

Kasuistik

Inclisiran til hyperkolesterolæmi

Nerma Todorovac, Michael Skov Hansen & Frank Peter Elpert

Afdeling for Hjertesygdomme, Sygehus Sønderjylland – Aabenraa

Ugeskr Læger 2024;186:V12230767. doi: 10.61409/V12230767

I Danmark er der registreret ca. 38.000 tilfælde af familiær hyperkolesterolæmi (FH) [1]. FH er en autosomal dominant arvelig form for hyperkolesterolæmi, hvor genetiske mutationer resulterer i svært forhøjet lavdensitetslipoproteinkolesterol (LDL-k). Ca. 85-90% med FH har forhøjet LDL-k pga. en mutation i genet for LDL-receptorer (LDL-R) [2]. Mutationer i genet for apolipoprotein B (ca. 5-10%) resulterer i nedsat binding af LDL-k, mens mutation i proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) fører til øget nedbrydning af LDL-R. Patienter med FH vil have vedvarende forhøjet LDL-k, der ubehandlet kan øge risikoen for hjerte-kar-sygdomme tidligt i livet [2].

FH behandles nonfarmakologisk med hjertesund livsstil samt farmakologisk med hydroxymethylglutaryl-koenzym A-reduktase (statiner), kolesterolabsorptionshæmmere (ezetimib) og monoklonale antistoffer rettet mod PCSK9 (PCSK9-hæmmere) [1, 2].

Inclisiran er en syntetisk fremstillet småt interfererende ribonukleinsyre, der administreres af sundhedspersonale som halvårslige injektioner. Inclisiran sænker LDL-k-niveauet ved at hæmme syntesen af PCSK9 i leveren [3]. Medicinen blev godkendt i EU i december 2020 og i Danmark i februar 2023 til patienter, der ikke kan behandles med PCSK9-hæmmerne evolocumab og alirocumab [3].

SYGEHISTORIE

En 31-årig kvinde, som var disponeret for udvikling af tidlig iskæmisk hjertesygdom, blev henvist til udredning for FH som 18-årig pga. et LDL-k-niveau på 4,8 mmol/l. En genetisk analyse bekræftede en heterozygot mutation i genet for LDL-R.

Der blev påbegyndt farmakologisk behandling med simvastatin for at sænke LDL-k-niveauet til under behandlingsmålet på 2,6 mmol/l. Medicinen blev seponeret pga. muskelsmerter og forhøjet kreatinkinaseniveau, og man forsøgte i stedet for med ezetimib, der også blev seponeret pga. muskelsmerter. Fra 2008 til 2009 blev patienten fulgt i lipidklinikken. Behandling med rosuvastatin 10 mg blev startet med god kompliance, der var ingen bivirkninger, og biokemisk målte faldende LDL-k-niveau.

I 2017 fik hun muskulære bivirkninger af rosuvastatin og blev genhenvist til lipidklinikken. Behandling med PCSK9-hæmmeren evolocumab blev forsøgt. Der tilkom igen forhøjet kreatinkinaseniveau samt svære ødemer omkring abdomen og i underekstremiteterne efter injektionen. Evolocumab blev seponeret og erstattet af PCSK9-hæmmeren alirocumab. Hun havde ingen bivirkninger af alirocumab.

I 2018 oplevede hun svimmelhed, paræstesier i ekstremiteterne og neuropatiske smerter. Man havde mistanke om multipel sklerose, men neurologisk udredning med MR-skanninger, lumbalpunktur samt elektroneurografi viste ingen abnormiteter. I 2020 fik hun recidiv af de samme ovennævnte symptomer og blev igen udredt neurologisk uden fund af abnormitet. I 2021 havde man mistanke om small fiber-polyneuropati, og ved en quantitative sudomotor axon reflex test bekræftedes diagnosen small fiber-neuropati af uafklaret årsag. Alirocumab blev mistænkt som værende udløsende årsag, og efter seponering remitterede hendes symptomer.

I 2021 ansøgte man Sundhedsstyrelsen om tilladelse til at forsøge behandling med inclisiran. Ansøgningen blev godkendt i marts 2022, og patienten var den første patient i Danmark, som blev behandlet med inclisiran for FH. Efter mere end et års behandling var der fortsat ingen bivirkninger. Biokemisk blev der målt en reduktion i LDL-k-niveauet fra 4,8 mmol/l til 3,2 mmol/l, LDL-k-niveauet blev målt, lige før den fjerde injektion blev givet.

DISKUSSION

Ved FH er tidlig og aggressiv behandling vigtig for at sænke LDL-k-niveauet og forebygge hjerte-kar-sygdomme tidligt i livet [2]. Behandlingsmålet for LDL-k hos patienter med FH varierer afhængigt af risikoprofil og eksisterende hjertesygdom. Behandlingsmålet kan været svært at opnå alene på tabletbehandling, når patienterne ikke tåler eller har bivirkninger til medicinen [1, 2]. Inclisiran kan anvendes som supplerende behandling hos patienter, der ikke opnår behandlingsmål for LDL-k på statinbehandling samt ezetemib, ved statintolerans, eller hvor statinbehandling er kontraindiceret. Fase III-studier har vist, at inclisiran kan sænke LDL-k-niveauet med op til 50% sammenlignet med placebo [1, 4, 5]. Data for inclisirans effekt på kardiovaskulære hændelser afventes fortsat fra igangværende studier [3].

I sygehistorien præsenteres den første behandling med inclisiran i Danmark. Efter et års behandling var LDL-k-niveauet reduceret med 32%, og der var fortsat ingen registrerede bivirkninger. Sygehistorien kan være med til at fremhæve inclisirans potentiale til at blive anvendt mere i fremtidens behandling af hyperlipidæmi.

Korrespondance Nerma Todorovac. E-mail: nerma.todorovac17@gmail.com

Antaget 16. april 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 10. juni 2024

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V12230767.

doi 10.61409/V12230767

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Hypercholesterolaemia treated with inclisiran

In this case report, a 31-year-old woman with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) underwent treatment with statins and PCSK9 inhibitor but had to discontinue due to elevated creatine kinase levels and neurological and muscular side effects. In 2021, the patient received inclisiran therapy, the first known instance of its application in Denmark. No side effects were reported, and LDL cholesterol levels were significantly reduced. This case report highlights the potential of inclisiran as an effective and well-tolerated treatment for individuals with heterozygous FH.

REFERENCER

1. Databasen for Familiær Hyperkolesterolaemi. Årsrapport 2023.1. juli 2022 - 30. juni 2023. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/kvalitet/kliniske-kvalitetsdatabaser/hjerte-kar-sygdomme/databasen-for-familiaer-hyperkolesterolaemi/> (28. mar 2024).
2. McGowan MP, Dehkordi SHH, Moriarty PM, et al. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc. 2019;8(24): e013225. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013225>
3. Medicinrådet. Inclisiran (Leqvio) – behandling af voksne med primær hyperkolesterolaemi eller blandet dyslipidæmi, 2023. <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/i/inclisiran-leqvio-behandling-af-voksne-med-primar-hyperkolesterolaemi-eller-blandet-dyslipidaemi> (4. dec 2023).
4. Raal FJ, Kallend D, Ray KK et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2022;16;382(16):1520-1530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>
5. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated ldl cholesterol. N Engl J Med. 2020;382(16):1507-1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>