

Inflammation och ateroskleros – sista pusselbiten är på plats

INFLAMMATION ÄR EN AKTÖR VID ATEROSKLEROS: NYA FYND KAN GE NY MÅLTAVLA FÖR EFFEKTIV LÄKEMEDELSTERAPI

Ateroskleros är en multifaktoriell sjukdom vars bakomliggande orsak(er) varit föremål för mångåriga diskussioner [1]. Kolesterol har otvetydigt visat sig vara en viktig etiologisk faktor. Att sjukdomen har en inflammatorisk komponent aktualiserades när vi 1985 identifierade aktiverade immunceller i aterosklerotiska plack [2], men det har ändå varit oklart om inflammation är en behandlingsbar riskfaktor hos människa.

Att behandla klassiska riskfaktorer som kolesterol och blodtryck och rekommendera rökstopp har varit en framgångssaga och förklarar till stor del varför insjuknandet i hjärtinfarkt minskat så påtagligt de senaste decennierna. Kolesterol-sänkande mediciner minskar risken för allvarliga hjärthändelser med 25–50 procent, och statiner har blivit standardbehandling för de flesta individer med förhöjd kardiovaskulär risk.

Ju lägre kolesterol, desto bättre

I år presenterades data från FOURIER-studien (Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk) [3], som ytterligare stärkte hypotesen »ju lägre LDL, desto bättre«. Kombinationsbehandling med statiner och PCSK9-hämmare (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) sänk-



Lena Jonasson, professor, överläkare, kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping; institutonen för medicin och hälsa, Linköpings universitet
● lena.jonasson@liu.se



Göran K Hansson, professor, leg läkare, institutionen för medicin; Centrum för molekylär medicin, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

te LDL-nivåerna med ytterligare 59 procent, vilket resulterade i 15 procent minskad risk för återinsjuknande i kardiovaskulära händelser jämfört med gruppen som endast behandlades med statiner.

Så även om den kvarvarande kardiovaskulära risken fortfarande är hög – bland hjärtinfarktpatienter som klarar sig bra det första året återinsjuknar 20 procent under de kommande 3 åren enligt en svensk registerstudie [4] – har nog många haft svårt att föreställa sig att annan behandling än kolesterol-sänkning kan göra någon större skillnad.

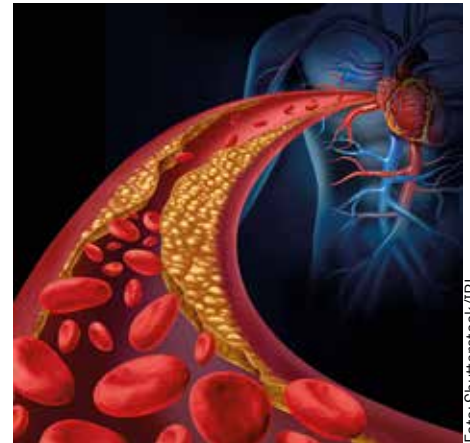
Resultaten från CANTOS (Canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study) visar dock att så är fallet [5].

Minskad inflammation gav resultat

CANTOS var en randomiserad dubbelblindad studie som inkluderade 10 061 patienter (varav 26 procent kvinnor) med genomgången hjärtinfarkt och CRP-nivåer >2 mg/l [5]. Genomsnittsåldern var 61 år, 80 procent hade hypertoni, 40 procent hade diabetes och 24 procent rökte. Många var överviktiga med BMI omkring 30. Patienterna randomiserades till fyra grupper; tre fick olika doser kanakinumab och en fjärde grupp fick placebo.

Kanakinumab är en monoklonal antikropp mot IL-1 β (interleukin), som i Sverige är godkänd för behandling av bl a aktiv systemisk juvenil idiopatisk artrit och giktartrit. I CANTOS gav kanakinumab en förväntad minskning av CRP-nivåerna, medan lipidnivåerna inte alls påverkades.

Primära utfallsmått var kardiovaskulär död, icke-letal stroke eller hjärtinfarkt. Kanakinumab givet i de två högre doserna (dvs 150 eller 300 mg som subkutan injektion var 3:e månad) resulterade i en signifikant minskning av denna primära effektvariabel med 15 procent, vilket i faktiska siffror innebar minskning från 4,5 till



Inflammation är inte bara en markör vid ateroskleros, utan en aktiv del av patogensen. Nynt från studien CANTOS har visat att man genom att behandla inflammation (med en monoklonal antikropp mot interleukin-1-beta) också uppnådde kardiovaskulär prevention.

3,9 händelser/100 personår [5]. Total dödlighet påverkades inte.

Antal neutrofiler minskade i hela kanakinumabgruppen (de tre dosgrupperna sammanslagna), och det noterades också fler fall av letal sepsis, 0,34 jämfört med

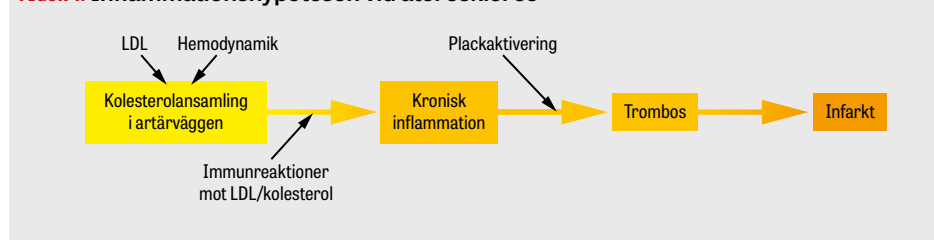
»Kanakinumab, som neutraliserar IL-1 β , har således förutsättning att hämma den inflammatoriska reaktionen på flera nivåer.«

0,18 fall/100 personår i placebogruppen. Effekten är väntad eftersom IL-1 β -blockad utgör en immunsupprimering. Vid framtida kanakinumabterapi bör man alltså vara observant på infektionsrisken. Eftersom kanakinumab är ett protein kan man inte heller utesluta att immunologiska reaktio-

HUVUDBUDSKAP

- Inflammation är en välkänd komponent vid ateroskleros och predicerar risk för kardiovaskulär sjukdom.
- En ny studie visar att behandling med kanakinumab (IL-1 β -blockad) minskar risken för nya allvarliga hjärt-kärlhändelser efter hjärtinfarkt.
- Resultaten visar att inflammation inte bara är en markör för utan också en behandlingsbar faktor vid hjärt-kärlsjukdom.

FIGUR 1. Inflammationshypotesen vid ateroskleros



TABELL 1. Jämförelse mellan CANTOS- och FOURIER-studierna.

	CANTOS [5]	FOURIER [3]
● Studieläkemedel	Anti-IL-1 β (kanakinumab)	Anti-PCSK9 (evolokumab)
● Patientgrupp	10 061 patienter med tidigare hjärtinfarkt och CRP >2 mg/l	27 564 patienter med tidigare hjärtinfarkt, tidigare stroke eller symtomgivande perifer artärsjukdom och LDL >1,8 mmol/l
● Statinbehandling, andel patienter	>90 procent	100 procent
● Dosering av studieläkemedel	50, 150 eller 300 mg subkutant var 3:e månad	140 mg subkutant varannan vecka eller 420 mg var 4:e vecka
● Primärt utfallsmått	Kardiovaskulär död, icke-letal hjärtinfarkt eller icke-letal stroke	Kardiovaskulär död, icke-letal hjärtinfarkt, icke-letal stroke, sjukhusvård på grund av instabil angina eller koronar revaskularisering
● Relativ riskreduktion	15 procent	15 procent

ner mot substansen uppstår vid långvarig användning. Risken minimeras dock genom att kanakinumab har en sekvens som är hämtad från mänskliga antikroppar.

Även död i cancer minskade

Ett mycket anmärkningsvärt fynd i CANTOS var att död i cancer minskade i hela kanakinumabgruppen: 0,31 jämfört med 0,64 fall/100 personår. Detta var särskilt tydligt för lungcancer [6].

Fyndet talar för att inflammation har patogenetisk betydelse även vid denna sjukdom. Eftersom CANTOS inte utformats för att studera cancer måste dock denna fråga belysas i nya undersökningar.

Inflammation inte bara en markör

Djurexperimentella modeller visar att inflammation är avgörande för utveckling av ateroskleros [1]. Inflammatoriska celler är talrika i humana aterosklerotiska plack, och hos många patienter kan också en kronisk subklinisk inflammation uppmätas i blodet. Stora befolkningsstudier har dessutom visat att förhöjda nivåer av inflammationsmarkörer predicerar kardiovaskulär sjukdom [1].

De nya resultaten från CANTOS-studien

är viktiga, eftersom de visar att inflammationen inte bara är en markör utan också en aktör vid ateroskleros – en aktör som alltså kan utgöra måltavla för terapi (Figur 1).

LDL-kolesterol som inlagras i kärnvägen, företrädesvis på ställen med stort blodflöde, initierar ett inflammatoriskt svar som kan övergå i en kronisk och destruktiv process, vars yttersta konsekvens är plackruptur och trombbildning. Flera olika komponenter i LDL kan utlösa inflammatoriska reaktioner. Sekvenser i LDL-proteinet kan aktivera både makrofager och T-celler och därmed utlösa medfödda och förvärvade immunsvaret som i sin tur driver fram inflammatoriska reaktioner [7].

Den inflammatoriska reaktionen kan också starta när kolesterol faller ut som mikrokristaller i kärnväggens makrofager. Då aktiveras ett proteinkomplex, NLRP3-inflammasomen, som i sin tur aktiverar ett enzym som omvandlar en proform av IL-1 β till aktivt cytokin. IL-1 β sätter fart på inflammationen genom att aktivera adhesionsmolekyler, cytokiner och cyklooxygenas-2, och dessutom aktiveras T-celler [7].

Kanakinumab, som neutraliserar IL-1 β , har således förutsättning att hämma den inflammatoriska reaktionen på flera nivåer.

Sista pusselbiten på plats

Förutom att effektivt sänka LDL-kolesterol har statiner visat sig ha antiinflammatoriska effekter. De flesta (>90 procent) av patienterna i CANTOS behandlades med statiner, vilket alltså innebär att de redan hade viss antiinflammatorisk behandling. Trots detta gav tillägg med IL-1 β -blockad en signifikant minskning av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke som var i nivå med den som sågs vid behandling med PCSK9-hämmare (Tabell 1).

Sammanfattningsvis visar resultaten av behandling med kanakinumab att inflammation har betydelse som patogenetisk mekanism vid ateroskleros. Genom att behandla inflammation kunde man uppnå kardiovaskulär prevention.

Därmed har den sista pusselbiten kommit på plats. Med all säkerhet kommer CANTOS att stimulera till utveckling av andra läkemedel som hämmar aterosklerosrelaterad inflammation. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Göran K Hansson har patent som gäller behandling av ateroskleros, dock inte sådan behandling som refereras i artikeln.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:EU6R

REFERENSER

- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25.
- Jonasson L, Holm J, Skalli O, et al. Expression of class II transplantation antigen on vascular smooth muscle cells in human atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1985;76(1):125-31.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1163-70.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Epub 25 Aug 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X.
- Bäck M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):199-211.

SUMMARY

Inflammation and atherosclerosis – last piece of the puzzle has fallen into place

Inflammation is a major component of atherosclerotic lesions and inflammatory biomarkers can be used to predict cardiovascular disease. Still, it has been unclear whether inflammation is a driving force in atherosclerosis, or merely an epiphenomenon. The recently published results of the CANTOS trial shows that treatment with canacinumab, a monoclonal antibody to the proinflammatory cytokine interleukin-1 β , led to a significantly lower rate of recurrent cardiovascular events, compared to placebo. Thus, it establishes beyond doubt that inflammation is a treatable pathogenetic mechanism in atherosclerosis.