

Ytterligare sänkning av LDL-kolesterol gör nytta

Vinster vid akut koronart syndrom – främst vid diabetes, visar IMPROVE-IT



PETER M NILSSON, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper; VO internmedicin, Skånes universitetssjukhus, Malmö
peter.nilsson@med.lu.se

Synen på LDL-kolesterol som kardiovaskulär riskfaktor har debatterats intensivt under senare år, liksom nyttan av en mer intensifierad medikamentell sänkning av denna riskfaktor [1]. Hitills har statiner varit de lipidreglerande läkemedel som haft mest evidens för nytta. Detta har även avspeglats i Läkemiddelsverkets nyligen utgivna rekommendationer om att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel [2].

Det har inte varit väl belagt att andra lipidsänkare än statiner kan uppvisa liknande klinisk nytta för att förebygga kardiovaskulära händelser.

Mer än 18 000 patienter

Att en ny stor randomiserad läkemedelsstudie inom detta område presenterats på en amerikansk hjärtekongress i november 2014 har därför tilldragit sig stort intresse.

Det handlar om studien Improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial (IMPROVE-IT), där sammanlagt 18144 patienter (25 procent kvinnor) med akut koronart syndrom/hjärtinfarkt i stabilt skede randomiserades till behandling med kolesterolabsorptionshämmaren ezetimib 10 mg eller inte som tillägg till basbehandlingen simvastatin 40 mg dagligen [3].

Studien var mycket stor och pågick under flera år i 39 länder och vid 1158 rekryteringscentra. I Sverige rekryterades 480 patienter.

Inklusionskriterier i studien var ST-höjningsinfarkt/icke-ST-höjningsinfarkt med instabil angina <10 dagar, ålder ≥ 50 år och minst ett av följande högriskkriterier: nytillkommen ST-förändring och troponinhöjning, diabetes, tidigare hjärtinfarkt, perifer artärsjukdom, tidigare stroke, koronarkirurgiskt

ingrepp >3 år tidigare, flerkärlssjukdom i kranskärlen och LDL-kolesterol inom intervallet 1,3–3,2 mmol/l (1,3–2,9 mmol/l vid tidigare lipidsänkande behandling).

Väsentliga exklusionskriterier i studien var koronarkirurgiskt ingrepp för aktuellt akut koronart syndrom, pågående statinbehandling utöver simvastatin 40 mg, kreatinin <30 ml/min eller aktiv leversjukdom.

Primär effektvariabel definierades som summan av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, sjukhusvård för instabil angina, koronar revaskularisering (≥ 30 dagar efter randomisering) eller stroke.

Över 5 000 primära händelser

IMPROVE-IT pågick i medeltal 6,5 år, då det insamlades data om 5314 primära händelser under 97822 patientår för klinisk uppföljning och 104135 patientår för analys av överlevnad. Patienternas medelålder var 64 år, 27 procent hade diabetes och 21 procent hade tidigare haft hjärtinfarkt.

Studien visade en medelsänkning av LDL-kolesterol med 23 procent bland de intensivbehandlade patienterna (dvs de som fått tilläggsbehandling med ezetimib); skillnaden mellan de två behandlingsarmarna var 1,8 vs 1,4 mmol/l.

Under uppföljningstiden noterades 2572 primära händelser (32,7 procent) bland de intensivbehandlade patienterna mot 2742 händelser i kontrollgruppen (34,7 procent). Detta motsvarar en hazardkvot (HR) på 0,936, 95 procenta konfidensintervall (KI) 0,887–0,988 ($P=0,016$) och NNT (number needed to treat) 50 för att förebygga en primär händelse under studietiden.

Olika sekundära utfallsmått blev också signifikant färre i den intensivbehandlade patientgruppen. Så kan t ex anges att för den sammanlagda sekundära utfallsvariabeln kardiovaskulär död, icke-letal hjärtinfarkt och icke-letal stroke blev HR 0,90 (95 procenta KI: 0,84–0,97; $P=0,003$) och NNT 56.

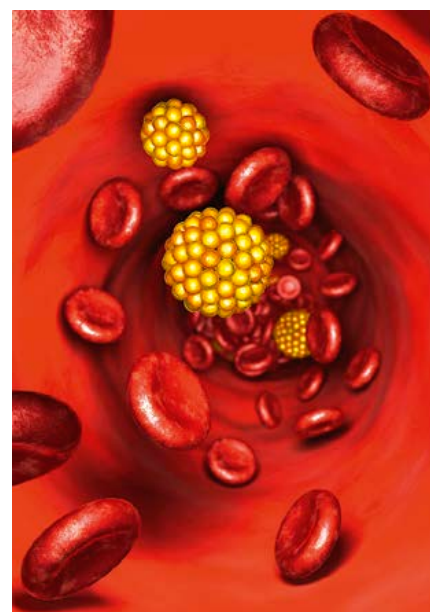


Illustration: Animated Healthcare Ltd/Science Photo Library/IBL

IMPROVE-IT visar att LDL-kolesterol är en viktig och påverkbar riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Studien (som presenterades på en amerikansk hjärtekongress i november 2014) ger klart stöd för att minskade nivåer av LDL-kolesterol ger kliniska vinster.

Bland subgrupperna var det framför allt patienter med diabetes som verkade ha större nytta av intensivbehandlingen än patienter utan diabetes.

Det förelåg ingen signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna beträffande allvarliga kliniska händelser, inte

SAMMANFATTAT

LDL-kolesterol är en kausalt verkande kardiovaskulär riskfaktor som är möjlig att förebygga.

I studien IMPROVE-IT var en kombination av simvastatin 40 mg och ezetimib 10 mg signifikant mer effektiv för prevention av kardiovaskulära händelser och död än enbart simvastatin 40 mg hos patienter med tidigare akut koronart syndrom.

De båda behandlingsarmarna var likvärdiga avseende allvarliga biverkningar. Särskild klinisk nytta sågs hos patienter med diabetes.

Resultaten ger stöd för en intensifierad behandling som syftar till reduktion av LDL-kolesterol hos högriskpatienter, vilket är väl förenligt med gällande nationella och internationella rekommendationer.

heller för cancer (incidens på 10,2 procent i vardera armen).

Tydliga resultat ger ny klinisk praxis

Slutsatsen av IMPROVE-IT bör således vara att intensifierad lipidreglerande behandling med syfte att kontrollera LDL-kolesterol hos patienter med akut koronart syndrom leder till signifikant minskad risk för primär kardiovaskulär effektvariabel och död än mindre intensiv behandling.

I bägge behandlingsarmarna användes simvastatin 40 mg som basbehandling, en evidensbaserad och allmänt accepterad behandling sedan resultaten av Heart protection study presenterades för 10 år sedan [4]. Tillägget med ezetimib 10 mg dagligen bidrog till den ytterligare sänkningen av LDL-kolesterol, även om hela 27 procent av patienterna i kontrollgruppen ökade sin basbehandling till simvastatin 80 mg (mot 6 procent i den intensivbehandlade gruppen), vilket kunde tendera att utjämna skillnader mellan behandlingsarmarna.

Resultaten är tydliga, och studiens design och statistiska styrka tillfredsställande. Dessa data kommer därför sannolikt att påverka klinisk praxis för sekundärprevention efter akut koronart syndrom, framför allt hos patienter med diabetes.

Det finns inte samma stöd för primärprevention eller monoterapi. Dock kan resultaten tänkas påverka behandlingen vid statinintolerans eller tex familjär hyperkolesterolemi vid belagd hög familjär risk.

Lägre LDL-nivåer ger kliniska vinster

En ytterligare aspekt, nog så viktig, är att vi med IMPROVE-IT fått klart stöd för att minskade nivåer av LDL-kolesterol även leder till kliniska vinster: ju lägre LDL-kolesterol, desto bättre.

Detta är av stor betydelse just för patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom. Läkemedelsverkets skrivning

i gällande rekommendation stärks härmed: »För patienter med mycket hög risk och för patienter med LDL-kolesterol >4,9 mmol/l bör statinbehandling vara mer aktiv och individualiseras (Rekommendationsgrad A).«

Nya data för ezetimib stärker evidensunderlaget för detta läkemedel, som kan användas för kombinationsbehandling med statiner just hos högriskpatienter. Frågan huruvida indikationen kan vidgas avgörs av klinisk nytta, tolerans och kostnadseffektivitet. Patienttiden för ezetimib i nuvarande beredning lär gå ut i april 2017; därefter blir detta behandlingsalternativ billigt som generikum.

Tarmens kolesterolupptag hämmas

Resultaten av IMPROVE-IT har länge väntats, inte bara för att belysa värdet och sideeffekter av ingående läkemedel, utan även för att kunna belysa hypotesen om LDL-kolesterol som en viktig och påverkbar riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. Vi har nu fått svaret.

Faktiskt kunde man ana detta utfall mot bakgrund av en nyligen publicerad genetisk studie i New England Journal of Medicine. Denna studie visade att individer med en mutation i ett visst tarmslemhinneprotein, Niemann–Pick C1-like 1 (NPC1L1)-protein, som gör tarmens kolesterolupptag mindre aktivt, har livslångt lägre nivåer av LDL-kolesterol – och därmed lägre kardiovaskulär risk [5]. Ezetimib hämmar samma protein och dess effekt.

Dags för bokslut – och mer forskning

Nu bör debatten om orsakssambandet mellan LDL-kolesterol och hjärt-kärlsjukdom komma till ett bokslut. Det finns övertygande bevis för nyttan av att reglera denna riskfaktor med aktiv lipidsänkande behandling.

Det som fortsatt måste diskuteras är kliniska aspekter, val av patient för behandling, grad av tolerans i olika patientgrupper, kostnads- och effektiv-

tetsaspekten, inverkan på officiella rekommendationer etc. Här efterlyses framför allt en revidering av Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetes, eftersom just patienter med diabetes har ökad behandlingsnytta, enligt IMPROVE-IT.

Slutligen bör forskning och kliniskt utvecklingsarbete fortsätta för att finna nya vägar att reglera LDL-kolesterol hos individer med hög risk för hjärt-kärlsjukdom. Nya försök med hämning av enzymet PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) kan leda till drastisk sänkning av LDL-kolesterol via monoklonala antikroppar, peptidmimetika eller påverkan på enzymets genetiska reglering.

Effekterna av detta får framtida forskning och kliniska försök hos högriskindivider utvisa, tex vid familjär hyperkolesterolemi.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter M Nilsson har deltagit i utbildningsaktiviteter för läkemedelsindustrin med arvoderade föreläsningar, men inte med expertrådgivning under de senaste två åren. Dessutom har Peter M Nilsson deltagit som expert för Läkemedelsverket, SBU och TLV.*

REFERENSER

1. Nilsson PM. Stärkt roll för statiner vid primärprevention för hjärt-kärlsjukdom. Läkartidningen. 2013;110:CLE7.
2. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2014;5:20-72.
3. IMPROVE-IT. Trial summary [muntlig presentation]. American Heart Association Scientific Session, Chicago, 17 nov 2014. http://www.cardiosource.org/science-and-quality/clinical-trials/i/improve-it.aspx?w_nav=RI
4. Collins R, Armitage J, Parish S, et al; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. Lancet. 2004;363:757-67.
5. The Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. N Engl J Med. Epub 12 nov 2014.