
PCSK9-hemmere på blå resept for hvem?

DEBATT

ANNE GRETE SEMB

anne.semb@yahoo.no

Anne Grete Semb er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, leder for Forebyggende Hjerte-Revma klinikk og seniorforsker ved Forskningscenter for behandling innen revmatologi og muskelskjelettsykdommer (REMEDY-senteret) ved Diakonhjemmet sykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt honorar fra Statens legemiddelverk for arbeid som sakkyndig i metodevurdering av PCSK9-hemmere og fra AbbVie, Bayer, Eli Lilly, KPMG, Novartis (Leqvio), Pfizer og Sanofi (Praluent) for foredrag. Ingen av foredragene har inneholdt informasjon om inkisiran (Leqvio) eller alirokumab (Praluent).

ELISABETH KLEIVHAUG VESTERBEKKMO

Elisabeth Kleivhaug Vesterbekkmo er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, overlege ved Klinikk for hjertemedisin og Nasjonal kompetansetjeneste Trening som medisin ved St. Olavs hospital og ph.d.-kandidat ved NTNU.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt honorar fra Statens legemiddelverk for arbeid som sakkyndig i metodevurdering av PCSK9-hemmere og fra Amgen (Repatha), Novartis (Leqvio) og Sanofi (Praluent) for foredrag og deltakelse i ekspertgruppemøter.

KJETIL RETTERSTØL

Kjetil Retterstøl er spesialist i medisinsk biokjemi, overlege ved Lipidklinikken ved Oslo universitetssykehus og professor ved Avdeling for ernæringsvitenskap ved Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt honorar fra Statens legemiddelverk for arbeid som sakkyndig og fra Amgen (Repatha), Novartis (Leqvio) og Sanofi (Praluent) for foredrag.

DAN ATAR

Dan Atar er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, overlege ved Medisinsk klinikk ved Oslo universitetssykehus og forskningsleder og professor ved Institutt for klinisk medisin ved Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt foredragshonorar fra Amgen (Repatha), AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis (Leqvio), Novo Nordisk, Pfizer, Pharmacosmos, Roche Diagnostics, Sanofi (Praluent), Takeda og Vifor Pharma og tilskuddsstøtte (til institusjonen) fra Bayer, BMS-Pfizer, Medtronic og Roche-Diagnostics.

ERIK E. SOLBERG

Erik E. Solberg er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer og jobber som konsulent i eget selskap. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt foredragshonorar fra Amgen (Rephata), Bayer, Boehringer Ingelheim og Sanofi (Praluent).

HENRIK SCHIRMER

Henrik Schirmer er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer og professor ved Kardiovaskulær forskningsgruppe (CRG) ved Institutt for klinisk medisin ved Universitetet i Oslo, Campus Ahus. Han leder Hjertesviktpoliklinikken og er seksjonsleder for Forsknings- og utviklingsseksjonen ved Hjertemedisinsk avdeling ved Akershus universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt foredragshonorar fra Amgen (Repatha), AstraZeneca og Novartis (Leqvio).

MAJA-LISA LØCHEN

Maja-Lisa Løchen er dr.med., spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, overlege ved Hjertemedisinsk avdeling ved Universitetssykehuset Nord-Norge, professor ved Institutt for samfunnsmedisin og instituttleder ved Institutt for klinisk medisin ved UiT Norges arktiske universitet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt foredragshonorar fra Bayer, BMS-Pfizer og Sanofi (Praluent).

ANNE KASK

Anne Kask er spesialist i indremedisin og hjertesykdommer og overlege ved Hjerteravdelingen ved Haukeland universitetssjukehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt foredragshonorar av fra Boehringer Ingelheim.

JOSTEIN GRIMSMO

Jostein Grimsmo er spesialist i fysikalsk medisin og rehabilitering, forsker og overlege i hjerterehabilitering ved Lovisenberg Rehabilitering, Cathinka Guldbergs Sykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt honorar fra Sanofi (Praluent) for deltakelse i ekspertgruppemøte og fra Boehringer Ingelheim for foredrag.

CHARLOTTE BJÖRK INGUL

Charlotte Björk Ingul er spesialist i anestesilogi og hjertesykdommer, faglig leder ved Norsk hjertesviktregister ved St. Olavs hospital og professor i kardiologi ved Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk ved NTNU. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt foredragshonorar fra Bayer.

JOHN MUNKHAUGEN

John Munkhaugen er ph.d., spesialist i indremedisin og hjertesykdommer, enhetsleder for forskning ved Medisinsk avdeling ved Vestre Viken, Drammen sykehus, og professor ved Avdeling for atferdsmedisin ved Universitetet i Oslo. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir å ha mottatt honorar fra Statens legemiddelverk for arbeid som sakkyndig i metodevurdering av PCSK9-hemmere og fra Novartis (Leqvio) for foredrag (presentasjon av egen forskning).

Reduksjon av LDL-kolesterol senker risikoen for aterosklerotisk sykdom og død. PCSK9-hemmere er et supplement til eller en erstatning for statiner og ezetimib, og kan fås på blå resept fra 2023.



Hjerte- og karsykdommer er årsak til 45 % av alle dødsfall hos kvinner og 39 % av alle dødsfall hos menn i Europa [\(1\)](#). I Norge har rundt en femtedel av befolkningen etablert eller høy risiko for hjerte- og karsykdom, og nær 1,2 millioner bruker legemidler for å forebygge eller behandle hjerte- og karsykdom [\(2\)](#).

Aterosklerose er et viktig substrat for iskemisk hjertesykdom, hjerneslag og andre hjerte- og karmanifestasjoner, og er relatert til underliggende risikofaktorer, hvorav kolesterol er blant de viktigste kausale faktorene [\(3\)](#). I mange år har klinikere brukt senkning av LDL-kolesterolnivå som en hjørnesteinen i forebygging av hjerte- og karsykdom, med statiner som førstelinjemedikament. Bruk av høyintensitet- statinbehandling med atorvastatin ≥ 40 mg eller rosuvastatin ≥ 20 mg anbefales til pasienter med høy risiko for hjerte- og karsykdommer [\(4, 5\)](#). Store studier har vist at reduksjon av LDL-kolesterol hos høyrisikopasienter til $< 1,4$ mmol/L optimaliserer risikoreduksjonen for fremtidige hjerte- og karhendelser [\(6, 7\)](#). To klasser lipidsenkende medikamenter har vist å bedre risikoen for hjerte- og karsykdom når de adderes til statiner, og tilrådes hos pasienter som ikke oppnår anbefalt LDL-kolesterolnivå på maksimal tolererbar statindose [\(4, 8, 9\)](#). Disse er ezetimib, en inhibitor av kolesterolabsorpsjon [\(7\)](#), og et monoklonalt antistoff som hemmer PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) i plasma [\(10, 11\)](#).

**«PCSK9-hemmere kan redusere LDL-kolesterolet med 50–65 %
avhengig av dosering»**

Virkningsmekanismer ved PCSK9-hemmere

PCSK9 er et enzym som produseres i levercellene. LDL-kolesterol fjernes vanligvis fra blodet gjennom binding til LDL-reseptorer i leveren, og PCSK9 bryter ned LDL-reseptorer. Hemming av PCSK9 gir flere reseptorer som kan fjerne LDL-kolesterol fra blodet og senke LDL-kolesterolnivået. To monoklonale antistoff som hemmer effekten av PCSK9, er kommersielt tilgjengelige: alirokumab (Praluent) og evolokumab (Repatha). En annen tilnærming for å øke LDL-reseptorresirkuleringen og oppnå flere LDL-

reseptorer er inhibering av PCSK9-syntesen ved bruk av inklisiran (Leqvio), et molekyl som tas opp i levercellene. Behandling med PCSK9-hemmere kan også redusere nivået i blodet av andre lipoproteiner som apolipoprotein B, non-HDL-kolesterol og triglyserider samt lipoprotein (a) (12).

PCSK9-hemmere og kliniske effekter

PCSK9-hemmere kan redusere LDL-kolesterolet med 50–65 % avhengig av dosering, og gir en estimert tilleggseffekt på 25–35 % på toppen av høydosert statin og ezetimib (4, 5). Både alirokumab og evolukomab er vist å redusere risikoen for nye hjerte- og karhendelser hos pasienter med etablert aterosklerotisk sykdom (13–17). Totalt må 63–67 pasienter behandles i gjennomsnittlig 2,5 år med disse medikamentene for å forhindre en ny alvorlig hjerte- og karhendelse. Gevinsten ved tillegg av PCSK9-hemmer på toppen av et statin er størst hos pasienter med LDL-kolesterol > 1,8 mmol/L. En studie har i tillegg vist tilbakegang av plak i koronarkar av alirokumab som tilleggsbehandling til statin (18, 19).

PCSK9-hemmere tolereres godt. Bortsett fra injeksjonsreaksjoner og kløe (ca. 2 %), er det ikke dokumentert økt forekomst av bivirkninger i forhold til placebo (13–17).

Inklisiran har foreløpig ikke dokumentert effekt på reduksjon av hjerte- og karhendelser, men dette testes i studiene ORION-4 (NCT03705234) og VICTORION-2 Prevent (NCT05030428).

Nye refusjonskriterier

Nylig gjennomførte Statens legemiddelverk, Helsedirektoratet og Sykehusinnkjøp en anbudspilot vedrørende pris på PCSK9-hemmere. Dette resulterte i at alirokumab fra 1. januar til 31. desember 2023 er forhåndsgodkjent for refusjon og kan forskrives på blå resept for utvalgte høyrisikopasientgrupper med etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller familiær hyperkolesterolemi hvor LDL-kolesterolnivået er > 2,6 mmol/L (sekundærforebygging) eller > 3,6 mmol/L (primærforebygging). Med etablert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom menes i denne sammenhengen angina pectoris, akutt koronarsykdom, koronar eller annen arteriell revaskularisering, iskemisk hjerneslag og symptomatisk perifer arteriell sykdom. For pasienter med tilleggsrisiko (diabetes mellitus, tilbakevendende kardiovaskulære hendelser eller tidligere hjerteinfarkt) gjelder grensen LDL-kolesterol > 2,6 mmol/L. Merk at refusjon kun gis når alirokumab forskrives som tilleggsbehandling til høyeste tolererbare dose statin i kombinasjon med ezetimib ved manglende måloppnåelse av anbefalte LDL-kolesterolnivåer. Alirokumab kan også gis i kombinasjon med ezetimib til pasienter med statintoleranse eller absolutt kontraindikasjon mot statiner. Statintoleranse er definert som uholdbare bivirkninger av minst to forskjellige statiner i laveste dose. Dette må dokumenteres i journal av forskrivende lege.

De to andre PCSK9-hemmerne, evolokumab og inklisiran, vil fortsatt være tilgjengelige etter individuell stønad (blåreseptforskriften § 3) for pasienter som etter klinikers skjønn ikke skal behandles med de to andre legemidlene (20). Videre kan pasienter som allerede bruker evolokumab eller inklisiran, fortsette å bruke disse som tidligere. Evolokumab har fortsatt forhåndsgodkjent refusjon for personer med homozygot familiær hyperkolesterolemi og barn med familiær hyperkolesterolemi og kan forskrives på blå resept.

«LDL-kolesterolgrensene for refusjon er, etter vår mening, fortsatt satt noe høyt»

Det bemerkes særskilt at for å oppfylle refusjonsvilkårene tilknyttet familiær hyperkolesterolemi må gentest være tatt. Det foreligger imidlertid ikke krav om påvist genmutasjon. Med andre ord kan pasienter med fenotypisk «klinisk» familiær hyperkolesterolemi få forskrevet PCSK9-hemmere på blå resept.

Vurdering av nye refusjonskriterier

I klinisk praksis vil mange pasienter ikke oppnå de anbefalte målene for LDL-kolesterol (21), og de tidligere refusjonsgrensene for PCSK9-hemmere lå svært høyt. Vi mener derfor det er et viktig fremskritt at man nå har gjennomført en anbudspilot som har bidratt til lavere priser og utvidede kriterier for refusjon. Samtidig er LDL-kolesterolgrensene for refusjon, etter vår mening, fortsatt satt noe høyt. I Sverige og andre sammenlignbare land er LDL-grensene for refusjon av PCSK9-hemmere ved aterosklerotisk sykdom og familiær hyperkolesterolemi på maksimal tolererbar behandling med statin pluss ezetimib henholdsvis $\geq 2,0$ mmol/L og $\geq 2,6$ mmol/L (22). Dessverre omfatter ikke de nye norske kriteriene for indikasjon for behandling med PCSK9-hemmere alle høyrisikopasienter, som for eksempel pasienter med revmatisk leddsykdom, som har 40 % økt risiko for kardiovaskulær død sammenliknet med den generelle befolkningen (23, 24).

Effekten av forebyggende medisin er ubestridt, og overlegenheten av forebyggende fremfor kurativ medisin med hensyn til ressursutnyttelse er udiskutabel. PCSK9-hemmere optimaliserer forebygging av hjerte- og karsykdommer og vil i særskilte situasjoner være et fint supplement i nettopp forebygging av hjerte- og karsykdommer.

Forfatterne representerer arbeidsgruppen for preventiv kardiologi i Norsk cardiologisk selskap.

REFERENCES

1. Timmis A, Vardas P, Townsend N et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur Heart J 2022; 43: 716–99. [PubMed][CrossRef]

2. Ariansen IK, Olsen K, Selmer RM. Hjerter- og karsykdommer i Norge. <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/Hjerte-kar> Lest 8.3.2023.
3. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1141–56. [PubMed][CrossRef]
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88. [PubMed][CrossRef]
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–77. [PubMed][CrossRef]
6. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81. [PubMed][CrossRef]
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97. [PubMed][CrossRef]
8. Krychtiuk KA, Ahrens I, Drexel H et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022; 11: 939–49. [PubMed][CrossRef]
9. Retterstøl K, Munkhaugen J, Ingul CB et al. Lavere behandlingsmål for LDL-kolesterol bør innføres. *Tidsskr Nor Legeforen* 2021; 141. doi: 10.4045/tidsskr.20.0761. [PubMed][CrossRef]
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Pedersen TR. Evolocumab in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 787–8. [PubMed]
11. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation* 2019; 139: 1483–92. [PubMed][CrossRef]
12. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 7100–5. [PubMed][CrossRef]
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22. [PubMed][CrossRef]

14. Oyama K, Furtado RHM, Fagundes A et al. Effect of Evolocumab on Complex Coronary Disease Requiring Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 259–67. [PubMed][CrossRef]
 15. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107. [PubMed][CrossRef]
 16. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2019; 140: 103–12. [PubMed][CrossRef]
 17. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation* 2022; 146: 1109–19. [PubMed][CrossRef]
 18. Räber L, Ueki Y, Otsuka T et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327: 1771–81. [PubMed][CrossRef]
 19. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE et al. Coronary Atheroma Regression With Evolocumab in Stable and Unstable Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023; 16: 130–2. [PubMed][CrossRef]
 20. Statens legemiddelverk. Flere pasienter får kolesterolsenkende PCSK9-hemmere på blå resept. <https://legemiddelverket.no/nyheter/flere-pasienter-far-pcsk9-hemmere-pa-bla-resept> Lest 5.3.2023.
 21. Munkhaugen J, Sverre E, Peersen K 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: e10–1. [PubMed][CrossRef]
 22. Janusinfo. PCSK9-hämmare – ett behandlingsalternativ för vissa patienter med högt kolesterolvärde. <https://janusinfo.se/behandling/expertgruppsutlatanden/hjartochkarlsjukdomar/hjartochkarlsjukdomar/pcsk9hammareettbehandlingsalternativforvissapatientermedhogtkolesterolvarde.5.31bc7edf16faeb3b92a61103.html> Lest 8.3.2023.
 23. Semb AG, Ikdahl E, Wibetoe G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease prevention in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16: 361–79. [PubMed][CrossRef]
 24. Kerola AM, Kazemi A, Rollefstad S et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a nationwide registry study. *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61: 4656–66. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 29. mai 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0191
Mottatt 10.3.2023, første revisjon innsendt 14.4.2023, godkjent 27.4.2023.

