

Kolesterolsænkende behandling med PCSK9-inhibitorer

Michael E. Røder¹, Per Hildebrandt², Heidi Storgaard³ & Merete Heitmann⁴

STATUSARTIKEL

- 1) Steno Diabetes Center Odense, Odense Universitetshospital
- 2) Frederiksberg Hjerteklinik
- 3) Steno Diabetes Center Copenhagen
- 4) Kardiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V11170831

Statiner, eller HMG-CoA-reduktaseinhibitorer, har længe været en hjørnesten i behandling af dyslipidæmi. Disse stoffer er i mange studier påvist at kunne reducere hyppigheden af kardiovaskulær (CV)-morbidity og mortalitet i flere forskellige populationer med høj risiko for kardiovaskulær sygdom (CVD) [1]. Statiner er førstevalgsbehandling ved dyslipidæmi og er hyppigt anvendt. I 2016 var ca. 700.000 danskere i behandling med et statin. Der er dog patientgrupper, som ikke opnår tilstrækkelig reduktion i lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterolniveau med statiner, kombination af statiner og ezetimib eller andre lipidsænkende præparater. Observationsstudier viser, i modsætning til randomiserede studier, at 10-20% af de patienter, som behandles med statiner, ophører på grund af intolerans over for behandlingen [2, 3]. Endelig er der patienter, som trods sufficient behandling med statiner og ezetimib med markant reduktion af LDL-kolesterolniveau

har gentagne CV-tilfælde [1]. I 2015 blev de to første lægemidler i den nye klasse af proprotein-konvertase-subtilisin/kexin type 9-inhibitorer (PCSK9i) godkendt af de amerikanske (FDA) og europæiske (EMA) lægemiddelmyndigheder til behandling af hyperlipidæmi. Det er monoklonale antistoffer, som hæmmer proteasen PCSK9. I denne artikel vil vi fokusere på PCSK9's biologiske rolle i LDL-kolesterolmetabolismen, virkning og bivirkninger af PCSK9-inhibition, effekt på CVD og nuværende status for anvendelsen af disse lægemidler i Danmark. Principperne for PCSK9 og foreløbige resultater af PCSK9-inhibition er tidligere gennemgået i en artikel fra 2015 [4].

DEN HUMANE METABOLISME AF LAVDENSITETSLIPOPROTEINKOLESTEROL

I levercellerne syntetiseres og frigøres umodne *very low density*-lipoproteiner (VLDL). Disse partikler indeholder apolipoprotein B100 (apo B100), apolipoprotein E samt apolipoprotein C1, kolesterolrestere, kolesterol og triglycerider. I blodbanen sker en modning af VLDL. De modne VLDL-partikler interagerer bl.a. med lipoproteinlipase og højdensitetslipoprotein i kapillærene i muskel- og fedtvæv. Processen fører til dannelsen af intermediær-*density*-lipoproteiner (IDL) [5]. En del af IDL-partiklerne transformeres til LDL. LDL-partiklerne, som indeholder apo B100, er ligander for LDL-receptorerne, som ved binding internaliseres i cellerne. I cellernes cytosol adskilles LDL fra receptorerne igen, og re-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Kolesterolsænkende behandling med statiner er veldokumenteret, men ikke altid tilstrækkelig.
- ▶ En ny stofgruppe, proprotein-konvertase-subtilisin/kexin type 9-inhibitorer, er nu tilgængelig med en markant effekt på sænkning af lavdensitetslipoproteinkolesterol og kardiovaskulær morbiditet.
- ▶ Den nye behandlingsform har potentiale til en bedre behandling af patienter med høj risiko for kardiovaskulær sygdom, men er omkostningsfuld.

ceptorerne recirkulerer til celleoverfladen, hvilket kan ske op til 150 gange, før disse metaboliseres [6] (Figur 1).

PCSK9 OG DETS ROLLE I LAVDENSITETS-LIPOPROTEINKOLESTEROLMETABOLISMEN

PCSK9 er en hepatisk protease, som bindes til LDL-receptoren. Da PCSK9 er en regulator af LDL-receptor-ekspressionen på cellens overflade, er den af central betydning for LDL-kolesterolniveauet i blodbanen [7]. Ved binding af LDL til receptoren undergår komplekset endocytose, og LDL destrueres i lysosomerne. Ved tilstedeværelsen af PCSK9 bliver LDL-receptoren destrueret i lysosomet sammen med LDL-partiklerne og bliver derfor ikke recirkuleret til cellens overflade. PCSK9-koncentrationen er således omvendt proportional med LDL-receptortætheden på celleoverfladen og direkte proportional med LDL-koncentrationen i plasma (Figur 1).

UDVIKLING AF PCSK9-INHIBITORER

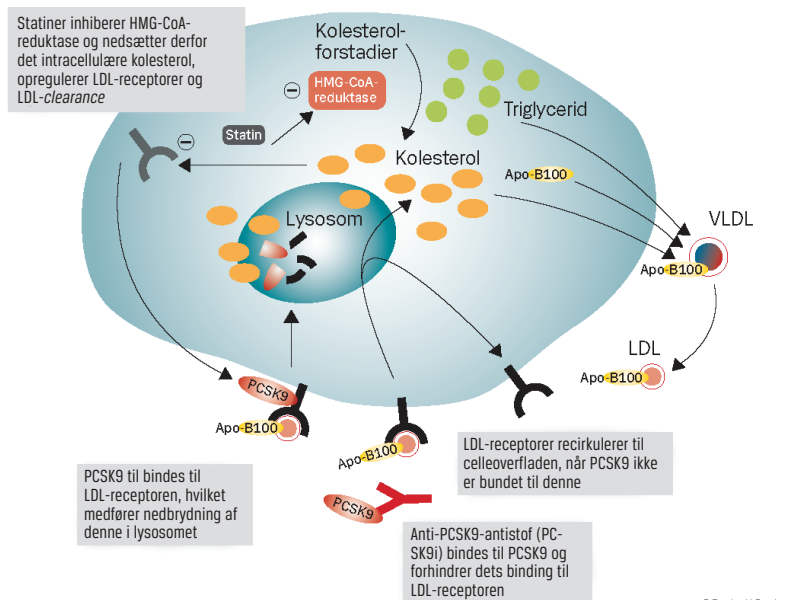
PCSK9-proteinet og dets gen blev opdaget i 2003 [8]. Senere observerede man i kliniske studier, at individer med *gain-* og *loss of function*-mutationer af PCSK9 havde henholdsvis markant forhøjet eller reduceret LDL-kolesterolniveau. *Gain of function*-mutationer er således associeret med familiær hyperkolesterolemie (FH) og er relateret til en markant øget risiko for CVD. Omvendt er *loss of function*-mutationer associeret med en beskyttende effekt mod CVD [9]. Tidligere forsøg med hæmning af PCSK9-ekspression på flere niveauer var uden succes [10]. Imidlertid er nu to PCSK9i, der er baseret på monoklonale antistoffer, tilgængelige. Begge PCSK9i, alirocumab og evolocumab, er godkendt af FDA og EMA i 2015. Alirocumab er godkendt til behandling af voksne patienter med primær hyperkolesterolemie (altså ikke sekundær til anden sygdom) eller blandet dyslipidæmi (inkl. heterozygot FH) i kombination med anden lipidsænkende behandling hos patienter, der ikke når LDL-kolesterolmål, eller hos statinintolerante. Evolocumab har samme indikation, men ud over dette også homozygot FH. Endnu en PCSK9i, bococizumab, har været under udvikling, men blev standset pga. udvikling af antistoffer mod præparatet [11]. I studier med bococizumab fandt man kun hos højrisikopatienter en signifikant effekt med hensyn til reduktion i kardiovaskulære tilfælde [11].

EFFEKT AF PCSK9-INHIBITION PÅ LAVDENSITETSLIPOPROTEINKOLESTEROLNIVEAU

Effekten af subkutant administreret evolocumab er undersøgt i flere randomiserede kliniske studier (RCT), hvor det blev givet i doserne 140 mg hver anden uge eller 420 mg hver fjerde uge. Evolocumab er undersøgt i

FIGUR 1

Mekanismen for statiner og PCSK9i's rolle i LDL-metabolismen.



apo B100 = apolipoprotein-B100, LDL = lavdensitetslipoprotein, PCSK9 = proprotein-konvertase-subtilisin/kexin type 9, PCSK9i = PCSK9-inhibitor; VLDL = very-low density lipoprotein.

patientpopulationer som i alirocumabstudierne og hos patienter med homozygot FH. Hos patienter med heterozygot FH fandt man en LDL-reduktion ved behandling med evolocumab på 44-61% i forhold til placebo i tillæg til statin og ezetimib i ovenstående doser [12, 13]. Hos patienter, der havde primær hyperkolesterolemie og er i statinbehandling, gav et tillæg af evolocumab en yderligere LDL-reduktion på 63-75% [14] og 41-50% med evolocumab 420 mg hver fjerde uge [15]. Endelig er der i korttidsstudier med evolocumab fundet tilsvarende markante reduktioner i LDL på 32% hos statinbehandlede patienter med homozygot FH [16] og på 26-47% hos patienter, der var i behandling med ezetimib og havde intolerans over for et eller flere statiner (420 mg hver fjerde uge) [17] (Tabel 1). Et nyligt publiceret åbent RCT viste efter fire års behandling med evolocumab 420 mg hver fjerde uge en uændret LDL-reduktion på 57% i forhold til standardbehandling [18].

Effekten af subkutant administreret alirocumab er i de fleste studier blevet undersøgt med en dosis på 75 mg eller 150 mg hver anden uge og i enkelte studier administreret hver fjerde uge i en dosis på op til 300 mg (Tabel 1). RCT'er er udført hos patienter med heterozygot FH, patienter med høj risiko for CVD og i en mere blandet population. Hos patienter med FH gav alirocumab i en dosis på enten 150 mg hver anden uge eller 150 mg hver fjerde uge en LDL-reduktion på 39-46% i

forhold til placebo [19, 20]. Hos patienter med høj CVD-risiko fandt man i RCT'er en reduktion i LDL-niveau på 30% i forhold til ezetimib og på 46-62% i forhold til placebo ved behandling med alirocumab [21-23]. Tilsvarende effekter er fundet i et fase II-RCT hos patienter med primær hyperkolesterolemie [24]. Alirocumab er undersøgt i et RCT hos patienter med intolerans over for to eller flere statiner [25]. Der blev fundet en reduktion i LDL-niveau på 45% vs. 14,6% hos ezetimibbehandlede.

EFFEKT AF PCSK9-INHIBITION PÅ KARDIOVASKULÆR RISIKO

Det første CV-endepunktstudie er publiceret for nylig [26]. FOURIER-studiet er et multicenter-RCT, hvor 27.564 patienter med CVD blev randomiseret til behandling med evolocumab (140 mg hver anden uge eller 420 mg hver fjerde uge) eller placebo. 81% af patienterne havde tidligere haft akut myokardieinfarkt (AMI), 19% havde tidligere haft iskæmisk apopleksi, og 13% havde tidligere haft perifer arteriel insufficiens. Patienterne havde ved *baseline* et gennemsnitligt LDL-niveau på 2,4 mmol/l (interkvartil-spændvidde: 2,1-

2,8) og var i behandling med et statin. De fleste patienter var i behandling med trombocytæmmer (92%), betablokker (75%) og reninangiotensinsystemblokker (angiotensinhæmmer eller angiotensin II-receptorblokkere) (78%). 36% af patienterne havde diabetes. Det primære CV-endepunkt i studiet var sammensat af CV-død, AMI, apopleksi, hospitalisering for ustabil angina pectoris eller koronar revaskularisering. Medianopfølgningstiden var 2,2 år. Som i tidligere studier gav behandling med evolocumab en markant reduktion i LDL-niveau på 59% (til et gennemsnitligt LDL-niveau på 0,78 mmol/l) i forhold til placebo. De patienter, der blev behandlet med evolocumab, fik signifikant færre CV-tilfælde end dem, der fik placebo: 1.344 (9,8%) vs. 1.563 (11,3%) patienter, *hazard ratio* (HR): 0,85 (95% konfidens-interval (KI): 0,79-0,92). Dette svarer til, at 67 patienter skal behandles i 2,2 år for at undgå ét CV-tilfælde. Det præspecificerede sekundære endepunkt bestående af CV-død, AMI og apopleksi viste ligeledes en signifikant reduktion efter behandling med evolocumab vs. placebo: 5,9% og 7,4%, HR: 0,80 (95% KI: 0,73-0,88). I studiet sås en tendens til større risikoreduktion over tid, stigende fra 12% det første år til 19% ud over et år (det primære endepunkt) [26]. Med hensyn til individuelle endepunkter blev der fundet signifikante risikoreduktioner for AMI (27%), apopleksi (21%) og koronar revaskularisering (22%), mens CV-død og hospitalisering for ustabil angina pectoris ikke viste signifikant reduktion. Subgruppeanalyser har dog vist regionale forskelle, således sås der tilsyneladende en mindre effekt i Europa og Latinamerika end i USA og Asien. Årsagen hertil er endnu uafklaret. Studiets resultater er i overensstemmelse med resultaterne af et mindre studie med patienter med manifest koronararteriesygdom, hvor 76 ugers behandling med evolocumab resulterede i signifikant større koronarplaque-regression end placebo [27]. Et CV-endepunktstudie for alirocumab er afsluttet, men endnu ikke publiceret (ODYSSEY outcomes). Studiet er med 18.924 randomiserede patienter, der nyligt har haft AMI. Patienterne blev randomiseret til alirocumab vs. placebo i en dosis titreret til LDL-niveau 0,65-1,30 mmol/l. Det primære CV-endepunkt var sammensat af CV-død, AMI, apopleksi og ustabil angina. Efter fire års behandling fandt man en signifikant reduktion i det primære endepunkt hos de patienter, der blev behandlet med alirocumab, vs. dem, der fik placebo (HR: 0,85 (95% KI: 0,78-0,93)).

BIVIRKNINGER VED BEHANDLING MED PCSK9-INHIBITORER

Bivirkningsprofilen for de to PCSK9i er uddraget fra data om knap 8.000 patienter [28], herunder ca. 2.400, der blev behandlet med alirocumab, og ca. 5.400, der blev behandlet med evolocumab. Begge stoffer er kon-

TABEL 1

Randomiserede kliniske studier med evolocumab eller alirocumab med LDL-kolesterol som primært endepunkt.

Population: PCSK9i sammenlignet med	Studier (populationsstørrelse), n Studievarighed, uger: baggrundsbehandling Effekt på LDL-niveau, %	
	evolocumab	alirocumab
Heterozygot FH: statin + ezetimib	2 RCT (499) 12: statin + ezetimib -44,1--61,3: vs. placebo	3 RCT (842) 24: statin + ezetimib -39,1--45,9: vs. placebo
Høj CVD-risiko: placebo	1 RCT (310) 12: statin -63,9	2 RCT (2.656) 24: statin -45,9--61,9
Høj CVD-risiko: ezetimib	1 RCT (329) 12: statin -59,3: vs. placebo	1 RCT (720) 24: statin -29,8
Hyperlipidæmi: placebo	2 RCT (1.375) 12 og 52: statin -53,0--70,5	2 RCT (124) 10: statin -49,0--67,0
Homozygot FH: placebo	1 RCT (50) 12: statin + ezetimib -32,1	-
Statinintolerans: ezetimib	2 RCT (496) 12: ezetimib -26,0: evolocumab vs. ezetimib, -47,3: evolocumab + ezetimib vs. ezetimib	1 RCT (314) 24: ezetimib -45,0: alirocumab, -14,6: ezetimib
Blandet population: placebo	2 RCT, forlængelsesstudier (4.465) 12-48: standardbehandling -61,0	

CVD = kardiovaskulær sygdom; FH = familær hyperkolesterolemie; LDL = lavdensitetlipoprotein; PCSK9i = proprotein-konvertase-subtilisin/kexin type 9-inhibitorer; RCT = randomiseret kontrolleret studie.

TABEL 2

Kriterier for igangsætning af PCSK9i-behandling.

Tilstand	LDL-kolesterolkoncentration, mmol/l
<i>CVD</i>	
Akut koronar syndrom	> 3,0
Polyvaskulær sygdom	> 3,0
Stabil iskæmisk CVD	> 3,5
<i>Diabetes</i>	
+ iskæmisk CVD	> 3,0
+ perifer arteriel sygdom	> 3,5
+ iskæmisk apopleksi/TCl	> 3,5
+ mikro/makroalbuminuri	> 3,5
<i>FH</i>	
+ CVD	> 3,0
+ diabetes med mikrovaskulære komplikationer	> 3,0
+ ≥ 2 CVD-risikofaktorer	> 3,5
0-1 CVD-risikofaktor	> 4,0

CVD = kardiovaskulær sygdom; FH = familær hyperkolesterolemia;
LDL = lavdensitetslipoprotein;

PCSK9i = proprotein-konvertase-subtilisin/kexin type 9-inhibitorer;
TCl = transitorisk cerebral iskæmi.

traindicerede ved alvorlige allergiske reaktioner over for PCSK9i. Der er observeret en let øget frekvens af reaktioner ved injektionsstedet (7,2% for alirocumab vs. 5,1% for placebo), mens øvrige bivirkninger som nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektioner, infektioner, diarré og muskuloskeletale gener ikke forekom oftere hos de behandlede patienter end hos dem, der fik placebo. Der er særligt fokus på neurokognitive bivirkninger, især i forbindelse med meget lave LDL-niveauer. Tidligere studier tyder på en højere incidens af kognitive bivirkninger både for alirocumab (1,2% vs. 0,5% for placebo) og for evolocumab (0,9% vs. 0,3% for standardbehandling) [28]. I et nyligt publiceret substudie af FOURIER-studiet (1.204 patienter), hvor neurokognitive funktioner specifikt blev adresseret, kunne der ikke påvises ændringer ved behandling med evolocumab i forhold til placebo, selv ikke ved meget lave LDL-niveauer [29]. Endelig blev der ikke påvist en øget incidens af diabetes i FOURIER-studiet [26].

STATUS FOR ANVENDELSE AF PCSK9-INHIBITORER I DANMARK

Kun specialister i kardiologi og endokrinologi (alirocumab) og specialister i kardiologi, endokrinologi og neurologi (evolocumab) har ordinationsret, da behandling med PCSK9i er bekostelig (ca. 60.000 kr./år). PCSK9i er omfattet af bekendtgørelsen om vederlagsfri udlevering og er begrænset til patienter med FH samt patienter, der har iskæmisk hjerte-kar-sygdom, diabetes med mikro-/makroalbuminuri, perifer arteriel sygdom eller

iskæmisk apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi, meget høj risiko for CV-hændelser og et LDL-kolesterolniveau > 3,0-4,0 mmol/l trods maksimalt tålt lipidsænkende behandling. Kriterierne fremgår af Tabel 2 og Medicinrådets behandlingsvejledning [30].

KONKLUSION

PCSK9i er en ny klasse af lipidsænkende medikamenter, som er monoklonale antistoffer til subkutan injektion. De to stoffer, evolocumab og alirocumab, har en markant reducerende effekt på LDL-kolesterolniveau. Et nyligt publiceret CV-outcome-studie med evolocumab har vist en signifikant relativ risikoreduktion i incidensen af CV-hændelser på 15% hos personer med høj risiko for CVD med et *number needed to treat* over 2,2 år på 67. Data tyder på, at der er en gevinst selv ved meget lave LDL-niveauer. Bivirkningsprofilen er umiddelbart mild, men langtidsdata ud over to år mangler. Behandling med PCSK9i er meget bekostelig, og dokumentationen på hårde CV-endepunkter er endnu begrænset. Behandlingen er derfor forbeholdt patienter, der er i meget høj risiko for CV-hændelser og er i maksimalt tålt behandling med statin og ezetimibe i tillæg til nonfarmakologisk behandling.

KORRESPONDANCE: Michael E. Røder. E-mail: michael.roder@rsyd.dk

ANTAGET: 28. august 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. oktober 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
- Buettner C, Davis RB, Leveille SG et al. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J Gen Intern Med* 2008;23:1182-6.
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:526-34.
- Christiansen MK, Jensen HK. Hæmning af proteinet PCSK9 er en lovende behandling af hyperkolesterolemia og forebyggelse af hjerte-kar-sygdom. *Ugeskr Læger* 2015;177:V11140582.
- Shelness GS, Sellers JA. Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:151-7.
- Goldstein JL, Brown MS, Anderson RG et al. Receptor-mediated endocytosis: concepts emerging from the LDL receptor system. *Annu Rev Cell Biol* 1985;1:1-39.
- Lambert G, Sjouke B, Choque B et al. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012;53:2515-24.
- Seidah NG, Benjannet S, Wickham L et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:928-33.
- Seidah NG, Awan Z, Chrétien M et al. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 2014;114:1022-36.
- Farnier M. PCSK9: From discovery to therapeutic applications. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:58-66.
- Ridker PM, Revkin J, Amarenco P et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376:1527-39.
- Raal F, Scott R, Somaratne R et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408-17.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331-40.

14. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1870-82.
15. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:2007-17.
16. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341-50.
17. Sullivan D, Olsson AG, Scott R et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012;308:2497-506.
18. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol* 2017;2:598-607.
19. Stein EA, Gipe D, Bergeron J et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:29-36.
20. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012;366:1108-18.
21. Cannon CP, Cariou B, Blom D et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:1186-94.
22. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
23. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015;169:906-915. e13.
24. Roth EM, McKenney JM, Hanotin C et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367:1891-900.
25. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin re-challenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758-69.
26. 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.
27. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:2373-84.
28. Chaudhary R, Garg J, Shah N et al. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol* 2017;9:76-91.
29. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633-43.
30. Behandlingsvejledning inklusive lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af hyperlipidæmi. www.medicinraadet.dk/media/5764/rev-lipidbehrek-10-juni-2017.pdf (31. aug 2018).