Familjär hyperkolesterolemi

Lars Svennberg
Överläkare VO Kardiologi Gävle/Sandviken

Familjär hyperkolesterolemi

Risk = sannolikhet x konsekvens

Familjär hyperkolesterolemi

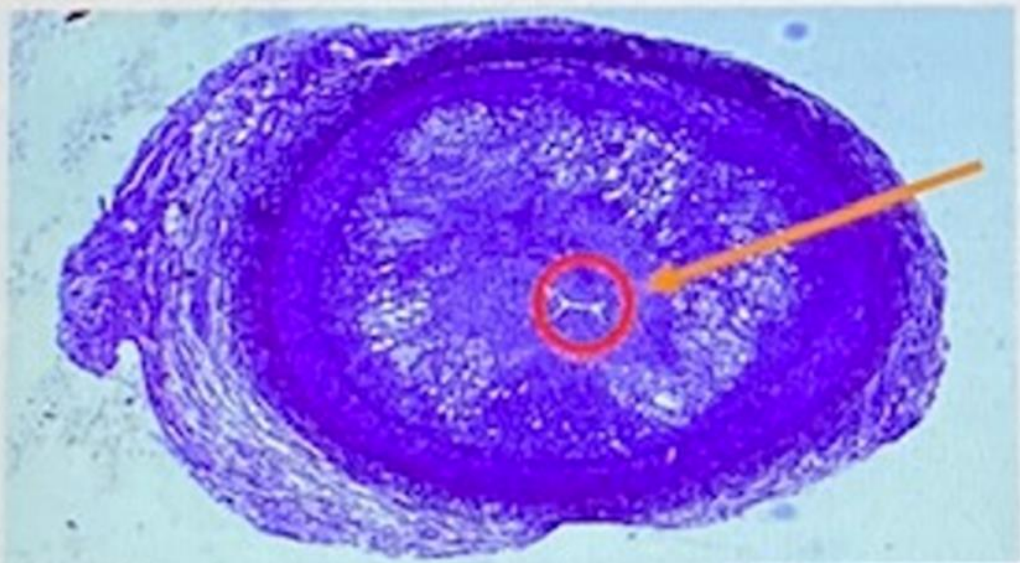
Risk = sannolikhet x konsekvens

FH = en relativt vanlig, allvarlig och *asymtomatisk* riskfaktor

Homozygous FH

Case report :

- 4-year-old boy with HoFH: c.1729T>C p.(Trp577Arg)(2x)
- LDL 20 mmol/L
- atorvastatin + ezetimibe; no substantial effect
- Died suddenly at age of 4;
  98% occlusion of left coronary artery



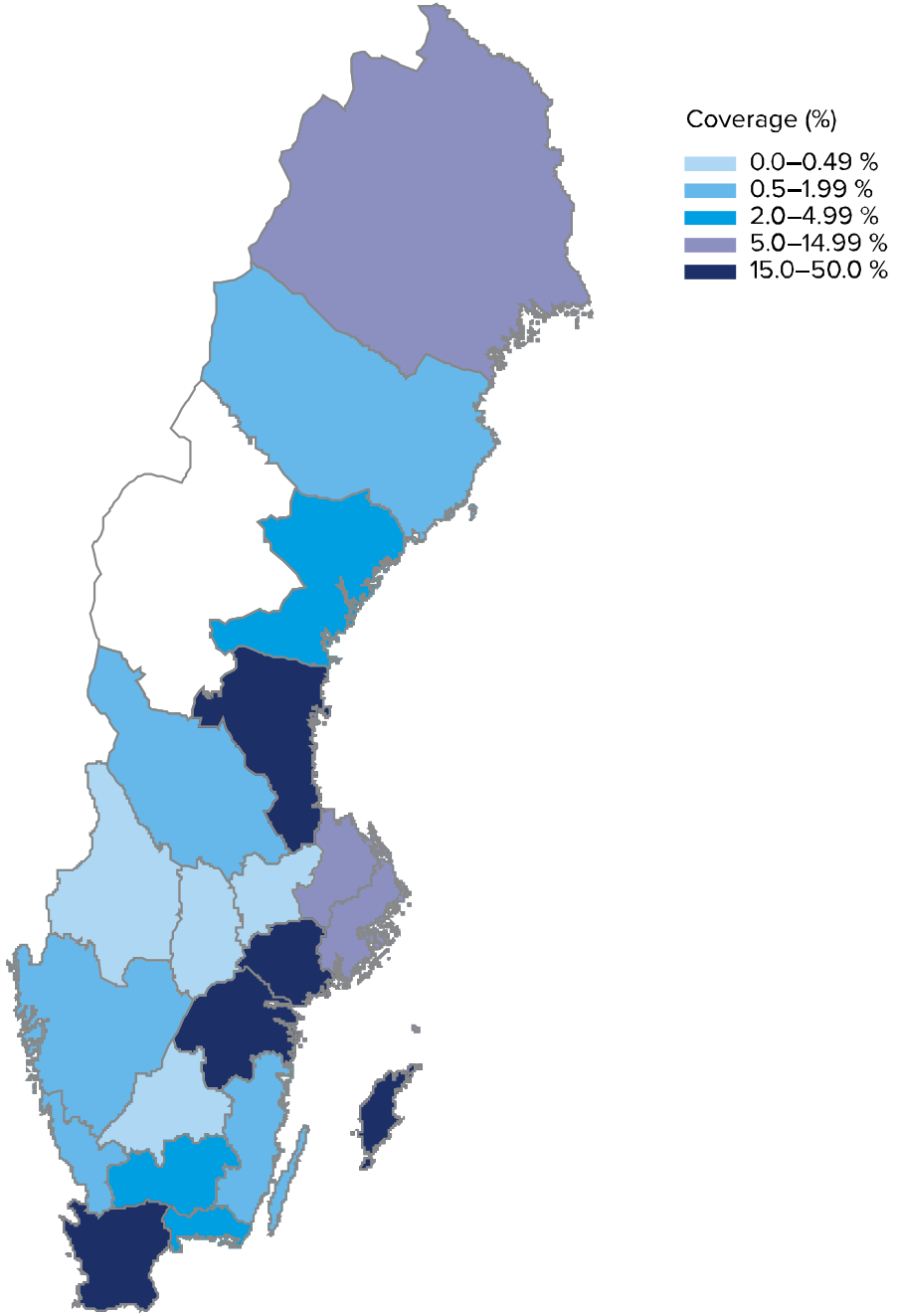
2% left where all the blood went through

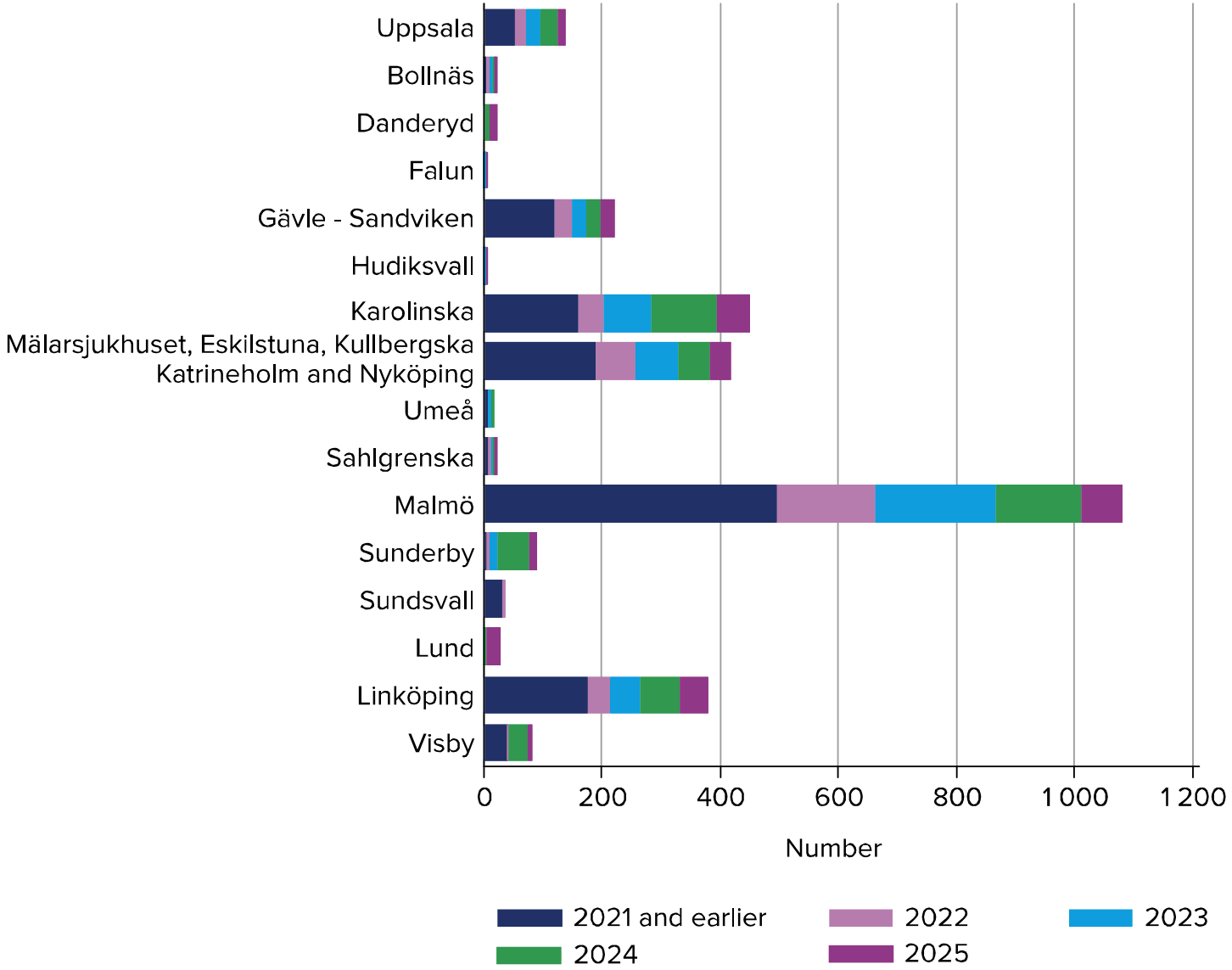
Widhalm et al, J Pediatr 2011; 158:167

Vilka av er arbetar på sjukhus som har en lipid/FH-mottagning?

Hur hittar vi dom?

Finns någon lokal struktur / rutin / vårdprogram för att hitta personer med FH?


Coverage (%)
0.0–0.49 %
0.5–1.99 %
2.0–4.99 %
5.0–14.99 %
15.0–50.0 %

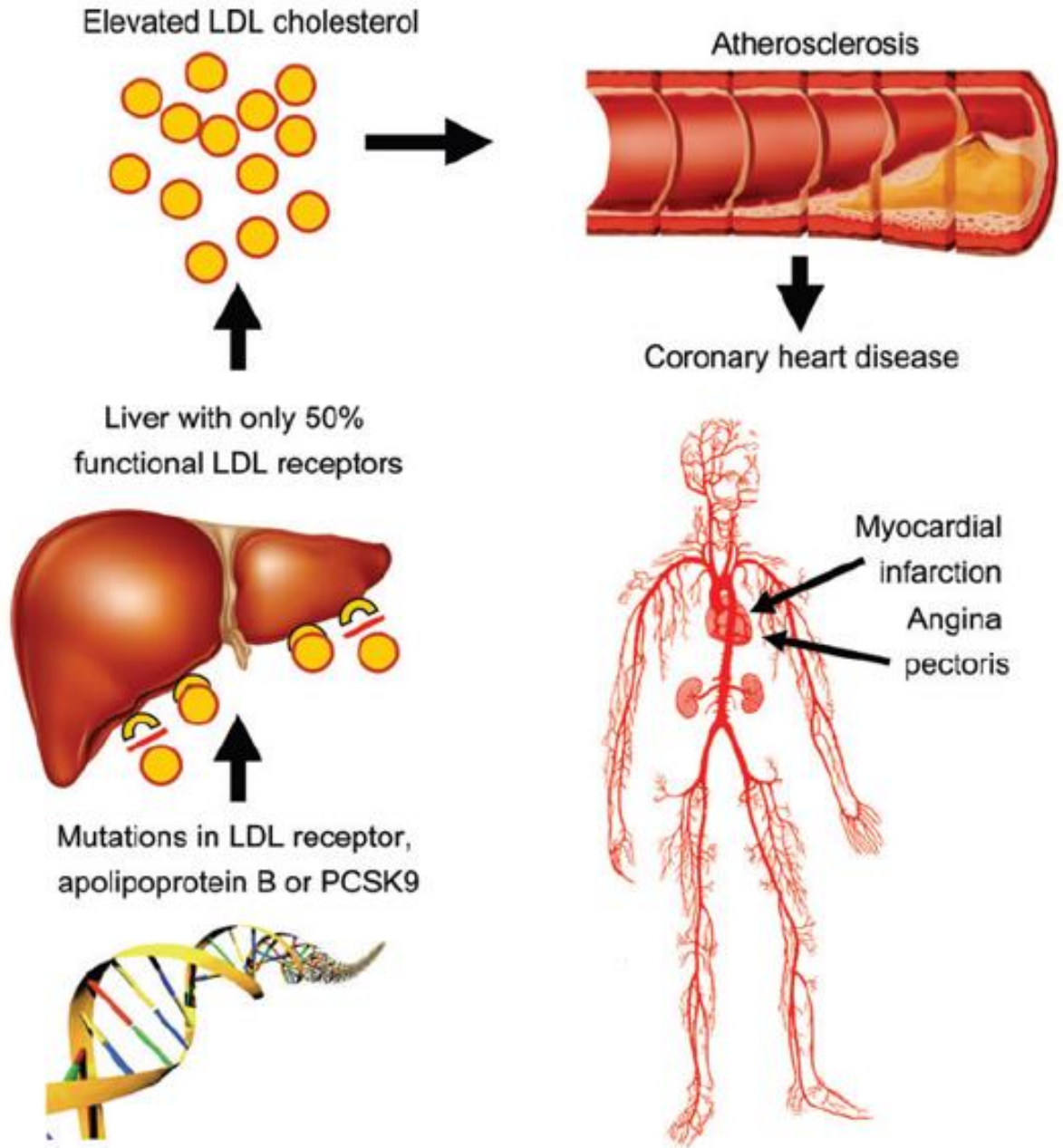

Uppsala
Bollnäs
Danderyd
Falun
Gävle - Sandviken
Hudiksvall
Karolinska
Mälarsjukhuset, Eskilstuna, Kullbergska
Katrineholm and Nyköping
Umeå
Sahlgrenska
Malmö
Sunderby
Sundsvall
Lund
Linköping
Visby
0
200
400
600
800
1 000
1 200
Number
2021 and earlier
2022
2023
2024
2025

FH är:

Autosomalt dominant ärftlig, monogen, hög penetrans

Vanligt

Lätt och i de flesta fall billigt att behandla


Elevated LDL cholesterol
Atherosclerosis
Coronary heart disease
Liver with only 50%
functional LDL receptors
Myocardial
infarction
Angina
pectoris
Mutations in LDL receptor,
apolipoprotein B or PCSK9

Obehandlad FH

Kranskärlssjukdom hos:

50% av män <50 år

30% av kvinnor <60 år

Ca 30% lever till 70 års ålder

Anders, född 1969

- Slutade röka vid 35
- Far hjärtinfarkt 35-årsåldern, avled vid 52 års ålder, farmor hjärtinfarkt 50-årsåldern, bror avled pga hjärtinfarkt vid 43 års ålder
- LDL 6,2
- Besök FH-sköterska , klinisk FH-diagnos 2022, negativt gentest (panel)
- Skeptisk till läkemedel, dåliga erfarenheter i familjen, frun ”felbehandlad”, vill leva naturligt

Anders, född 1969

Läkarbesök januari 2024:

- Vältränad, cyklar flera mil i högt tempo utan besvär
- Kan eventuellt tänka sig läkemedelsbehandling om han skulle ha påvisbara kranskärlsförändringar

Anders, född 1969

Läkarbesök januari 2024:

- Vältränad, cyklar flera mil i högt tempo utan besvär
- Kan eventuellt tänka sig läkemedelsbehandling om han skulle ha påvisbara kranskärlsförändringar

DT-angio:

- Uttalad kranskärlssjukdom, mutlipla plack i proximala och mellersta LAD, proximala CX, spridda plack i RCA som är ockluderad i mellersta delen
- Erbjuds ASA, betablockerare, statin. Vill avvakta med statin, accepterar övriga läkemedel

Anders, född 1969

Coronarangio/PCI april 2024

- Långsträckta stenoser mellersta LAD, stentas med 48 mm DES
- CTO-behandling RCA, stentas med 15 + 48 + 48 mm DES
- Erbjuds och accepterar rosuvastatin 40 mg dagligen
- Dagen efter behandlingen svar sekvensering, positiv

Återbesök maj 2025

- Välmående, inga ansträngningsrelaterade symtom
- Slutat med alla läkemedel
- Accepterar återinsättning av ASA, men ”aldrig mer statin”
- Erbjuds PCSK-9-hämmare alternativt inklisiran, vill tänka på saken

Anders, född 1969

Telefonkontakt oktober 2025

- Välmående, vill inte ha lipidsänkande medicinering

Återbesök april 2026

- Mår bra, inga hjärtsymtom
- Slutat med alla läkemedel
- LDL 6,3
- Accepterar återinsättning av ASA, men ”aldrig mer statin”
- Erbjuds ånyo PCSK-9-hämmare alternativt inklisiran, vill tänka på saken

FH i Sverige

Sveriges befolkning augusti 2026: 10610500 personer

FH Prevalens 1/300

Ca 35000 personer med FH

Hur hittar vi dom?



FH-mottagningen Gävle/Sandviken

Remissbedömning – ansvarig läkare

Sköterskebesök

FH-rond

Samarbete med barnklinik

Diagnostik

E78.0A-diagnosen bör fastställas av specialistläkare med erfarenhet av familjär hyperkolesterolemi (FH)

Diagnostik

E78.0A-diagnosen bör fastställas av specialistläkare med erfarenhet av familjär hyperkolesterolemi (FH)

Genetisk – enkelt

Klinisk – inte lika enkelt

Tips: Lipidföreningens hemsida

Dutch Lipid Clinic Network kriterier

1. Familjeanamnes
2. Patientens anamnes
3. Patientens fysikaliska status
4. Patientens LDL-kolesterol
5. Genetisk utredning

Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria/score

	Poäng
Hereditet	
Förstagradssläkting med tidig hjärt-kärlsjukdom (man <55 år; kvinna <60 år)	1
eller	
Förstagradssläkting med LDL över 95-percentilen för ålder och kön	1
Förstagradssläkting med senxantom eller arcus corneae	2
eller	
Barn (<18 år) med LDL över 95-percentilen	2
Anamnes	
Patient med tidig koronarsjukdom (åldersgränser se ovan)	2
Patient med tidig cerebrovaskulär sjukdom eller perifer artärsjukdom	1
Klinik	
Senxantom	6
Arcus cornealis före 45 år	4
Kolesterol	
LDL ≥8,5 mmol/l	8
LDL 6,5–8,4 mmol/l	5
LDL 5,0–6,4 mmol/l	3
LDL 4,0–4,9 mmol/l	1
DNA-test	
Mutation i gen för LDL-receptor, APOB eller PCSK9	8
Summa poäng	
Säker diagnos FH	>8
Sannolikt FH	6–8
Möjlig FH	3–5
FH osannolikt	0–2

Diagnoskriterier

Svensk Lipidförening rekommenderar följande diagnostiska kriterier:

- Genetisk verifierad FH (8p)
- DLCN-poäng ≥ **6 p** om > 45 år el ≥ **4 p** om < 45 år (oberoende av gentest)
- Individuell bedömning - exempel:
  - Proband är adopterad eller haft en förälder som avlidit tidigt av annan än orsak än kardiovaskulär sjd och där utredning om det förelåg hyperkolesterolemi inte är möjlig.
  - Patient med 4 p men > 45 år som har barn > 18 år med LDL > 4,9 mmol/l .

Behandling

- Max tolerabla dos högpotent statin
- Ezetimibe
- PCSK9-hämmare
- Inklisiran
- (Resiner)
- Aferes
- Bempedinsyra (?)

Initiering och uppföljning av behandling med PCSK9-hämmare

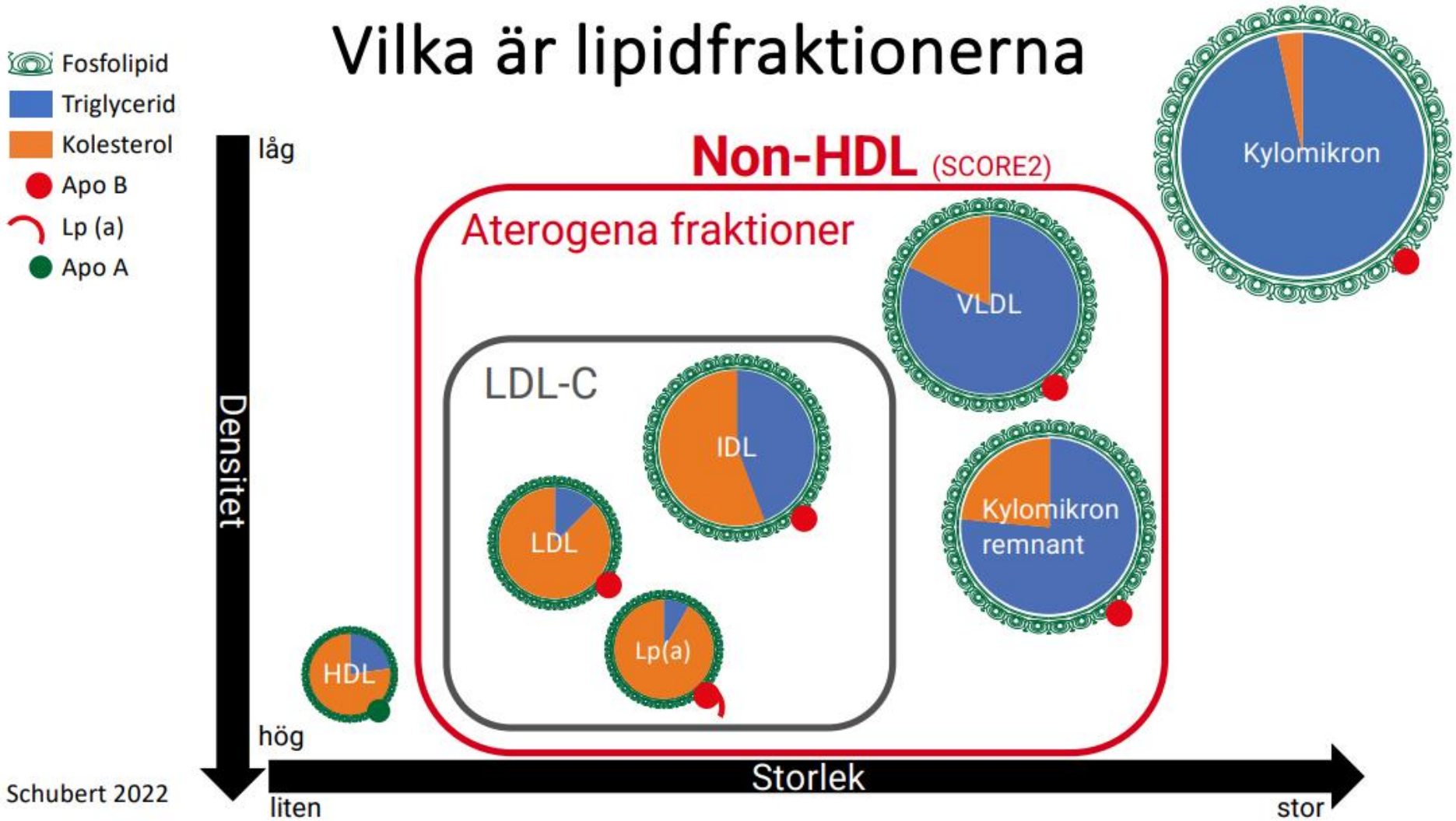
PCSK9-hämmarna evolokumab (Repatha) och alirokumab (Praluent) har i kliniska prövningar vid aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom visat mycket effektiv LDL-sänkning ovanpå statinbehandling i hög dos och mycket få biverkningar (huvudsakligen besvär vid injektionsstället). Studierna skiljer sig åt avseende upplägg och patienter som studerats, men visar båda en cirka 1,5 procent absolut riskreduktion av kombinerade kardiovaskulära händelser under 2,2–2,8 års behandling.

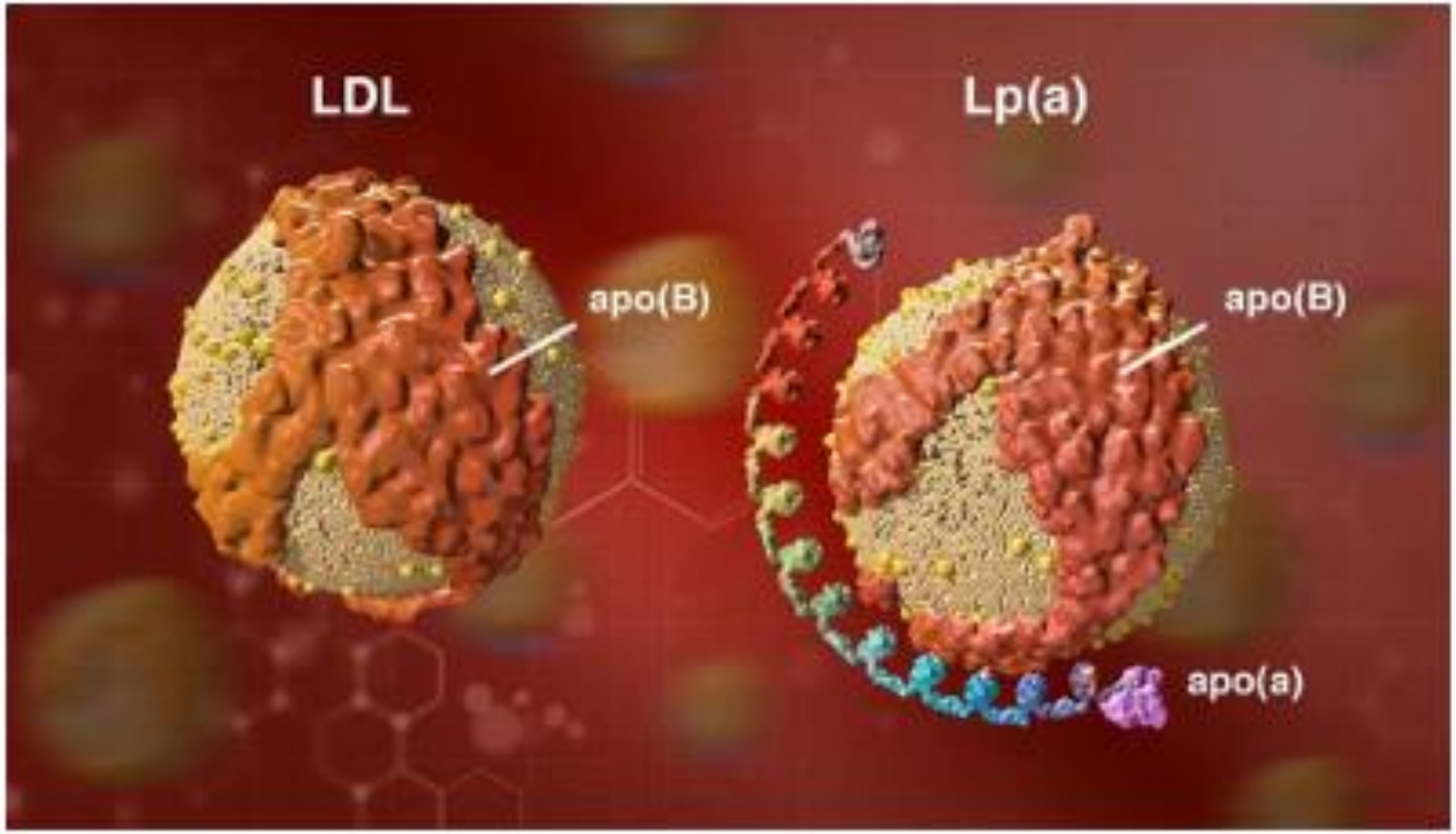
Enligt TLV subventioneras evolokumab (Repatha) och alirokumab (Praluent) (TLV-beslut senast uppdaterat september 2024):

- Vid diagnostiserad aterosklerotisk hjärt- och kärlsjukdom som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol ≥1,8 mmol/l.
- Vid diagnostiserad heterozygot familjär hyperkolesterolemi som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol ≥2,6 mmol/l.
- Vid homozygot familjär hyperkolesterolemi (Repatha).
- Vissa patienter med diagnostiserad diabetes mellitus och hög kardiovaskulär risk som trots maximal tolererbar behandling med statin och ezetimib har kvarstående LDL-kolesterol på ≥2,6 mmol/l.

Kom ihåg Anders

Lipoprotein (a)


Vilka är lipidfraktionerna
Fosfolipid
Triglycerid
Kolesterol
Apo B
Lp (a)
Apo A
Non-HDL (SCORE2)
Aterogena fraktioner
LDL-C
Kylomikron
VLDL
IDL
LDL
Kylomikron remnant
Lp(a)
HDL
låg
Densitet
hög
Storlek
liten
stor
Schubert 2022


LDL
apo(B)
Lp(a)
apo(B)
apo(a)

Lp(a)

Lipoproteinpartikel mindre än LDL, kopplad till LDL

- Aterogen, pro-inflammatorisk, pro-trombotisk
- Ökar risk för kranskärlssjukdom, stroke, PAD, hjärtsvikt, aortastenos, kardiovaskulär död

Förhöjt Lp(a) = genetisk lipidrubbning, dominant ärftlighet

Påverkas mycket litet av kost och livsstil

Tämligen stabil nivå genom livet

Lp(a)

Ca 20% av befolkningen har nivåer >105 nmol/L ⇔ ökad CV risk

>430 nmol/L ⇔ livstidsrisk i nivå med heterozygot FH

Statiner sänker inte Lp(a)

PCSK-9-hämmare, inklisiran, aferes, antisense-oligonukleotider kan sänka Lp(a)

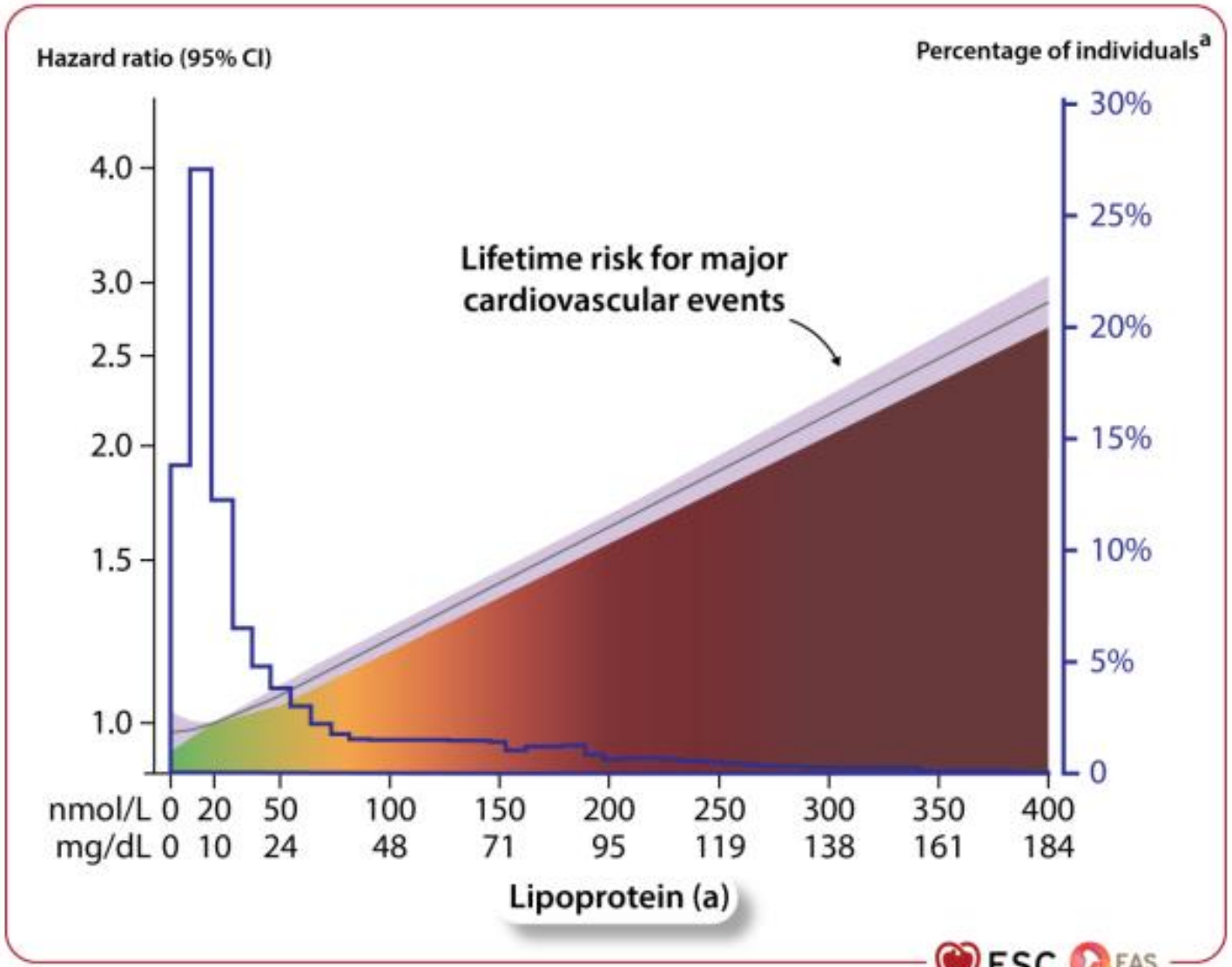
Varför mäta Lp(a)?

Varför mäta Lp(a)?

Identifiera personer som kan ha särskilt stor nytta av behandling av påverkbara riskfaktorer

Figure 3

Association between Lp(a) levels and lifetime risk of major cardiovascular events.



2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias
(European Heart Journal; doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190)

Risknivåer och klinisk tolkning

Risk	Lp(a)			Tolkning/klinisk betydelse
	nmol/L	g/L	Percentil	
Låg-måttlig nivå	<105	<0,5	<80	• Nivå utan ökad kardiovaskulär risk. Sedvanlig riskbedömning och behandling.
Hög nivå	>105	>0,5	≥80	• Ökad risk för aterosklerotisk hjärt–kärlsjukdom. • Motiverar intensiv LDL-sänkning och optimering av övriga riskfaktorer • Utan kranskärlssjukdom: omklassificera till högre SCORE2-riskkategori och överväg mer intensiv primär-prevention • Vid etablerad sjukdom: överväg stramare behandlingsmål (t.ex. för LDL)
Extremt hög nivå	>430	>1,8	≥99	• Extrem risk, likvärdig heterozygot familjär hyper-kolesterolemi • Intensiv primär- och sekundärprevention (t.ex. LDL <1,0 mmol/L, systoliskt BT <120 mmHg, maximalt behandlad diabetes) • Överväg kontakt med lipid-/kardiolog-/endokrinolog-mottagning • Familjescreening bör övervägas

Horizon-studien

- Fas 3 RCT, dubbelblind, placebokontrollerad
- 8323 patienter med tidigare hjärtinfarkt, stroke eller PAD
- Lp(a) $\geq$ 149 nmol/L
- Pelacarsen 80 mg subcutant 1 g/mån vs placebo
- Pelacarsen = en antisense-oligonukleotid som hämmar syntesen av Lp(a)
- Kombinerad endpoint CV död, hjärtinfarkt, stroke, akut revaskularisering

Horizon-studien

”Topline-resultat” kommunicerade från Norvartis:

Lp(a) sänktes effektivt men ingen effekt på primär endpoint

Horizon-studien

Publicerad 7/11

Baseline Lp(a) median 236 nmol/L

Pelacarsen median 64 nmol/L

4,7 års uppföljning

MACE 12,1% placebo, 12,3 % pelacarsen

Horizon-studien

- Startad 2019 – Covid?
- Svårt få ytterligare effekt hos välbehandlade patienter?
- Sekundärprofylax – annan effekt om primärproflax?
- För kort uppföljning?
- För homogen grupp? – huvudsakligen vita män
- Olika effekt i olika subgrupper?
- Riskmarkör / riskfaktor?
- Annat?