

# PCSK9-HEMMERE – ET NYTT POTENT LDL- KOLESTEROLSENKENDE PRINSIPP

*Kjetil Retterstøl<sup>1,2</sup> og Gisle Langslet<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Lipidklinikken, Medisinsk klinikk, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, <sup>2</sup>Avdeling for ernæringsvitenskap, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo*

Høsten 2015 ble to nye kolesterolsenkende medikamenter godkjent for bruk i Norge. Dette er medikamenter som gis som injeksjon hver 2. eller hver 4. uke og som senker low density lipoprotein (LDL)-kolesterol med 50-60 %, en effekt som er minst like kraftig som effekten av maksimal dose av våre mest potente statiner. Medikamentklassen kalles PCSK9-hemmere og representerer et helt nytt prinsipp i kolesterolsenkende behandling. Medikamentene er monoklonale antistoffer, og enzymet som hemmes heter proprotein-convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), som opprinnelig hadde navnet nevral apoptose-regulerende konvertase-1 (NARC-1) (1). Genet for PCSK9 uttrykkes sterkest i lever og tarm, men finnes også i nyre og i nervesystemet, og det ble først beskrevet å ha en rolle i differensiering av nevroner og leverregenerasjon (1).

## Oppdagelsen av PCSK9-mutasjon som en ny årsak til familiær hyperkolesterolemi (FH)

Med tanke på all den imponerende forskningen som kartla low density lipoprotein (LDL)-reseptoren i 1976, og de senere detaljerte beskrivelsene av kolesterolmetabolismen på molekylært nivå, var funnet av PCSK9 en stor og helt uventet oppdagelse. Da Goldstein og Brown fikk nobelprisen i medisin og fysiologi i 1985 for å beskrive LDL-reseptoren (2), var ønsket om å behandle pasienter med FH en sterk motivasjon for forskningen. Historien gjentok seg da FH var en helt sentral modell for å forstå betydningen av PCSK9. Abifadel et al. beskrev at overproduksjon av PCSK9 («gain of function»-mutasjon) ga høyt LDL-koles-

terol og prematur kardiovaskulær sykdom (3), og allerede i mai året etter publiserte Trond Leren funn av mutasjoner som ga økt PCSK9 og forårsaket FH hos 3 norske pasienter (4). Leren gruppe beskrev videre hvordan mutasjonene medførte 23 % reduksjon i LDL-reseptorer på cellenes overflate og 38 % reduksjon i cellenes opptak av LDL (5). Så langt hadde altså forskning på PCSK9-genet avdekket en ny, om enn ganske sjelden årsak til FH.

## Oppdagelsen av PCSK9-mutasjon som årsak til lavt LDL-kolesterol

Virkelig fart på forskningen ble det først i 2006. Da fant man mutasjoner i PCSK9 med motsatt effekt, altså redusert PCSK9-nivå («loss of function»). Disse mutasjonene ga lavere LDL-kolesterolnivå enn normalt (6). LDL-kolesterolnivået var imidlertid ikke så mye lavere. Én mutasjon ga 15 % lavere LDL-kolesterol og en annen mutasjon ga 28 % reduksjon. Det var derfor oppsiktsvekkende at disse moderat reduserte nivåene av LDL-kolesterol var assosiert med kraftig redusert risiko for koronar hjertesykdom. 15 % lavere LDL-kolesterol ga 47 % reduksjon i forekomst av koronar hjertesykdom, og 28 % reduksjon i LDL-kolesterol ga 88 % reduksjon i løpet av 15 år (6). Hvorfor ga slike beskjedne endringer i LDL-kolesterol så kraftig reduksjon i risiko? Hadde PCSK9 andre ukjente effekter?

## Akkumulert LDL-kolesterolbelastning (kolesterolbelastningsår)

Igjen kan vi bruke FH som modellsykdom for å få svar. Ved FH fødes man med høyt LDL-

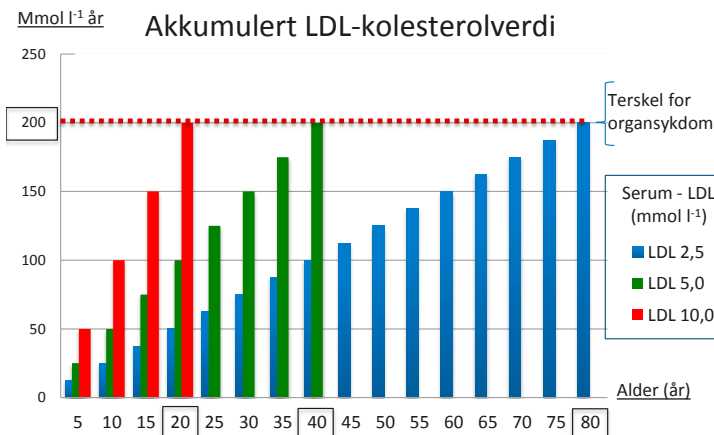
kolesterol. Arterieveggen har derved blitt eksponert for høyt LDL-kolesterol og akselerert aterosklerose helt fra fødsel. Antall år med høyt LDL-kolesterol er avgjørende for grad av aterosklerose. FH-mutasjon gir derfor en høyere risiko enn den mer vanlige situasjonen med høyt LDL-kolesterol som først debuterer i voksen alder (7). Motsett har personer med «loss of function» PCSK9-mutasjonen hatt livslangt lavt LDL-kolesterol og har derfor blitt beskyttet mot aterosklerose selv om kolesterolnivåene ikke har vært veldig lave. Den livslange eksponeringstiden forklarer den observerte kraftige reduksjon i risiko for koronarsykdom forårsaket av selv en moderat reduksjon i LDL-kolesterol. Tankegangen bygger på konseptet «akkumulert kolesterolbelastning» basert på LDL-kolesterolnivå i mmol/l ganget med antall år en har hatt dette kolesterolnivået. Det ble første gang benyttet for å vurdere risiko hos homozygote FH-pasienter med totalkolesterolverdier på 20-30 mmol/l (8). Konseptet er skissert i figur 1. Tre tenkte personer er tegnet inn: en normal person med LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l, en med heterozygot FH og LDL-kolesterol på 5,0 mmol/l og en med homozygot FH

og LDL-kolesterol på 10,0 mmol/l. Ved ubehandlet homozygot FH får man oftest koronarsykdom før 20 års alder, og man ser på figuren at terskelverdien på 200 mmol LDL-kolesterolår inntreffer ved en alder på 20 år. Ved heterozygot FH og LDL på 5,0 mmol/l ser man at terskelverdien nås ved 40 års alder, forenlig med observert alder ved første gangs innleggelse for koronarsykdom på 45 år i et stort norsk materiale på FH pasienter (ph.d. Liv Mundal). For normalpersonen med LDL-kolesterol på 2,5 mmol/l vil ikke den hypotetiske terskelverdien nås før ved 80 års alder.

Antall år med høyt LDL-kolesterol viser hvorfor det er viktig å komme tidlig i gang med behandlingen av FH. Det hjelper oss også å forstå fysiologien bak de «ufysiologisk» lave behandlingsmålene for LDL-kolesterol (1,8 mmol/l) i sekundærprofylakse. Ufysiologisk i anførselstegn, for 1,8 mmol/l er godt under laboratoriets nedre referansegrense for en person eldre enn 50 år. For yngre derimot er LDL-kolesterol på 1,8 mmol/l innenfor referanseområdet.

Det ble etter hvert klart at PCSK9-enzymet hadde stor betydning for nedbrytning av LDL-kolesterol i den humane

organisme. PCSK9 ble da et hett forskningsobjekt i forhold til kolesterolsenkende behandling. Man visste lite om eventuelle fysiologiske konsekvenser av å hemme PCSK9 og om det kunne ha betydning for noen vitale funksjoner. I 2006 fant man imidlertid «loss of function»-mutasjoner i begge PCSK9-gene til en frisk kvinne i 40 års alderen med meget lavt LDL-kolesterol (0,4 mmol/l) og ikke målbare verdier av PCSK9 i sirkulasjonen (9). Kvinnen hadde egne barn, hun var yrkesaktiv og velfungerende, noe som



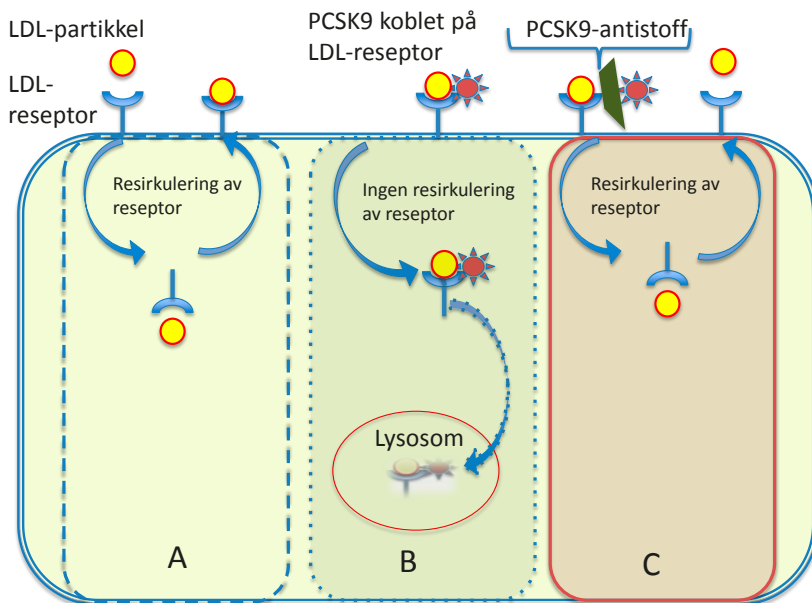
Figur 1. Figuren illustrerer konseptet «akkumulert kolesterolbelastning». Antall år med høyt LDL-kolesterol er assosiert med graden av aterosklerose. De røde søylene illustrerer en person med homozygot FH eller alvorlig heterozygot FH med LDL-kolesterol på 10 mmol/l. Ved alder 20 år vil denne personen ha nådd en teoretisk terskelskår på 200. De grønne søylene illustrerer en person med moderat alvorlig heterozygot FH og LDL-kolesterol på 5 mmol/l. Denne personen vil nå terskelskår 200 ved alder 40 år. De blå søylene illustrerer en person med normalt LDL kolesterol på 2,5 mmol/l. Denne personen vil nå terskelskår 200 ved alder 80 år. Figuren baserer seg på en teoretisk gjennomsnittsbetraktning der alle andre kardiovaskulære risikofaktorer holdes konstant.

inspirerte ytterligere til forskning på PCSK9 som et mulig mål for kolesterolsenkende behandling. Senere fant man enda en kvinne med homozygot «loss of function»-mutasjon (10). Medfødt PCSK9-mangel med derav følgende lavt LDL-kolesterol kan ut fra disse to kasuistikkene synes å være ufarlig.

## Hvordan PCSK9 regulerer LDL-reseptor

LDL reseptor uttrykkes i mange ulike cellyper, også i endotelceller og glatt muskulatur, men det er i hepatocytene effekten er viktig. Fysiologisk er leveren det altoverveiende viktigste organet som regulerer nivået av sirkulerende LDL. Dette kan illustreres

ved at personer som totalt mangler LDL-reseptorer (homozygot FH) får normalisert LDL etter levertransplantasjon. I Norge har vi ett slikt kasus. LDL-reseptorens funksjon er å transportere LDL-partikler fra sirkulasjonen og inn i levercellen (11). Når den har tatt med seg LDL-partikkelen inn i cellen, resirkulerer den tilbake til celleoverflaten for å hente en ny LDL-partikkel. Mangel på LDL-reseptorer på levercellenes overflate reduserer derfor opptaket av LDL-kolesterol fra sirkulasjonen, og dette er årsaken til FH. Så hvordan kan mutasjoner i PCSK9-genet gi FH? PCSK9-enzymet produseres i leveren og secernerer til sirkulasjonen i synergi med produksjonen av LDL-reseptor. Når PCSK9 treffer en LDL-reseptorer på levercellens



*Figur 2. Figuren illustrerer LDL-reseptoraktiviteten i en hepatocyt ved tre ulike situasjoner. Situasjon A er en normalsituasjon der LDL-reseptoren sitter på cellens overflate og fanger en LDL-partikkel (gul). LDL-reseptor med LDL-partikkel tas opp i cellen der LDL-partikkelen slippes fri slik at LDL-reseptoren kan gå tilbake til cellens overflate for å fange en ny LDL-partikkel. Lite LDL-reseptorer på cellens overflate resulterer i dårlig clearance av LDL-kolesterol og derved høyt nivå av sirkulerende LDL-kolesterol, slik som ved familiær hyperkolesterolemi (FH). Omvendt vil antall LDL-reseptorer øke ved statinbehandling slik at sirkulerende LDL-kolesterol faller. I situasjon B har LDL-reseptoren fått påkoblet et PCSK9-protein. LDL-reseptoren klarer likevel å ta opp den gule LDL-partikkelen, men når komplekset «LDL-partikkel/LDL-reseptor» kommer inn i cellen, blir LDL-reseptor dirigert til lysosomene for degradering i stedet for å bli transportert tilbake til cellens overflate. Økt degraderingen av LDL-reseptor vil etter hvert føre til færre LDL-reseptorer på cellens overflate og overproduksjon av PCSK9 kan derfor være en årsak til FH. Situasjon C illustrerer en person som behandles med PCSK9-hemmer. Antistoffet mot PCSK9 hindrer at det kobles på LDL-reseptor. LDL-reseptoren vil ikke bli degradert i lysosomene, men vil resirkulere tilbake til celleoverflaten. Resultatet av dette blir flere LDL-reseptorer på hepatocytens overflate og lavere sirkulerende LDL-kolesterol.*

overflate, fester den seg til reseptoren. Dette avgjør reseptorens skjebne, for når LDL-reseptoren har gjort sin jobb og tatt opp en LDL-partikkel og er påheftet PCSK9, blir den ikke resirkulert, men dirigert til lysosomene og degradert. Dette er illustrert i figur 2. En overproduksjon av PCSK9 fører altså til økt degradering av LDL-reseptorer, færre LDL-reseptorer på celleoverflaten og høyere sirkulerende LDL-kolesterol. Mangel på PCSK9 vil på den annen side gjøre at LDL-reseptorens levetid forlenges, slik at mye LDL-kolesterol kan fjernes og fører til lavt sirkulerende LDL-kolesterol.

## Hvordan nivåene av PCSK9 reguleres

Den intracellulære kolesterolkonsentrasjonen er nøye regulert, og transkripsjonsfaktoren sterol-regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2) har en helt sentral rolle (12). Hvis det er lite kolesterol intracellulært, aktiveres SREBP-2 slik at alle gener som øker intracellulært kolesterol aktiveres. LDL-reseptorgenet aktiveres, og flere LDL-reseptorer kommer til cellens overflate og bidrar til økt transport av kolesterol inn i cellen. Det er interessant at når statiner aktiverer SREBP-2(13), oppreguleres også PCSK9, altså en mekanisme for «negativ feedback». Denne feedback-sløyfen er spesiell fordi signalet fra cellens indre, PCSK9, går ut i sirkulasjonen for så å feste seg til LDL-reseptor og derved påvirke cellens intracellulære miljø. Det er vist at både simvastatin (14), atorvastatin (15) og rosuvastatin (16) øker nivået av sirkulerende PCSK9. Også kolesterolrik mat øker levercellens kolesterolopptak (i mus) og inaktiverer SREBP-2 som nedregulerer PCSK9 som igjen reduserer cellens kolesterolopptak (17). Daglig fysisk aktivitet er assosiert med lavere PCSK9-nivå over tid (18), muligens grunnet økt behov for intracellulært kolesterol. Flere andre transkripsjonsfaktorer involvert i kolesterolmetabolismen påvirker også syntesen av PCSK9 (19) som nå er akseptert som en viktig regulator av den normale humane kolesterolomsetningen selv om det er utfordrende å kartlegge hva som er direkte effekter eller utløst som følge av endringer i den intracellulære kolesterolkonsentrasjon.

## Monoklonale antistoffer mot PCSK9

To humane monoklonale antistoffer mot PCSK9 er foreløpig godkjent for bruk, alirokumab (Praluent®, Regeneron/Sanofi) og evolokumab (Repatha®, Amgen). Begge kom på markedet i Norge/Europa og USA høsten 2015. Pfizer har utviklet bokocizumab som er i fase III-utprøving og ennå ikke godkjent (20), mens Eli Lilly har utviklet et monoklonalt antistoff som er i fase II-utprøving (21). Også flere andre firmaer jobber med å utvikle sine monoklonale antistoffer som binder seg til sirkulerende PCSK9 som da ikke lenger kan binde seg til LDL-reseptoren. I figur 3 vises dynamikken mellom fritt (ubundet) monoklonalt antistoff (evolokumab), fritt sirkulerende PCSK9 og LDL-kolesterol i serum etter en enkelt subkutan injeksjon av to ulike doser monoklonalt antistoff (140 og 420 mg evolokumab) (22). Maksimal serumkonsentrasjon av monoklonalt antistoff nås 3-4 dager etter injeksjon, og allerede 4 timer etter injeksjon har nivået av fritt PCSK9 falt kraftig. Dette imiterer en tilstand med lavt sirkulerende PCSK9, tilsvarende «loss of function»-mutasjonene, og resulterer i betydelig redusert sirkulerende LDL-kolesterol. LDL-kolesterol reduseres med 50-60 % i forhold til placebo. Omtrent samme effekt ses ved ulike doseregimer, med og uten samtidig statinbehandling. HDL-kolesterol økes med ca. 6 %. Triglyserider reduseres noe variabelt fra 0-23 %, og lipoprotein(a) (Lp(a)) reduseres med 20-25 % (23). En slik reduksjon i Lp(a) har mulig klinisk relevans, men mekanismen bak effekten på Lp(a) er fortsatt ukjent. Man har tidligere ment at Lp(a) ikke tas opp via LDL-reseptoren, men i en ny eksperimentell studie fant man at den særlig kraftige økningen i tetthet av LDL-reseptorer på celleoverflaten var årsaken til at PCSK9-hemmere senker Lp(a) (24), men en annen studie peker på scavenger reseptor B1 som særlig viktig (25). Helt nylig ble det presentert data på European Atherosclerosis Society-møtet i 2016 der aktivering av helt annen reseptor, plasminogen-reseptor (PlgR(KT)), regulerte plasmaverdien av Lp(a), slik at siste ord er ikke sagt i denne saken.

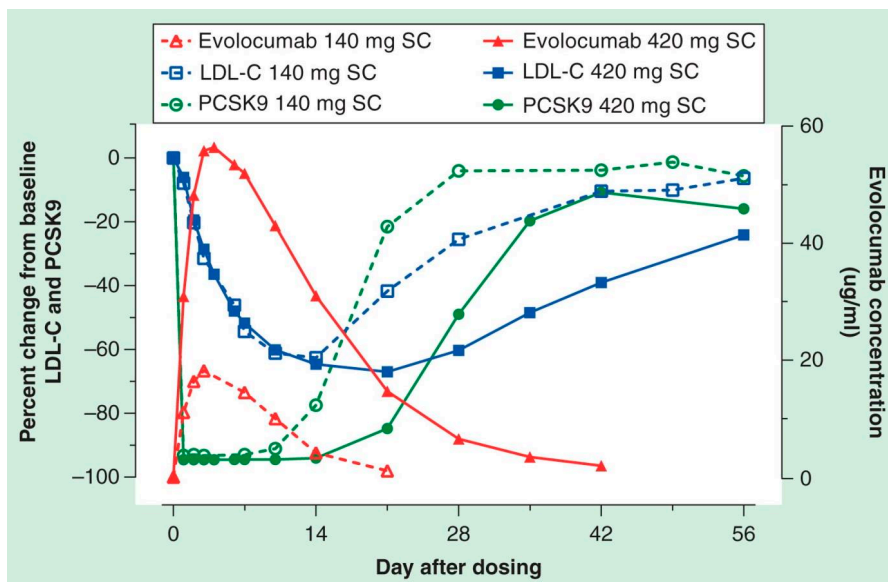
## Bivirkninger

Da US Food and Drug Administration (FDA) i juni 2015 vurderte monoklonale antistoffer mot PCSK9 hadde 3340 personer blitt eksponert for alirokumab og 3946 personer for evolokumab i randomiserte studier av opptil 18 måneders varighet. Bortsett fra injeksjonsreaksjoner og kløe, som er registrert noe hyppigere (prevalens ca. 5 %) blant dem som har fått virksom medisin, har det ikke vært vesentlig ubalanse i forekomst av bivirkninger mellom behandlingsgrupper og kontrollgrupper (26). De fleste injeksjonsreaksjoner har vært milde og har ikke ført til seponering av medikasjonen. I to langtidsstudier med alirokumab og evolokumab har det vært observert en liten ikke-signifikant økt forekomst av nevrokognitive hendelser (amnesi/hukommelsesforstyrrelser og forvirringstilstander bl.a.). I en metaanalyse fant man også statistisk signifikant overhyppighet av nevrokognitive hendelser ved behandling med PCSK9-hemmer

versus placebo (27). Forekomsten av slike bivirkninger er imidlertid svært lav, og tallene er usikre. Det er derfor startet en studie med ca. 2000 deltakere (EBBINGHAUS) for spesifikt å vurdere nevrokognitive effekter av behandling med evolokumab. Denne studien ventes fullført høsten 2017.

## Sikkerhet ved langtidsbruk

Erfaringen med klinisk bruk av medikamentet er så langt begrenset, og sikkerheten ved langtidsbruk er uavklart (28). Det har vært uttrykt bekymring for at LDL-kolesterolnivået kan bli for lavt og forårsake bivirkninger. Det er gjort analyse av bivirkningsforekomst i henhold til LDL-kolesterolnivå. Det var ingen vesentlig forskjell i bivirkninger mellom dem som hadde LDL < 0,65 mmol/l i forhold til dem som hadde høyere verdier, men en har ikke data for mer enn ett års eksponering (29). Bekymringen for lave og svært lave LDL-kolesterolnivåer over tid er blant annet knyttet til mulig betydning for steroidhormonsyntese, cellyntese og nivå



Figur 3. Forholdet mellom fritt (ubundet) evolokumab, fritt PCSK9 og LDL-kolesterol i serum etter en enkelt subkutan (sc) injeksjon av 140 og 420 mg evolokumab. Maksimal serumkonsentrasjon av evolokumab nås 3-4 dager etter injeksjon. Innen ca. 4 timer etter injeksjon faller nivåene av fritt PCSK9 til ikke-målbare verdier. Som følge av dette faller LDL-kolesterolnivået og når laveste nivå etter 7-14 dager med 140 mg og etter ca. 21 dager med 420 mg. Administrasjon av 420 mg gir lenger varighet av LDL-reduksjonen, men ikke vesentlig større reduksjon enn 140 mg. PCSK9 produseres kontinuerlig i leveren og utskilles til blodet, evolokumab-nivået faller etter hvert og LDL-kolesterolstiger igjen til utgangsnivået.

(Gjengitt fra (22) med tillatelse fra Expert Review of Cardiovascular Therapy og Amgen)

av fettløselige vitaminer, særlig vitamin E som transporteres i kylomikroner og VLDL- og LDL-partikler. I en placebokontrollert studie med evolokumab over 52 uker ble ikke nivået av kortisol eller gonadehormoner påvirket. Nivået av vitamin E falt med 16 % i evolokumabgruppen, men vitamin E-nivået i cellemembranen i røde blodlegemer ble ikke påvirket (30). I dagligtale snakkes det ofte om lavt eller høyt kolesterol noe som lett kan bidra til begrepsforvirring. Kolesterol er et molekyl med 27 karbonatomer, entydig definert ved sin strukturformel på samme måte som H<sub>2</sub>O er vann. Derfor kan det virke ganske meningsløst å omtale kolesterol som godt eller dårlig. Det man snakker om er den partikkeltypen kolesterolmolekylene er bundet til i sirkulasjonen. HDL-kolesterolet («det gode») er en annen partikkel enn LDL-kolesterolet («det dårlige»). Både HDL og LDL er sirkulatoriske elementer og tilhører det ekstracellulære miljøet, mens produksjonen av både kolesterolmolekylet og steroidhormoner foregår intracellulært. Medikamenter som statiner og PCSK9-hemmere forskyver LDL-kolesterol fra sirkulasjonen og inn i levercellene. Hemming av PCSK9, med derav følgende økt aktivitet av LDL-reseptor, gjør at cellene fylles opp med kolesterolmolekyler som kommer fra sirkulatorisk LDL til tross for at slik behandling resulterer i det som i dagligtale kaller lavt kolesterol.

Det kan tenkes at det over tid kan dannes antistoffer mot medikamentet som kan gi injeksjonsreaksjoner, nedsatt effekt og ev. allergiske reaksjoner. Utvikling av antistoffer monitoreres i pågående langtidsstudier. Det er vist noe høyere forekomst av antistoffer hos personer som har fått alirokumab i forhold til kontrollgruppene. Personer med antistoffutvikling hadde noe større tendens til injeksjonsreaksjoner, men dette så ikke ut til å gi nedsatt effekt. Forekomst av nøytraliserende antistoffer har ikke vært rapportert. Allergiske reaksjoner har forekommet, men det har ikke vært sikker sammenheng med forhøyet antistoffnivå.

I november 2016 stoppet legemiddelfirmaet Pfizer utviklingen av sin PCSK9-hemmer bococizumab pga. grunn av injeksjonsreaksjoner og avtagende effekt over tid. Data fra seks bococizumab-studier lå bak disse overraskende funnene. En mulig årsak til avtagende effekt over tid kan være

antistoffutvikling mot bococizumab. I motsetning til de to andre variantene som er i bruk i Norge så er bococizumab et «humanized» antistoff og ikke et «fully human» antistoff noe som kan tenkes å ha betydning i forhold til mere antistoffdannelse.

## Effekt på kardiovaskulære hendelser

I tillegg til sikkerhet og effekt ved langtidsbruk er det nødvendig å dokumentere at LDL-kolesterolsenkning i serum ved PCSK9-hemming også reduserer forekomsten av kardiovaskulær sykdom. Det pågår 4 endepunktstudier med alirokumab, evolokumab og bokocizumab med til sammen ca. 70 000 deltakere, hvor de første resultatene ventes å komme i 2017. I post-hoc-analyser av to studier med alirokumab og evolokumab og ca. 1 års oppfølgingstid er det rapportert ca. 50 % reduksjon av kardiovaskulære hendelser (29, 31). En metaanalyse av 10 randomiserte kontrollerte studier med over 5000 deltakere har også rapportert en odds ratio på 0,49 for myokardinfarkt hos dem som fikk behandling med PCSK9-hemmere (32). Om behandlingen faktisk gir effekt på harde endepunkter som kardiovaskulære hendelser, vet man ikke sikkert per i dag. Det er endepunktstudiene som vil gi svaret på dette.

## Praktisk bruk

Godkjent indikasjon for bruk av alirokumab og evolokumab er behandling av «voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi som ikke når behandlingsmål med maksimal tolerert statindose med tillegg av ezetimib» og «behandling av statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert». Evolokumab er i tillegg godkjent til bruk hos personer over 12 år med homozygot familiær hyperkolesterolemi.

Alirokumab doseres 75 eller 150 mg hver 2. uke, mens evolokumab doseres 140 mg hver 2. uke eller 420 mg hver 4. uke. Medisinen settes subkutant på mage, lår eller overarm. Den leveres i ferdigfylte autoinjektorer for engangsbruk som pasientene setter selv.

## Refusjon

Legemiddelverket har nylig vurdert at PCSK-9-hemmere ikke er kostnadseffektiv behandling for noen pasientgrupper, gitt dagens pris til tross for at ubehandlede unge voksne i alderen 20-39 år har 100 ganger høyere risiko for CHD enn personer uten FH (33, 34). I sin beregning har Legemiddelverket benyttet eldre britiske registerdata for sykehusinnleggelseser. Disse må tolkes forsiktig på grunn av ny og bedret behandlingspraksis (35). Risikoberegningene er heller ikke korrigert for konfunderende faktorer som høyt blodtrykk, røykestatus og BMI. Disse data brukes til å beregne merkostnad pr. vunnet kvalitetsjusterte leveår, der kvaliteten på livet tallfestes til å være mellom 0,0 (død) og 1,0 (perfekt helse). På denne bakgrunn har Helse- og omsorgsdepartementet bestemt at individuell stønad skal begrenses til pasienter med homozygot FH. Det er kun 12 slike pasienter i Norge og behandlingen koster ca. 70 000 kr i året per pasient. Imidlertid hadde Helfo allerede gitt refusjon for behandlingen på individuelt vedtak før denne bestemmelsen ble iverksatt 22. juni 2016. Om lag 350 pasienter med heterozygot FH har derfor fått innvilget sin søknad og bruker nå PCSK9-hemmere i Norge. Pasienter som allerede har vedtak om stønad til PCSK9-hemmere, har fortsatt gyldige vedtak. Det vil si at disse pasientene fortsatt får blåreseptdekning. Behandling med PCSK9-hemmere er forebyggende medisin, pasientene føler seg ikke bedre der og da. Effekten er en teoretisk størrelse i form av færre endepunkter i fremtiden. I konkurranse med kurativ medisin sliter forebyggende medisin med finansiering, kanskje fordi gevinsten er en teoretisk størrelse. Annerledes er det naturligvis ved for eksempel revmatoid artritt med store smerter og funksjonssvikt der noen raskt får et «nytt liv» ved bruk av kostbare monoklonale antistoffer.

## Fremtidig klinisk bruk

Resultatene fra endepunktstudiene vil ha avgjørende betydning for fremtidig klinisk bruk. Disse studiene er i hovedsak sekundærprofylaktiske studier, og bruk i primærprofylakse vil antagelig bli svært begrenset, ikke minst på grunn av høy pris. Potensielt

kan PCSK9-hemmere være til nytte for mange som ikke når LDL-behandlingsmål med dagens behandling, men effekt på harde kliniske endepunkter mangler. Derfor blir også kost-nytte-beregningene mer presise når resultatene fra endepunktstudiene kommer, sannsynligvis i første halvdel av 2017. Nå må det kardiologiske miljøet i Norge forberede seg på hvor i det terapeutiske landskap denne lovende, men kostbare nye behandlingmuligheten skal plasseres.

## Referanser

1. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:928-33.
1. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:928-33.
2. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *N Engl J Med*. 1976;294:1386-90.
3. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154-6.
4. Leren TP. Mutations in the PCSK9 gene in Norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet*. 2004;65:419-22.
5. Cameron J, Holla OL, Ranheim T, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors. *Hum Mol Genet*. 2006;15:1551-8.
6. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1264-72.
7. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2578-89.
8. Hoeg JM, Feuerstein IM, Tucker EE. Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb..* 1994;14:1066-74.
9. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecu-

- lar characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006;79:514-23.
10. Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. *Atherosclerosis.* 2007;193:445-8.
  11. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci.* 2007;32:71-7.
  12. Sharpe LJ, Brown AJ. Controlling cholesterol synthesis beyond 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR). *J Biol Chem.* 2013;288:18707-15.
  13. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1454-9.
  14. Chen F, Maridakis V, O'Neill EA, Hubbard BK, Strack A, Beals C, et al. The effects of simvastatin treatment on plasma lipid-related biomarkers in men with dyslipidaemia. *Biomarkers.* 2011;16:321-33.
  15. Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res.* 2008;49:394-8.
  16. Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG, Benjannet S, Chasman DI, Ridker PM, et al. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. *Clin Chem.* 2012;58:183-9.
  17. Maxwell KN, Soccio RE, Duncan EM, Sehayek E, Breslow JL. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. *J Lipid Res.* 2003;44:2109-19.
  18. Kamani CH, Gencer B, Montecucco F, Courvoisier D, Vuilleumier N, Meyer P, et al. Stairs instead of elevators at the workplace decreases PCSK9 levels in a healthy population. *Eur J Clin Invest.* 2015;45:1017-24.
  19. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res.* 2014;114:1022-36.
  20. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Plowchalk D, et al. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2015;115:1212-21.
  21. Kastelein JJ, Nissen SE, Rader DJ, Hovingh GK, Wang MD, Shen T, et al. Safety and efficacy of LY3015014, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a randomized, placebo-controlled Phase 2 study. *Eur Heart J.* 2016;37:1360-9.
  22. Langslet G, Emery M, Wasserman SM. Evolocumab (AMG 145) for primary hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13:477-88.
  23. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Blom D, Seidah NG, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *Journal Lipid Res.* 2016;57:1086-96.
  24. Bergeron N, Phan BA, Ding Y, Fong A, Krauss RM. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk. *Circulation.* 2015;132:1648-66.
  25. Yang XP, Amar MJ, Vaisman B, Bocharov AV, Vishnyakova TG, Freeman LA, et al. Scavenger receptor-BI is a receptor for lipoprotein(a). *J Lipid Res.* 2013;54:2450-7.
  26. Abifadel M, Elbitar S, El Khoury P, Ghaleb Y, Chemaly M, Moussalli ML, et al. Living the PCSK9 adventure: from the identification of a new gene in familial hypercholesterolemia towards a potential new class of anticholesterol drugs. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16:439.
  27. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J.* 2016;37:536-45.
  28. Ajufo E, Rader DJ. Recent advances in the pharmacological management of hypercholesterolaemia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:436-46.
  29. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1500-9.
  30. Blom DJ, Djedjos CS, Monsalvo ML, Bridges I, Wasserman SM, Scott R, et al. Effects of evolocumab on vitamin E and steroid hormone levels: results from the 52-week, phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled DESCARTES study. *Circ Res.* 2015;117:731-41.
  31. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-99.
  32. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterole-



- mia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:40-51.
33. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893-6.
  34. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care. *N Engl J Med.* 2016;375:1628-37.
  35. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes.* 2012;5:532-40.