

Lassi Nelimarkka

LT, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
Tyks, Medisiininen toimialue endokrinologia

**Markus Juonala**

LT, professori, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
Turun yliopisto, kliininen laitos, sisätautioppi;
Tyks, Medisiininen toimialue, endokrinologia.



Hyperkolesterolemian uudet hoitosuosituksukset

Syksyllä 2019 Euroopan kardiologi- ja ateroskleroosiyhdistykset (European Society of Cardiology (ESC) ja European Atherosclerosis Society (EAS)) julkaisivat yhdessä uuden dyslipidemioiden hoitosuosituksen, jonka pohjalta päivitettiin myös kotimainen dyslipidemioiden Käypä hoito-suositus, joka julkaistiin 25.1.2021.

Dyslipidemialla tarkoitetaan tilaa, jossa plasman LDL-kolesterolipitoisuus on yli 3,0 mmol/l tai triglyseridipitoisuus on yli 1,7 mmol/l tai HDL-kolesterolipitoisuus on pieni (miehillä alle 1,0 mmol/l ja naisilla alle 1,2 mmol/l). Dyslipidemioiden diagnostiikka perustuu plasman (tai seerumin) kokonais-, HDL- ja LDL-kolesterolin sekä triglyseridien pitoisuuksien määrittämiseen. Dyslipidemioiden hoidon päätavoitteena on ehkäistä ateroskleroottista valtimotautia ja hoito perustuu valtimotaudin kokonaisriskin arvioon joko 1) aikaisemmin todetun valtimotaudin tai vastaavan riskin aiheuttavan sairauden (diabetes, krooninen munuaissairaus, familiaalinen hyperkolesterolemia (FH-tauti) perusteella tai 2) terveillä henkilöillä suomalaiseseen väestöaineistoon perustuvalla FINRISKI-laskurilla tehtyyn riskiarvioon. Tässä kirjoituksessa keskitymme ainoastaan hyperkolesterolemian uusiin hoitosuosituksiin.

Väestötasolla tärkeimmät lipidien tavoitearvot ovat kokonaiskolesterolipitoisuus alle 5,0 mmol/l ja LDL-kolesterolipitoisuus alle 3,0 mmol/l. Uusimmassa hoitosuosituksessa on aiemman kolmen riskiluokan sijaan neljä riskiluokkaa, jotka eroavat toisistaan plasman LDL-kolesterolipitoisuustavoitteen osalta. Pienen riskin ryhmään kuuluvat ne henkilöt, joiden FINRISKI-laskurilla arvioitu valtimotaudin riski on alle 2 % ja heillä LDL-kolesterolin pitoisuustavoite on alle 3,0 mmol/l eli sama kuin yleinen väestötavoite. Kohdalaisen riskin ryhmään kuuluvien laskennallinen riski on 2–9 % ja heidän LDL-kolesterolin pitoisuustavoite on alle 2,6 mmol/l.

Tärkeimmät kohderyhmät ovat suuren riskin ja erityisen suuren riskin potilaat. Suuren riskin ryhmään kuuluvat ne henkilöt, joiden laskennallinen riski on 10–14 % tai heidän sairautensa lisää merkittävästi riskiä sairastua ateroskleroottiseen valtimotautiin. Tyyppiesi-

merkkinä suuren riskin ryhmään kuuluvista ovat mm. kaikki henkilöt, joilla on merkittäviä yksittäisiä riskitekijöitä, kuten verenpaine $\geq 180/110$ mmHg, kokonaiskolesteroli $> 8,0$ mmol/l tai LDL-kolesteroli yli 4,9 mmol/l. Suuren riskin ryhmään kuuluvat myös mm. yli 10 vuotta diabetesta sairastaneet potilaat, joilla ei ole todettu kohde-elinvauriota, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR_{EPI} 30–59 ml/min) sairastavat sekä FH-tautipotilaat ilman muita riskitekijöitä. Uudessa hoitosuosituksessa suuren riskin ryhmän LDL-kolesterolipitoisuustavoite on laskettu aikaisemmasta alle 2,6 mmol/l:sta alle 1,8 mmol/l:iin.

Erityisen suuren riskin ryhmään kuuluvat henkilöt, joilla on todettu ateroskleroottinen valtimotauti kuvantamistutkimuksin tai jotka ovat sairastaneet jo sydän- tai valtimotautitapahtuman (mm. kaikki sepelvaltimotautikohtauksen ja aivoinfarktin sairastaneet) tai heillä on erityisen suuri riski sairastua valtimotautiin, kuten diabetesta sairastavat, joilla on todettu jokin kohde-elinvaurio tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR_{EPI} < 30 ml/min) sairastavat. Erityisen suuren riskin ryhmään kuuluvat myös ne oireettomat henkilöt, joiden riski sairastua sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen seuraavien 10 vuoden aikana on FINRISKI-laskurin mukaan vähintään 15 %. Erityisen suuren riskin ryhmän LDL-kolesterolin pitoisuustavoite on vastaavasti laskettu aikaisemmasta 1,8 mmol/l:sta alle 1,4 mmol/l:iin.

FINRISKI-laskuri on oiva päätöksenteon apuväline klinikolle erityisesti epäselvissä tilanteissa, mutta on syytä muistaa, että FINRISKI-laskuri voi aliarvioida niiden henkilöiden riskiä, joilla on metabolinen oireyhtymä (MBO) ja vastaavasti yliarvioida esim. 70–74-vuo-

Sydän- ja verisuoniperäisen riskin luokittelu ja LDL-kolesterolitavoitteet

Riskiluokka	FINRISKI	Tavoite LDL-kol pitoisuudelle	
Pieni	< 2 %	alle 3,0 mmol/l	
Kohtalainen	2–9 %	alle 2,6 mmol/l	Nuoret potilaat – tyypin 1 diabetes < 35 vuotta; – tyypin 2 diabetes < 50 vuotta), diabeteksen kesto < 10 vuotta, ei muita riskitekijöitä
Suuri	10–14 %	alle 1,8 mmol/l	Henkilöt, joilla on merkittävästi suurentuneita yksittäisiä riskitekijöitä, erityisesti kokonaiskolesteroli > 8 mmol/l, LDL-Kol $> 4,9$ mmol/l tai verenpaine $\geq 180/110$ mmHg – FH ilman muita merkittäviä riskitekijöitä – diabetes ilman kohde-elinvauriota, vähintään 10 vuotta kestänyt diabetes tai lisäksi jokin muu riskitekijä – keskivaikea krooninen munuaissairaus (eGFR 30–59 l/min/1,73 m ²)
Erittäin suuri	≥ 15 %	alle 1,4 mmol/l	Joko kliinisesti tai kuvantamalla todettu dokumentoitu ateroskleroottinen sydän- tai verisuonisairaus – Diabetes, johon liittyy kohde-elinvaurio*, tai vähintään kolme merkittävää riskitekijää tai pitkäkestoisen (> 20 vuotta) tyypin 1 diabeteksen varhainen puhkeaminen – Vaikea krooninen munuaissairaus (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)

*) lisääntynyt albuminuria, retinopatia ja neuropatia.

tiaiden perusterveiden henkilöiden riskiä tilanteissa, joissa iän lisäksi ei ole muita merkittäviä riskitekijöitä todettavissa (verenpaine, diabetes, dyslipidemia, tupakointi). FINRISKI-laskuria ei voi käyttää yli 74-vuotiailla, vaan heillä lääkehoidon tarvetta ja tavoitteita pitää arvioida yksilöllisesti ja muilla perusteilla.

Jos potilaalla todetaan varhainen valtimotauti (esim. sepelvaltimotauti miehellä alle 55-vuotiaana tai naisella alle 65-vuotiaana), on muistettava perinnöllisen dyslipidemian mahdollisuus. Kliinikon kannalta kaksi tärkeintä ja yleisintä perinnöllistä dyslipidemiaa ovat familiaalinen hyperkolesterolemia (FH) ja familiaalinen kombinoitunut hyperlipidemia (FKH). FH on autosomissa vallitsevasti periytyvä monogeeninen sairaus, jonka yleisin syy on LDL-reseptorigeenin (LDLR) (harvemmin APOB- tai PCSK9-geenin) mutaatio. Heterotsygoottisen FH:n esiintyvyys on arviolta 1/400–1/650 ja siihen liittyvä sepelvaltimotaudin riski on yli 10-kertainen muuhun väestöön verrattuna. Ilman tehokasta hoitoa FH-potilas sairastuu tyypillisesti sepelvaltimotautiin varhaisemmalla iällä.

FKH:aa esiintyy 1–2 %:lla väestöstä ja jopa 11–14 %:lla varhain sepelvaltimotautiin sairastuneista. FKH:n patogeneesi selittyy perimän ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksesta. Molekyylogeneettiset tutkimukset ovatkin harvoin hyödyllisiä. Kliininen diagnostiikkakin on haasteellista, sillä FKH-potilaalla ja hänen sukulaisillaan esiintyy sekamuotoisen dyslipidemian erilaisia ilmenemismuotoja, kuten hyperkolesterolemiaa, hypertriglyseridemiaa tai näiden yhdistelmiä.

Dyslipidemioiden uudet hoitosuosituksiset asettavat myös uusia hoidollisia haasteita LDL-kolesterolin pitoisuusta-

voitteiden saavuttamiseksi. Ruokavalio- ja elämäntapahoidon lisäksi monilla potilailla tarvitaan lääkehoitoa, jonka kulmakivenä on statiinihoito. Statiini on ensisijainen lääkevalinta kaikissa tilanteissa. Statiinin valintaan vaikuttavat mm. kuinka paljon LDL-kolesterolia on laskettava LDL-kolesterolipitoisuustavoitteen saavuttamiseksi, potilaan muu lääkehoito ja muut sairaudet. Mikäli asetettua LDL-kolesterolipitoisuustavoitetta ei saavuteta maksimaalisella siedetyllä statiiniannoksella, niin suositellaan hoidon tehostamista etsetimibillä. Suuren ja erityisen suuren riskin potilailla lääkehoitoa voidaan edelleen tehostaa aloittamalla PCSK9-estäjähoito statiini- ja etsetimibihoidon rinnalle. Tällä hetkellä markkinoilla on kaksi PCSK9-estäjää, alirokumabi ja evolokumabi, joille on mahdollista anoa rajoitettua perus- tai jopa erityiskorvattavutta FH-tautiin ja sekamuotoiseen dyslipidemiaan tietyin edellytyksin. Peruskorvausoikeus myönnetään FH-taudin hoitoon, kun potilaan käyttämästä muusta veren rasva-arvoja alentavasta lääkehoidosta (ml. suurin siedetty statiiniannos ja etsetimibi) huolimatta tai näiden hoitojen ollessa vasta-aiheisia tai haittojen vuoksi soveltumattomia potilaan LDL-kolesterolipitoisuus on yli 2,6 mmol/l, silloin kun potilaalla on todettu ateroskleroottinen valtimosairaus (sepelvaltimotauti, aivovaltimosairaus, suurten valtimoiden kuten aortan ateroskleroosi tai ääreisvaltimosairaus), tai yli 5,0 mmol/l, silloin kun potilaalla ei ole todettu ateroskleroottista valtimosairautta.

Peruskorvausoikeus voidaan myöntää hyperkolesterolemian ja sekamuotoisen dyslipidemian hoitoon ateroskleroottista valtimosairautta (sepelvaltimotauti, aivovaltimosairaus, suurten valtimoiden kuten aortan

ateroskleroosi tai ääreisvaltimosairaus) sairastaville aikuisille, kun potilaan käyttämästä muusta veren rasva-arvoja alentavasta lääkehoidosta (ml. suurin siedetty statiiniannos ja etsetimibi) huolimatta tai näiden hoitojen ollessa vasta-aiheisia tai haittojen vuoksi soveltumattomia ja potilaan LDL-kolesterolipitoisuus on yli 3,6 mmol/l tai yli 2,6 mmol/l, silloin kun potilaalla on jokin seuraavista kriteereistä: diabetes, johon liittyy kohde-elinvaurio, vakava tai laaja ateroskleroottinen tauti tai nopeasti etenevä ateroskleroottinen tauti.

Inklisiraani on uusin ja samalla ensimmäisiä hyperkolesterolemian hoitoon tarkoitettuja oligonukleotidilääkkeitä. Inklisiraani vaikuttaa RNA:han estäen PCSK9-proteiinin tuotantoa maksasolussa, joten vaikutusmekanismi on erilainen kuin alirokumabilla ja evolokumabilla, jotka ovat monoklonaalisia vasta-aineita PCSK9:ää kohtaan estäen sen toiminnan. Tutkimuksissa on osoitettu inklisiraanin LDL-kolesterolitasoja laskevan tehon olevan PCSK9-estäjiä vastaava, mutta päätapahtumanäyttöä ei vielä ole. Inklisiraani voidaan aloittaa esim. potilaille, joille PCSK9-estäjät eivät ole jostain syystä sopineet. Inklisiraanille on 1.10.2021 alkaen myönnetty rajoitettu perus- ja erityiskorvattavuus samoin edellytyksin kuin alirokumabille ja evolokumabille (kts. kriteerit edellä).

Loppusanat

Hyperkolesterolemian hoidon päätaivoitteena on ehkäistä ateroskleroottista valtimotautia ja hoito perustuu valtimotaudin kokonaisriskin arviointiin. Oireettomilla henkilöillä FINRISKI-laskuri on oiva apuväline kokonaisriskin arviointiin tietyin rajoituksin. Uusimassa hoitosuosituksessa on aiemman kolmen riskiluokan sijaan muodostettu

neljä riskiluokkaa: pieni, kohtalainen, suuri ja erityisen suuri riski. Hyperkolesterolemian hoito kohdistuu LDL-kolesterolipitoisuuden alentamiseen ja riskiluokasta riippuen LDL-kolesterolipitoisuustavoitteena on alle 3,0 mmol (yleinen tavoite väestötasolla), alle 2,6 mmol/l, alle 1,8 mmol/l tai alle 1,4 mmol/l. Elämäntapa- ja ruokavaliohoito muodostavat hoidon perustan, mutta usein joudutaan turvautumaan lääkehoitoon LDL-Kol-pitoisuustavoitteiden saavuttamiseksi. Lääkehoidon perustan muodostavat statiinit ja tarvittaessa hoitoa tehostetaan yhdistämällä rinnalle etsetimibi, PCSK9-estäjä tai inkliisiraani.

Kirjallisuutta:

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2019) 00, 1–78; doi:10.1093/eurheartj/ehz455

Dyslipidemat. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2021 (viitattu 18.11.2021). Saatavilla Internetissä: www.kaypahoito.fi

A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnav A, Simon A. *N Engl J Med*. 2017 Jan 5;376(1):41–51. doi: 10.1056/NEJMoa1609243.

Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507–1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387.

Kela. 388 Alirokumabi, evolokumabi ja inkliisiraani perhehoitoon hyperkolesterolemian hoidossa. (<https://www.kela.fi/laake388>)

Kela. 3015 Alirokumabi, evolokumabi ja inkliisiraani hyperkolesterolemian ja sekamuotoisen dyslipidemian hoidossa. (<https://www.kela.fi/laake3015>)



Ota yhteyttä ja kysy lisää

llrekry@plusterveys.fi

puh. 040 131 3827

plusterveys.fi/tietoa-meista



 **plusterveys**
LÄÄKÄRIT

MIETIKÖ TYÖSKENTELYÄ YKSITYISSEKTORILLA?

PlusTerveudessa voit nauttia työntekijän eduista ja ammatinharjoittajan vapaudesta.

100 % suomalainen PlusTerveys Lääkärit Oy tarjoaa joustavan työsuhtemallin yksityissektorilla työskenteleville lääkäriille. PlusTerveys Lääkärit Oy tuottaa yksityisiä lääkäri-, fysioterapia- ja psykoteriapalveluita. Meillä valitset itse missä lääkärikeskuksessa tai toimipisteessä haluat ottaa vastaan potilaita. Löydät myös avoimia työpaikkoja psykoterapia- ja psykiatrikeskuksistamme. Hoidamme hallinnolliset asiat puolestasi.