

PCSK9 - Riktlinjer för bedömning, förskrivning och uppföljning av behandling med PCSK9-hämmare - Sydöstra sjukvårdsregionen

Introduktion

PCSK9-hämmare är effektiva LDL-sänkande läkemedel, som tillsammans med standardbehandling (statin och ezetimib) eller i monoterapi (vid intolerans) effektivt kan reducera LDL-kolesterol (LDL-C) och risken för kardiovaskulära händelser. Behandlingen har få och milda biverkningar, men hög kostnad.

Det finns två olika typer av PCSK9-hämmare - monoklonala antikroppar respektive siRNA-läkemedel.

- **Monoklonala antikroppar (Repatha eller Praluent)** är förstahandsvalet och ges som subkutana injektioner var 14:e dag (alternativt en gång per månad). I de flesta fall sköter patienterna behandlingen helt själva. Förväntad LDL-C-sänkning är cirka 50-60 % (något lägre i monoterapi).
- **siRNA-läkemedel (Leqvio)** är ett nyare behandlingsalternativ, men i nuläget andrahandsval på grund av mindre vetenskaplig dokumentation. Leqvio är ett rekvisitionsläkemedel, som ges på hjärt-, endokrin- eller medicinmottagning var 6:e månad. Förväntad LDL-C-sänkning är i genomsnitt något lägre än för monoklonala antikroppar

Vilka patienter kan övervägas för PCSK9-hämmare?

(1) **Manifest aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom** (ASCVD; kranskärlssjukdom, stroke/TIA, perifer artärsjukdom), där patienten trots maximal tolerabel statindos och ezetimib har ett LDL-C ≥ 1.8 mmol/L.

Inom denna grupp har följande patienter större förväntad nytta av tilläggsbehandling med PCSK9-hämmare:

- Nyligen genomgången akut koronart syndrom (ACS) (senaste 2 åren).
- Flera genomgångna ACS (≥ 2 ACS-händelser).
- Genomgången ACS med kvarstående flerkärlssjukdom.
- Genomgången ACS efter tidigare operation CABG.
- Diabetes mellitus eller metabolt syndrom.
- Polyvaskulär sjukdom (ASCVD i ≥ 2 artärbäddar, t.ex. kranskärlssjukdom och stroke).

- Symtomgivande perifer artärsjukdom (PAD).
- LDL-C ≥ 2.6 mmol/L eller ApoB ≥ 0.9 g/L (på optimerad basbehandling)
- Familjär hyperkolesterolemi.
- Lipoprotein(a) ≥ 125 nmol/L (≥ 50 mg/dL).

Ju fler högriskkriterier desto större förväntad nytta av behandlingen!

(2) **Heterozygot familjär hyperkolesterolemi (HeFH) i primärprevention**, där patienten trots maximal tolerabel statindos och ezetimib har ett LDL-C ≥ 2.6 mmol/L.

Inom denna grupp har följande patienter större förväntad nytta av tilläggsbehandling med PCSK9-hämmare:

- En eller flera andra viktiga riskfaktorer/-markörer: lågt HDL-kolesterol (män: < 1.0 mmol/L; kvinnor: < 1.2 mmol/L), diabetes mellitus, högt lipoprotein(a) (≥ 125 nmol/L), högt BMI (≥ 30 kg/m²), hypertoni, familjehistorik med tidigt ASCVD-insjuknande, LDL-C ≥ 3.4 mmol/L (på optimerad basbehandling), ålder vid start av lipidsänkande behandling (> 30 år).

(3) Homozygot familjär hyperkolesterolemi (HoFH).

(4) **Diabetes mellitus i primärprevention** med (a) målorganskada eller (b) minst tre andra viktiga riskfaktorer eller (c) tidig debut av typ 1 diabetes mellitus med lång duration, där patienten trots maximal tolerabel statindos och ezetimib har ett LDL-C ≥ 2.6 mmol/L.

Patienter med diabetes mellitus i primärprevention har stor nytta av LDL-sänkande behandling med statiner. Evidensen är dock begränsad kring nyttan av tilläggsbehandling med PCSK9-hämmare till denna patientgrupp, varför en återhållsam förskrivning rekommenderas i nuläget. Följande faktorer kan tala för en potentiellt större nytta av tilläggsbehandling med PCSK9-hämmare:

- Kronisk njursjukdom (CKD) med eGFR < 45 ml/min, eGFR 45–59 ml/min plus mikroalbuminuri eller makroalbuminuri (oberoende av eGFR).
- LDL-C ≥ 3.4 mmol/L (på optimerad basbehandling).
- Familjär hyperkolesterolemi (FH) (var god se ovan).

Vad talar emot PCSK9-hämmarbehandling?

1. Begränsad förväntad överlevnad, komorbiditet och/eller andra förhållanden, där ytterligare LDL-sänkande behandling inte förväntas ge en kliniskt relevant minskad morbiditet och mortalitet.

2. Basal LDL-sänkande läkemedelsbehandling (statin och ezetimib) ej optimerad.

- Om patienten inte behandlas med fulldos av högintensiv statin (atorvastatin 80 mg eller rosuvastatin 40 mg dagligen) och ezetimib måste orsak till detta anges.
- Om patient inte har någon statinbehandling måste orsak till detta anges. Vid komplett intolerans måste framgå att man prövat minst tre olika statiner, inklusive minst en i lägsta dos (t.ex. atorvastatin 10 mg eller rosuvastatin 5 mg med dosering 1 tablett 2 ggr per vecka).
- Om patient inte har någon ezetimibbehandling måste orsak till detta anges. Vid komplett intolerans måste framgå att man prövat ezetimib även i reducerad dos (t.ex. ezetimib 10 mg med dosering ½ tablett varannan dag eller 1 tablett 2 ggr per vecka).
- Om patient inte önskar medverka till optimering av basal LDL-sänkande läkemedelsbehandling är behandling med PCSK9-hämmare inte aktuell.
- Vid bristande följsamhet till basal LDL-sänkande läkemedelsbehandling är behandling med PCSK9-hämmare inte aktuell.

3. Övriga riskfaktorer ej optimalt behandlade.

- Behandlingsoptimering avseende övriga riskfaktorer, med såväl läkemedel som livsstil, måste vara pågående eller genomfört.
- Om försök till behandlingsoptimering avseende övriga riskfaktorer inte pågår och inte har genomförts måste orsak till detta anges.
- Om patient inte önskar medverka till behandling av övriga riskfaktorer och/eller uppvisar bristande följsamhet till övrig riskreducerande behandling talar detta emot PCSK9-hämmarbehandling.

Remiss för PCSK9-hämmarbehandling

Remiss för bedömning och ställningstagande till PCSK9-hämmarbehandling ställs till hjärt-, endokrin- eller medicinmottagningen (i enlighet med den ansvarsfördelning som gäller i respektive region). Det är remittentens ansvar att i remissen inkludera den information som krävs (var god se punkt I. och II.) för att mottagande enhet ska kunna göra en adekvat bedömning av patientens potentiella nytta av PCSK9-hämmarbehandling.

Baserat på ovanstående (var god se punkt I. och II.) gör mottagande enhet en helhetsbedömning av patientens potentiella nytta av PCSK9-hämmare. Att patienten uppfyller TLV:s minimikrav för förskrivning av PCSK9-hämmare inom läkemedelsförmånen är alltså inte liktydigt med att patienten kommer erbjudas sådan behandling.

Observera att ny vetenskaplig evidens och/eller en ändrad kostnadsbild kan komma att förändra förmånskriterier och bedömning av PCSK9-hämmarbehandling i framtiden. Detta gäller inom ovanstående patientgrupper,

men också för andra grupper med hög/mycket hög risk som i nuläget inte erbjuds PCSK9-hämmare.

Uppstart av behandling

Om en patient bedöms aktuell för PCSK9-hämmarbehandling kallas hen till ansvarig mottagning för uppstart av behandling. Eventuellt kompletteras med ytterligare blodprover inför besöket. Olika rutiner kan användas vad gäller tillhandahållande av första sprutan:

- Remissbedömaren utfärdar e-recept på Repatha eller Praluent och patienten löser ut och tar med sig första sprutan till besöket.
- Ansvarig mottagning rekviderar Repatha eller Praluent och tillhandahåller första sprutan vid besöket. Om första sprutan tolereras utfärdas e-recept.
- Leqvio är ett andrahandsalternativ och ett rekvisitionsläkemedel, som alltid ges på ansvarig mottagning.

Vid besöket träffar patienten läkare och/eller sjuksköterska och erhåller individanpassad muntlig och skriftlig information kring behandlingen. Det är av särskild vikt att betona betydelsen av god följsamhet till den övriga riskreducerande behandlingen (livsstil och läkemedel, inklusive basbehandling med statin och ezetimib). Första dosen injiceras subkutant under instruktion på mottagningen.

I utvalda fall kan Leqvio väljas som PCSK9-hämmare i stället för monoklonala antikroppar. Det kan vara patienter med intolerans mot eller dålig respons på Repatha/Praluent, men också i fall där det ur följsamhetssynpunkt kan vara fördelaktigt att injektionerna ges av sjuksköterska på mottagningen och med glesare intervall.

Initial uppföljning av PCSK9-hämmarbehandling

Efter uppstart av PCSK9-hämmarbehandling ansvarar hjärt-, endokrin- eller medicinmottagningen för den initiala uppföljningen. Under de första sex behandlingsmånaderna bör uppföljning ske (vid minst ett tillfälle) med lipidprover och återkoppling till patienten. Detta syftar till att utvärdera behandlingseffekt och följsamhet samt öka patientens motivation till långsiktig behandling. Patienten uppmanas kontakta mottagningen om behandlingen inte skulle tolereras eller vid problem med injektionstekniken.

Vid utebliven eller oväntat låg behandlingseffekt (LDLC-sänkning < 30 %) behöver patienten kontaktas och följande efterfrågas:

- Tas injektionerna enligt ordination (vanligen var 14:e dag eller en gång per månad)?
- Förekommer problem i hantering av sprutor (t.ex. förvaring) och/eller injektionsteknik?

- Har patienten fortsatt med sin basbehandling (statin och ezetimib) enligt ordination?

Obs! Att ersätta en tolererad basbehandling (statin och ezetimib) med PCSK9-hämmare innebär höga kostnader, utan ytterligare klinisk nytta, och ska undvikas. Bristande följsamhet till en tolererad basbehandling innebär att patienten inte bör erbjudas fortsatt behandling med PCSK9-hämmare.

Långsiktig uppföljning av PCSK9-hämmarbehandling

När PCSK9-hämmarbehandlingen är välfungerande och stabil, vanligen inom sex månader efter behandlingsstart, kan patienten i normalfallet (åter)remitteras till ordinarie vårdgivare i Primärvården, som övertar ansvaret för den fortsatta, långsiktiga, uppföljningen (gäller Repatha och Praluent). I de fall där patienten av annan orsak följs långsiktigt och regelbundet på den hjärt-, endokrin- eller medicinmottagning som initierat behandlingen, så kan även den långsiktiga uppföljningen av PCSK9-hämmarbehandlingen ske vid denna mottagning.

Cirka ett år efter behandlingsstart ansvarar ordinarie vårdgivare för ny provtagning (lipidstatus) för att utvärdera effekt och följsamhet. E-recept förnyas och provsvar återkopplas till patient. Därefter rekommenderas kontroller (inklusive provtagning) cirka en gång per år.

Om ordinarie vårdgivare har frågor kring PCSK9-hämmarbehandlingen (inklusive frågor om avslut) rekommenderas i första hand konsultationsremiss till den mottagning som initierat behandlingen.

Vid val av Leqvio, som är ett rekvisitionsläkemedel, bör behandlingen ges och långsiktigt följas upp vid hjärt-, endokrin- eller medicinmottagning.

Avsluta PCSK9-hämmarbehandling

När ordinarie vårdgivare bedömer att fortsatt preventiv LDL-sänkande behandling inte längre är meningsfull och till klinisk nytta för patienten, utifrån en begränsad förväntad överlevnad, komorbiditet och/eller andra förhållanden, bör behandlingen med PCSK9-hämmare avslutas. Om möjligt bör beslutet tas i samråd med patienten. Vid behov kan hjärt-, endokrin- eller medicinmottagningen konsulteras.

Utvalda referenser

- N Engl J Med 2017;376:1713-1722
- N Engl J Med 2018;379:2097-2107
- Lancet Diabetes Endocrinol 2023; 11: 109–19
- Nat Cardiovasc Res 2022;1:554–561
- Eur Heart J 2018;39:2546-2550
- Lancet Diabet Endocrinol 2022;10:330-340

- JAMA Cardiol 2021;6:139-147
- J Am Coll Cardiol 2021;78:421-33
- Circulation 2019;139:1483-92
- Circulation 2020;141:616-623
- Circulation 2018;138:756-766
- Circulation 2018;137:338-350
- J Am Coll Cardiol 2019;74:1167-76
- J Am Coll Cardiol 2024;83:652-664
- Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2019;5:47-54
- Eur Heart J 2022;43:830-833
- Circulation 2022;146:657-672
- Circulation 2023;147:1192-1203
- Eur Heart J 2020;41:111-188

Om riktlinjerna

Riktlinjerna gäller för Region Östergötland, Region Jönköpings län och Region Kalmar län. De är fastställda av regionalt programområde hjärt- och kärlsjukdomar i Sydöstra sjukvårdsregionen 2024-09-04. Arbetsgruppen har bestått av överläkare/docent Lennart Nilsson, RJL (sammankallande), överläkare Thomas Muhr, RÖ, överläkare Elin Good, RÖ och överläkare David Olson, RKL.