



Anders G Olsson, professor, institutionen för medicin och vård, internmedicin, Berzelius Science Park, Universitetssjukhuset, Linköping andol@imv.liu.se

TNT-studien ger skjuts i debatten om högdos statiner

Lägre LDL-kolesterolvärde minskar kardiovaskulär risk ytterligare

Resultaten av studien »Treating to New Targets« (TNT) presenterades på en session med »Late-breaking Clinical Trials« på American College of Cardiology i mars i år, och samtidigt publicerades en elektronisk version av en artikel som presenterar studieresultaten i New England Journal of Medicine [1].

Både den nu aktuella, huvudsakligen i USA genomförda, studien TNT [2] och systerstudien från Europa, »Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid lowering« (IDEAL) [3], har lagts upp för att visa om lägre nivå av LDL-kolesterol har bättre effekt på kärlsjukdom än den nivå som erhålls med konventionell statinbehandling.

Atorvastatin i olika dosstorlek till två parallella grupper

Den primära hypotesen i TNT är att ytterligare minskning av kardiovaskulär risk kan erhållas genom att sänka LDL-kolesterol till lägre nivåer än nuvarande rekommenderade minimimål, i detta fall 100 mg/dl eller 2,6 mmol/l, vilket är de amerikanska riktlinjernas målvärde för LDL-kolesterol vid sekundär prevention. För att pröva denna hypotes har två doser av atorvastatin använts: 10 respektive 80 mg dagligen i en dubbelblindstudie med parallella grupper. Effektmåttet kardiovaskulära händelser jämfördes alltså mellan två grupper av patienter med kranskärlssjukdom: i den ena gruppen var LDL-kolesterolvärdet cirka 2,6 mmol/l, i den andra cirka 1,9 mmol/l.

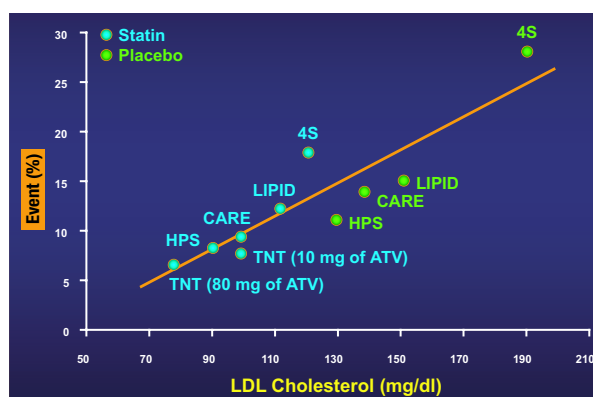
Kranskärlspatienter som utan lipidbehandling hade LDL-kolesterolvärde mellan 3,4 och 6,5 och triglyceridvärde under 6,8 mmol/l genomgick en öppen behandling med atorvastatin 10 mg; de som då hade LDL-kolesterol under 3,4 mmol/l randomiserades till någon av de två behandlingarna.

Sammanfattat

I en första formell studie visas nu att den kardiovaskulära risken minskar vid behandling med högdos statin för att få ner LDL-kolesterolvärdet till ännu lägre nivåer än vad nuvarande riktlinjer anger.

Visserligen dimensionerades studien inte för att visa effekt på dödlighet, men inte heller någon tendens till minskad total dödlighet sågs vid behandling med högdos statin.

Innan nya riktlinjer utarbetas för behandling med statin i högdos i sekundär hjärt-kärlprevention bör ytterligare studier avvaktas.



De nyligen presenterade resultaten från TNT-studien (där patienter randomiserats till en daglig dos atorvastatin på antingen 10 eller 80 mg) visar – liksom andra studier – ett tydligt samband mellan kolesterolvärde och risk för ischemiska händelser. Från New England Journal of Medicine [1].

Man beräknade att 8 600 patienter behövde rekryteras för att med 85 procents säkerhet med ett tvärsidigt test kunna upptäcka en 22-procentig minskning av händelserna i högdosgruppen på 5 år med signifikans. Detta skulle innebära en 9-procentig händelsefrekvens i gruppen som fick 10 mg atorvastatin och en 7-procentig i gruppen som fick 80 mg. Man räknade också in 10 procents bortfall i de båda grupperna under studietiden. Detta skulle motsvara totalt 750 händelser i de båda grupperna.

Det primära effektmåttet definierades initialt till att omfatta död i kranskärlssjukdom, icke-dödlig, icke-ingreppsrelaterad hjärtinfarkt samt återupplivning efter hjärtstopp. Under loppet av studien beslöt man också att ta med dödligt och icke-dödligt slaganfall i detta mått, varvid antalet händelser beräknades öka till 950. Studien dimensionerades inte för att visa på effekter på dödlighet.

Totaldödlighet minskade inte med större dos

Baslinjedata publicerades i designartikeln i fjol [2]. Totalt 10 003 patienter randomiserades, och 5 461 fick uteslutas under den inledande fasen huvudsakligen på grund av att randomiseringskriterierna inte uppfylldes. Medeldurationen av TNT var 4,9 år.

I gruppen som fick 80 mg atorvastatin var medelvärdet av LDL-kolesterol 2,0 mmol/l mot 2,6 mmol/l i gruppen som fick 10 mg. I 80 mg-gruppen inträffade primära händelser i 8,7 procent mot 10,9 procent i 10 mg-gruppen, dvs 2,2 procents absolut och 22 procents relativ riskminskning. I enlighet med ef-

fekten på det primära effektmåttet sågs signifikanta minskningar också beträffande kranskärlshändelser, dödligt och icke-dödligt slaganfall inklusive övergående cerebrala iskemier samt sjukhusinläggningar för hjärtsvikt. Kardiovaskulär död registrerades i 127 fall i 10 mg-gruppen och i 101 fall i 80 mg-gruppen: hazard-kvot 0,80, $P=0,09$.

Studien visar sålunda på en god intern överensstämmelse. Resultaten visar också väl det samband mellan LDL-kolesterolvärde och ischemiska händelser som påvisats från andra studier (se figuren).

I gruppen som fick atorvastatin 80 mg dag 284 (5,7 procent) individer mot 282 (5,6 procent) i gruppen som fick 10 mg. Totaldödligheten i TNT är mycket låg för en sekundärpreventiv studie. TNT är den första sekundärpreventiva studie som visar på lägre kardiovaskulär än icke-kardiovaskulär dödlighet. I studien 4S, som var av jämförbar duration, var totaldödligheten 8,2 och 11,5 i simvastatin- respektive placebo-gruppen, och i CARE-studien var motsvarande siffror 8,6 och 9,4 procent.

Den numeriskt lägre dödligheten i kardiovaskulär sjukdom uppvägs dock av fler döda i malignitet i gruppen som fick atorvastatin 80 mg (85 mot 75), fler döda i trauma (15 mot 9) samt övriga dödsorsaker (58 mot 43). Inga skillnader var statistiskt säkra, inte heller om de slogs ihop.

Av biverkningar noterades signifikant högre frekvens med ASAT/ALAT-stegringar i 80 mg-gruppen: 1,2 mot 0,2 procent. Inga skillnader sågs i frekvens av myalgi eller rabdomyolys, som båda noterades i låga frekvenser; inget fall av rabdomyolys tillskrevs statinbehandlingen.

Vilka patienter har bäst nytta av högdos?

TNT-artikeln åtföljdes av en ledare av Bertram Pitt [4]. Efter att ha konstaterat de positiva resultaten av TNT-studien uttrycker han oro över att totaldödligheten inte minskade i gruppen som fick 80 mg atorvastatin dagligen. Främst önskar han ökade ansträngningar för att finna subgrupper som skulle ha särskild nytta av 80 mg-dosen. I TNT-rapporten presenterades inga subgruppsanalyser för att utröna huruvida någon undergrupp av patienter hade särskilt god nytta av behandlingen.

Naturligtvis efterlyser vi skarpere diagnostiska kriterier för att om möjligt få fram de grupper av kranskärlspatienter som skulle ha särskild nytta av behandlingen – och därmed minska antalet patienter som måste behandlas för att rädda en patient från en ischemisk händelse (number needed to treat). En möjlig väg som nyligen föreslagits är att använda apolipoproteinerna B och A-1 i stället för LDL-kolesterol och HDL-kolesterol [5].

Emellertid föreslår Pitt också några andra utvägar att komma runt oron för en möjlig överdödlighet i icke-kardiovaskulära händelser orsakade av högdos atorvastatin. Pitts första förslag är att få ner LDL-kolesterolvärdet till 1,9 mmol/l med hjälp av livsstilsförändringar. Detta låter sig knappast göras, eftersom patienter med kranskärlssjukdom redan torde ha erhållit strikta livsstilsråd och eftersom dess effekter ofta är begränsade. Vidare föreslår Pitt att kolesterolabsorptionshämmaren ezetimib bör ges i stället för högdos atorvastatin.

Bertram Pitt avslutar med reflektionen att vi behöver fortsätta försäkringar om säkerheten med denna högdosstrategi innan vi kan initiera en större förändring i rådande behandlingsmål för LDL-kolesterol hos patienter med stabil kranskärlssjukdom.

Beträffande detta nya läkemedel finns ju inga som helst säkerhetsdata tillgängliga vad gäller långtidsbruk; det förslaget är därför inte värt att ta på allvar. Pitt föreslår också att nikotinsyraderivat, fibrater, HDL-kolesterolemimetika eller kolesterolester-transferproteininhibitorer bör användas. Beträffande alla dessa alternativ måste allvarliga invändningar resas mot dokumentationen av långtidssäkerhet.

Bertram Pitt avslutar med reflektionen att vi behöver fortsätta försäkringar om säkerheten med denna högdosstrategi innan vi kan initiera en

större förändring i rådande behandlingsmål för LDL-kolesterol hos patienter med stabil kranskärlssjukdom.

Det är lätt att hålla med. Förändrade behandlingsmål bör inte baseras på enstaka studier. Läkemedelsverket har också klokt nog vilat på hanen när det gäller enstaka spektakulära behandlingsresultat i stora interventionsstudier. Lyckligtvis kommer resultaten från IDEAL-studien [3] inom kort. Bertram Pitts önskemål kommer därför snart att kunna villfaras. Om resultaten av IDEAL pekar åt samma håll som TNT bör vi nog tänka oss för om riskerna beträffande högdos statiner. Om ingen sådan tendens föreligger torde vi kunna avfärda de farhågor som nu ventileras.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har erhållit forskningsstöd från och/eller haft konsultuppdrag för följande läkemedelsföretag: AstraZeneca, Fournier, MSD, Novartis, Pfizer, Sankyo, Schering-Plough.

Referenser

1. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
2. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93(2):154-8.
3. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al., Design and baseline characteristics of the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering study. *Am J Cardiol* 2004;94(6):720-4.
4. Pitt B. Low-density lipoprotein cholesterol in patients with stable coronary heart disease – is it time to shift our goals? *N Engl J Med* 2005;352:1483-4.
5. Walldius G, Jungner I. Apolipoproteiner nya och bättre riskindikatorer för hjärtinfarkt. *Läkartidningen* 2004;101:1188-94.