdal A. Alvorlig hypertriglyseridemi-en viktig årsak til pankreatitt. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128:1053-1056.
22. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients *Eur Heart J* 2022 Feb 22;43(8):830-833
23. Helfo. Individuell stønad til kolesterolsenkende legemidler (PCSK9-hemmere) <https://www.helfo.no/regelverk-og-takster/blareseptordningen-forhandsgodkjent-og-individuell-stonad/blaresept-og-individuell-stonad/individuell-stonad-til-kolesterolsenkende-legemidler-pcsk9-hemmere/individuell-stonad-til-kolesterolsenkende-legemidler-pcsk9-hemmere>. Lest 04.05.2023
24. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallende DG, Jaros M, Koenig W et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9)
25. Lacaze P, Bakshi A, Riaz M et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Relation to Lp(a) Genotypes. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Oct, 80 (14) 1287–1298
26. Henneman MM, Schuijf JD, Pundziute G et al. Noninvasive Evaluation With Multislice Computed Tomography in Suspected Acute Coronary Syndrome: Plaque Morphology on Multislice Computed Tomography Versus Coronary Calcium Score. *JACC*, Vol. 52, No. 3, 2008
27. What is Familial hypercholesterolemia. American Heart Association, Feb 19, 2024: <https://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/genetic-conditions/familial-hypercholesterolemia-fh> (lest 12.05.2025)
28. Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Diagnosis and Emerging Therapies. American College of Cardiology, Feb 18, 2022: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/02/18/18/04/Homozygous-Familial-Hypercholesterolemia> (lest 12.05.2025)



▼ Leqvio «Novartis»

C

Lipidmodifiserende middel.

ATC-nr.: C10A X16

Indikasjoner

Voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett. I kombinasjon med et statin eller statin sammen med annen lipidsenkende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-C-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med annen lipidsenkende behandling ved statinintoleranse, eller der et statin er kontraindisert.

Dosering**Voksne inkl. eldre ≥65 år**

284 mg (1 ferdigfylt sprøyte) som 1 s.c. injeksjon. Neste dose gis etter 3 måneder, og deretter hver 6. måned. Overgang fra behandling med PCSK9-hemmende monoklonale antistoffer: Inklusiran kan gis umiddelbart etter siste dose med PCSK9-hemmende monoklonalt antistoff. For å opprettholde LDL-C-reduksjon anbefales det at inklusiran gis <2 uker etter siste dose med PCSK9-hemmende antistoff.

Glemt dose

Ved <3 måneder siden forrige dose skulle vært tatt, skal inklusiran gis og dosering fortsettes iht. opprinnelig plan. Ved >3 måneder siden forrige dose skulle vært tatt, skal ny doseringsplan startes.

Spesielle pasientgrupper

- Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering nødvendig ved lett/moderat nedsatt leverfunksjon. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, pga. manglende data.
- Nedsatt nyrefunksjon: Ingen dosejustering nødvendig ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon, pga. begrenset erfaring.
- Barn og ungdom < 18 år: Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen data.

Tilberedning/Håndtering

Kun til engangsbruk. Skal undersøkes visuelt før administrering. Oppløsningen skal være klar, fargeløs til lysegul og praktisk talt partikkelfri. Skal ikke brukes ved synlige partikler. Skal ikke blandes med andre legemidler.

Administrering

Injiseres s.c. i abdomen, ev. overarm eller lår. Bør ikke injiseres i hudområder med aktiv hudsykdom eller skade som solbrenthet, utslett, inflammasjon eller hudinfeksjoner. Administreres av helsepersonell.

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler

Effekten av hemodialyse på farmakokinetikken er ikke undersøkt. Pga. renal eliminasjon bør hemodialyse ikke utføres i minst 72 timer etter dosering. Hjelpesoffer: Inneholder <1 mmol (23 mg) natrium pr. dose, og er så godt som natriumfritt. Bilkjøring og bruk av maskiner: Ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Interaksjoner

Inklisiran er ikke substrat, hemmer eller induktor for vanlige legemiddeltransportører. Forventes ikke å være CYP450-substrat, og er ikke CYP450-hemmer/-induktor. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner forventes derfor ikke. Det forventes ikke klinisk betydningsfulle interaksjoner med atorvastatin, rosuvastatin eller andre statiner ut ifra begrensede data.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet: Ingen/begrenset mengde data. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mtp. reproduksjonstoksitasitet. Det er anbefalt å unngå bruk under graviditet.

Amming: Utskillelse i morsmelk er ukjent. Dyrestudier har vist utskillelse i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering.

Fertilitet: Ingen data. Dyrestudier viser ingen effekt på fertilitet.

Bivirkninger

Generelle

Vanlige Bivirkninger på injeksjonsstedet¹

Overdosering/Forgiftning

Symptomer

Det er ikke sett klinisk relevante bivirkninger hos friske etter 3 × terapeutisk dose.

Behandling

Symptomatisk og støttetiltak hvis nødvendig.

Egenskaper og miljø

Virkningsmekanisme

Inklisiran er en dobbelttrådet, liten interferende ribonukleinsyre (siRNA) konjugert på sense-tråden med triantennært N-acetylgalaktosamin for å fasilitere opptak via hepatocytter. I hepatocytene utnytter inklisiran RNA-interferensmekanismen og gir katalytisk nedbrytning av mRNA for proproteinconvertasesubtilisin/kexin-type 9. Dette øker LDL-C-reseptorresirkulering og -uttrykk på celleoverflaten av hepatocytter, noe som øker opptaket av LDL-C og gir redusert LDL-C-nivå i sirkulasjonen.

Absorpsjon

T_{max} ca. 4 timer. Gjennomsnittlig C_{max} er 509 ng/ml. Konsentrasjonen falt til ikke-detekterbart nivå innen 48 timer etter dosering. Selektiv målstyring til hepatocytter, hvor det inkorporeres i RNA-indusert slukningskompleks (RISC), gir en langvarig effekt utover det som forventes fra t_{1/2}.

Proteinbinding

87% in vitro.

Fordeling

V_d ca. 500 liter. Tas i høy grad opp i leveren.

Halveringstid

9 timer.

Metabolisme

Primært av nukleaser til kortere inaktive nukleotider.

Utskillelse

16% via nyrene.

Oppbevaring og holdbarhet: Skal ikke fryses.

Pakninger og priser: 1 stk. (ferdigfylt sprøyte) kr. 31 362,60

NOVARTIS NORGE AS
PB 4284 Nydalen, 0401 OSLO
Tlf. +47 23 05 20 00
www.novartis.no
NO250603_11381987

