

»Ju lägre LDL-kolesterol, desto bättre« gäller fortsatt

Negativa/neutrala slutsatser av tre statinstudier ändrar inte klinisk praxis



ANDERS G OLSSON, professor, institutionen för medicin och hälsa, Hälsouniversitetet, Linköping; Stockholm Heart Center, Stockholm
andol@imv.liu.se

PETER M NILSSON, docent, universitetslektor, institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

På senare tid har tre randomiserade interventionsstudier med blodlipidpåverkan publicerats med negativt eller neutralt kliniskt resultat, Investigation of lipid level management to understand its impact in atherosclerotic events (ILLUMINATE) med torcetrapib [1], Ezetimibe and simvastatin in hypercholesterolemia enhances atherosclerosis regression (ENHANCE) med ezetimib [2] och Simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) [3]. Det är tre mycket olika studier, men de har samtliga mött stor uppmärksamhet i medier.

ILLUMINATE var en stor sekundärpreventiv undersökning med hårda kardiovaskulära effektmått. Den prövade effekten av en ny princip: att höja det skyddande HDL-kolesterol med hjälp av s k CETP-hämning (cholesterol ester transfer protein), varvid torcetrapib var det aktiva läkemedlet. ENHANCE studerade effekten på intima-mediatjockleken av att ytterligare sänka LDL-kolesterol utöver behandling med högdos statin (simvastatin) hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi med hjälp av kolesterolabsorptionshämmning med ezetimib, som är tillgängligt i Sverige som Ezetrol. I SEAS-studien testades effekterna av simvastatin plus ezetimib mot placebo för att förebygga kardiovaskulära händelser hos patienter med aortastenosen.

ILLUMINATE syftade till att höja HDL-kolesterol

CETP medierar enzymatisk överföring av kolesterolestrar från skyddande HDL till aterogent LDL. Därvid minskar kolesterolhalten i HDL medan den ökar i LDL. CETP-aktiviteten har därför ansetts vara potentiellt aterogen. Genom att farmakologiskt hämma detta enzym ökar kolesterolhalten i HDL och minskar den i LDL. I släkter med genetisk CETP-brist har man iakttagit låg risk för aterosklerosjukdom, bl a i studier från Japan [4]. I andra studier har man snarare sett ökad kardiovaskulär risk i grupper med genetisk CETP-brist [5]. Naturens eget experiment med genetiskt betingad CETP-brist och högt HDL-kolesterol kan därför inte sägas stödja hypotesen att ett högt HDL-kolesterol via CETP-hämning skulle mediera lägre kardiovaskulär risk. Man har ändå vågat sig på att pröva om en farmakologisk hämning av CETP skulle kunna mediera ett skydd mot ateroskleros.

Torcetrapib är en effektiv CETP-hämmare, som höjer HDL-kolesterol med 60–100 procent och sänker LDL-kolesterol med upp till 20 procent [1]. ILLUMINATE var en dubbelblind randomiserad studie på 15 067 patienter med hög kardiovaskulär risk. Patienterna fick antingen atorvastatin plus torcetrapib eller enbart atorvastatin. Den 2 december 2006 av-

bröts plötsligt studien sedan det visats att såväl kardiovaskulär som icke-kardiovaskulär död samt kardiovaskulär sjuklighet var väsentligt högre i den torcetrapibbehandlade gruppen. Frågor hade redan uppkommit genom att tre torcetrapibstudier med surrogat-effektmått, en med intrakoronär ultraljud och två med intima-mediatjocklek på karotisartären (CIMT) inte visat några positiva effekter trots mycket påtagliga effekter på lipoproteiner [6-8]. Det fanns ökad risk för kardiovaskulära händelser (hazard-kvot, HR, 1,25; 95 procents konfidensintervall, KI, 1,09–1,44; P = 0,001) och total mortalitet (HR 1,58; 95 procents KI 1,14–2,19; P = 0,006).

ENHANCE – ingen effekt av ezetimib på tidig åderförkalkning

Kolesterolabsorptionshämmare har hittills oftast mottagits positivt, eftersom de sänker LDL-kolesterol med ytterligare 17–20 procent utöver pågående statinbehandling, oavsett statinsort eller -dos. Ezetimib är den kolesterolabsorptionshämmare som introducerades först. Man har välkomnat ett tillägg med detta medel som ett sätt att nå låga LDL-kolesterolmål, för att undvika högdos statin, eller som ett alternativ till patienter med biverkningar av statin. Även beträffande ezetimib har man lagt upp ett ambitiöst program för att studera effektivitet och säkerhet med både surrogatmått och hårda kliniska effektmått. I detta fall framkom resultat av effekten på CIMT redan för ett par år sedan. Studien var neutral, dvs tillägg med ezetimib påverkade inte CIMT mer än vad statinbehandlingen gjorde trots ytterligare 16 procent lägre LDL-kolesterolvärde och 26 procent lägre halt av C-reaktivt protein i ezetimibgruppen hos 720 randomiserade patienter.

Viktiga frågor har ställts

I både ILLUMINATE och ENHANCE har fundamentala frågor ställts: Kan det vara så att HDL-höjning inte fungerar som kärl-

SAMMANFATTAT

Nyligen har tre stora lipidstudier publicerats, ILLUMINATE, som visar kraftig höjning av skyddande HDL-kolesterol med CETP-hämning, samt ENHANCE och SEAS, som visar ytterligare LDL-kolesterol-sänkning utöver statineffekt med kolesterolabsorptionshämmning. **ILLUMINATE** visade negativt utfall i kliniska effektmått. **ENHANCE** hade neutral effekt på intima-mediatjockleken på karotisartären vid familjär hyperkolesterolemi. **SEAS** hade neutral effekt på effektmått relaterade till aor-

tastenosen. Cancerfrekvensen var signifikant högre i den grupp i SEAS som behandlats med simvastatin plus ezetimib. **Plausibla förklaringar** till utfallet kan vara faktorer kopplade till studiepopulationerna eller oförutsedda bieffekter av de studerade substanserna. **Fortsatta studier** bör företas för att utröna klinisk nytta av CETP-inhibition och kolesterolabsorptionshämmning. **På grund av** den högre cancerfrekvensen bör ezetimib tills vidare förskrivas med viss återhållsamhet.

preventiv princip? Är hela kolesterolhypotesen fel? Är det inte i själva verkets statinernas positiva icke-LDL-sänkande effekter vi ser som resultat av statinbehandling? Vi vill med denna kommentar försöka sätta studierna i ett perspektiv och dra några kliniska slutsatser.

I ILLUMINATE är förstuds den viktigaste frågan: Vad orsakade den ökade risken i torcetrapibgruppen? Redan innan ILLUMINATE startades visade fas 2-studier att blodtrycket gick upp under torcetrapibbehandling. I ILLUMINATE-studien var det systoliska blodtrycket i medeltal 5,4 mm högre i torcetrapibgruppen. Ändå föreföll inte det högre blodtrycket förklara dödlighetsskillnaden, då strokefrekvensen inte var påtagligt högre i den gruppen. Dessutom såg man emellertid också små men påtagliga skillnader i blodelektrolyterna, med lägre nivåer av kalium och högre av natrium, bikarbonat och klorider hos de torcetrapibbehandlade deltagarna.

På grund av de oväntade negativa fynden gjordes därför en post hoc-analys i torcetrapibgruppen över hur utfallet var över och under medianen i vissa variabler. Den totala dödligheten var högre vid kraftigare sänkningar av kalium- och större ökning av bikarbonatnivåerna. Dessutom var aldosteronhalten i blodet högre i torcetrapibgruppen. Märkligt nog var det högre risk för död och kärlsjukdom bland patienter som inte ökade sitt blodtryck så mycket. En orsak till fynden kan således vara en större mineralokortikoid aktivitet i den torcetrapibbehandlade gruppen.

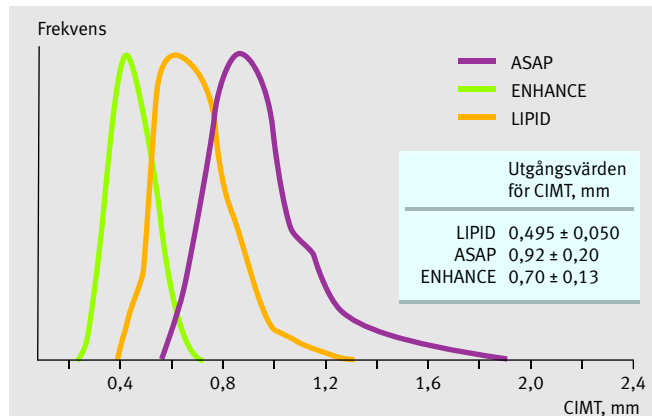
Mekanismer som kan tänkas förklara utfallet

Man kan tänka sig två olika mekanismer som skulle kunna förklara det negativa utfallet. Antingen en bieffekt (off-target) av substansen – sannolikt medierad via en aldosteronfrisättning via en okänd mekanism – eller en negativ effekt på HDL av CETP-hämningen. HDL:s relation till ateroskleros är mer komplex än LDL:s. Relationen till mycket höga HDL-kolesterolnivåer studerades i IDEAL-studien. Det framkom att om man korregerade för LDL-kolesterol, apolipoprotein A-1 och apolipoprotein B under behandlingen så utgjorde ett högt HDL-kolesterol risk för nya kranskärlshändelser [9]. Dysfunktionellt HDL har också tidigare beskrivits med en positiv relation till risk [10]. Man fann dock i ILLUMINATE att de patienter som under studien hade större höjningar av HDL-kolesterol även hade lägre antal kardiovaskulära händelser.

En studie av ILLUMINATE:s typ kan inte ge svar på mekanismer. Det står dock klart att andra CETP-hämmare inte har den blodtryckshöjande effekt som sågs med torcetrapib. Roche har en CETP-hämmare, dalcetrapib [11], och MSD har en annan, anacetrapib [12], som inte uppvisar negativa effekter på blodtrycket. I dag vet vi helt enkelt inte om CETP-hämning kan vara en framgångsrik och kliniskt gynnsam väg att höja HDL-kolesterol och därmed förebygga hjärt-kärlsjukdom. Studier med nya substanser, utan torcetrapibs bieffekter, måste till. Det är därför glädjande att en stor interventionsstudie nyligen har lanserats med dalcetrapib och att den delvis görs också i Sverige. Även en studie med anacetrapib har börjat. Man bör även betänka att en framgångsrik livsstilsintervention (medelhavskost, fysisk aktivitet och rökstopp) också kan höja HDL-kolesterol [13].

Debatt om ENHANCE-studiens design

Författarna till ENHANCE föreslår tre möjliga skäl till att studieresultatet blev neutralt: a) ezetimib saknar kärleffekt trots att det har effekt på LDL-kolesterol, b) oförmåga i mättekniken att upptäcka skillnader i CIMT och c) alltför låg risk i studiepopulationen. Enligt den första hypotesen skulle ezetimib inte ge de positiva effekter på exempelvis inflammation som statiner



Figur 1. Distribution av utgångsvärden för karotis intima-media-tjocklek (CIMT) hos patienter med familjär hyperkolesterolemi i ett pediatriskt patientmaterial [22], ett tidigare väsentligen mindre intensivt behandlat vuxet patientmaterial i ASAP-studien [17] och i det tidigare i stor utsträckning statinbehandlade ENHANCE-materialet. Man ser tydligt att utgångsdistributionen för ENHANCE-materialet är avsevärt lägre än i ASAP-materialet. Bilden har ställts till förfogande av professor J Kastelein.

»Kan det vara så att HDL-höjning inte fungerar som kärpreventiv princip? Är hela kolesterolhypotesen fel?«

ger, utöver LDL-kolesterolsänkning. Man har hävdats att de positiva effekterna av statinbehandling är mer beroende av deras sk pleiotropa effekter, främst antiinflammatoriska, oberoende av effekten på LDL-kolesterol, och att ezetimib genom avsaknad av pleiotropa effekter inte skulle mediera något ateroskleroskydd. Det bör därför poängteras att ezetimibtillägget i ENHANCE-studien också hade en effekt på inflammationsmarkören C-reaktivt protein [2]. Indirekt talar detta för att LDL-sänkningen som sådan påverkar organismens inflammatoriska status. Nyligen visades även att statinernas lipidsänkande effekt är viktigare än de pleiotropa effekterna för att förbättra endotelfunktionen och effekterna på inflammationsmarkörer hos patienter med förhöjt blodsocker och kranskärlssjukdom [14]. Man jämförde effekten av högdosstatin och liten statindos plus ezetimib och vid lika låg uppnådd låg LDL-kolesterolnivå. Den flödesmedierade kärldilatationen skilde sig inte mellan grupperna. I en annan studie av patienter med kronisk hjärtsvikt har det visats att endotelfunktionen förbättras hos statinbehandlade men inte hos ezetimibbehandlade som nått samma LDL-kolesterolsänkning [15].

Stora metaanalyser som inkluderar alla typer av LDL-kolesterolsänkning uppvisar dock en stark korrelation mellan LDL-kolesterolsänkning och klinisk effekt oavsett typ av medikamentell eller annan behandling [16]. Att metoden inte skulle hålla måttet förefaller som en osannolik förklaring, eftersom ett identiskt tillvägagångssätt har använts i tidigare publicerade studier med positivt utfall. Däremot tycks urvalet av patientgruppen ha spelat forskarna ett spratt. Patienter med familjär hyperkolesterolemi har länge utgjort en attraktiv modell-diagnos för att pröva effekten av lipidsänkare. Dessa patienter kan dock ha behandlats med effektiv statinbehandling i högdos under flera år. Cirka 80 procent av deltagarna behandlades redan med statin. Därmed hade dessa patienters risk inklusive CIMT reducerats. Detta illustrerar också författarna med

CIMT-distributionen före studiestart, som var väsentligt förskjutet mot lägre tjocklek än i t ex ASAP-studien [17], som visade positivt utfall av statinbehandling (Figur 1).

SEAS – samtidigt neutral, positiv och negativ

SEAS-studien har redan kort kommenterats i Läkartidningen [18]. I SEAS randomiserades 1 873 patienter (medelålder 67 år, 38 procent kvinnor, 19 procent rökare) med lindrig till måttlig asymtomatisk aortastenosen till behandling antingen med kombinationen av simvastatin 40 mg plus ezetimib 10 mg eller med placebo [3]. Syftet var att studera effekterna på ett sammantaget effektmått av större kardiovaskulära händelser beträffande såväl aortastenosen som ischemiska händelser.

Efter en uppföljningstid på i medeltal på 52 månader fann man ingen skillnad överlag mellan behandlingsarmarna (HR 0,96; 95 procent KI 0,83–1,12) och ingen skillnad i behovet av klaffkirurgiska ingrepp mot aortastenoser. Däremot sågs en reduktion av ischemiska kardiovaskulära händelser i den aktivt behandlade gruppen (HR 0,78; 95 procent KI 0,63–0,97; $P = 0,02$). Man kan dock inte separera effekten av simvastatin från effekten av ezetimib, eftersom dessa läkemedel endast gavs tillsammans. De kardiovaskulära effekterna i studien skulle möjligen ha kunnat bli större om inte alla diabetiker exkluderats redan vid start, eftersom man ansåg att de behövde aktiv lipidintervention och därför inte lämpade sig för randomisering.

Ett bekymmersamt faktum var dock att cancerincidensen var ökad i den aktivt behandlade gruppen, 105 mot 70 ($P = 0,01$) [3]. Detta ledde till att man omedelbart undersökte motsvarande cancerrisk i två andra studier med ezetimib, eftersom simvastatin i sig inte kunnat beläggas vara cancerogent i tidigare metaanalyser [19]. Genom att lägga samman patientkohorterna från de placebokontrollerade ezetimibstudierna SHARP ($n = 9\ 264$) och IMPROVE-IT ($n = 11\ 353$) kunde dock inte en ökad cancerrisk med denna substans beläggas. Ökningen av cancerdödligheten i dessa två studier tillsammans närmade sig dock signifikans i de ezetimibbehandlade kohorterna.

Slutsatsen blev att SHARP- och IMPROVE-IT-studierna får fortsätta men under noggrann monitorering av relationen mellan nytta och risk med ezetimibbehandling. Stor osäkerhet orsakades naturligtvis av det oväntade och oönskade cancerfyndet i SEAS, och fyndet föranledde inte bara specialgranskning av SHARP och IMPROVE-IT, utan originalartikeln ledsagades också av två ledare i den publicerande tidskriften *New England Journal of Medicine* [20, 21], varav en författades av redaktörerna själva, en åtgärd som får anses ganska unik [20]. I väntan på de slutliga resultaten av SHARP och IMPROVE-IT rekommenderar vi viss återhållsamhet med förskrivning av ezetimib. Om kombinationsbehandling med låg-måttlig dos av statin plus ezetimib kan ersättas med hög effektiv dos av statin så föredrar vi det.

Kombinationen statin–ezetimib bör, enligt vår mening och i avvaktan på förhoppningsvis friande resultat från SHARP- och IMPROVE-IT-studierna, förbehållas patienter med mycket hög lipidmedierad hjärt-kärlrisk, t ex patienter med familjär hyperkolesterolemi, diabetes och hjärt-kärlsjukdom eller andra svåra riskkombinationer, där kombinationen är nödvändig för att nå formulerat europeiskt LDL-kolesterolmål, dvs under 2,0 eller 1,8 mmol/l.

Slutsatser och behov av vidare studier

Beträffande CETP-hämning bedömer vi att den bieffekt som antyds i post hoc-analysen i form av inverkan på mineralkortikoider är en plausibel förklaring till den negativa effekten i ILLUMINATE. Vi anser att CETP-hämning bör studeras vidare

»Återhållsamhet med förskrivning av ezetimib rekommenderas tills stora interventionsstudier av detta preparat publicerats.«

med substanser som saknar dessa bieffekter men att sådana studier bör genomföras med noggrann monitorering, baserat på erfarenheterna från ILLUMINATE-studien. Beträffande kolesterolabsorptionshämmning förefaller patientpopulationen i ENHANCE ha varit alltför frisk för att ett positivt utfall skulle kunna förväntas. Data från SEAS-studien visade ingen skillnad mellan behandlingsarmarna för huvudeffektvariabeln, däremot en skillnad till förmån för kombinationen simvastatin plus ezetimib för att förebygga ischemisk hjärtsjukdom. Den högre cancerfrekvensen i den ezetimibbehandlade gruppen bör tills vidare föranleda viss restriktivitet med förskrivning av detta preparat. SHARP- och IMPROVE-IT-studierna med hårda kliniska effektmått förväntas vara klara för avrapportering omkring år 2011 och blir det slutliga testet på om substansen ezetimib kan förebygga kardiovaskulära händelser och i vad mån cancerrisken helt kan avfärdas efter lång uppföljning.

Sammanfattningsvis finner vi att de negativa respektive neutrala utfallen i ILLUMINATE, ENHANCE och SEAS har rimliga förklaringar och att resultaten ingalunda ifrågasätter fortsatta studier över HDL:s möjliga riskreducerande egenskaper eller principen »ju lägre LDL-kolesterol, desto bättre«. Studierna hindrar därför inte kliniskt verksamma läkare från att allttjämt sträva efter att sänka LDL-kolesterol till etablerade målvärden. Återhållsamhet med förskrivning av ezetimib rekommenderas tills stora interventionsstudier av detta preparat publicerats.

Vi välkomnar fortsatta studier rörande det potentiella värdet av båda dessa behandlingsprinciper.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders G Olsson har samarbetat i kliniska prövningar eller konsultverksamhet med Artery Therapeutics, AstraZeneca, Genzyme, Karobio, MSD och Pfizer. Peter M Nilsson har föreläst för företag med produkter inom lipidsänkarmrådet: MSD, Pfizer, AstraZeneca och BMS.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

1. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2109-22.
2. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1431-43.
3. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1343-56.
4. Inazu A, Brown M, Hesler C, Agellon LB, Koizumi J, Takata K, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesterol-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med.* 1990;323(18):1234-8.
5. Hirano K, Yamashita S, Nakajima N, Arai T, Maruyama T, Yoshida Y, et al. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan: marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(6):1053-9.
6. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, Riley WA, Revkin JH, Tegeler CH, et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2007;370(9582):153-60.
7. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, Evans GW, Kuivenhoven JA, Barter PJ, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007;356(16):1620-30.

8. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2007;356(13):1304-16.
9. van der Steeg WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes, ES, et al. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: The IDEAL and EPIC-Norfolk Studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(6):634-42.
11. de Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF, de Graaf J, Zwinderman AH, Pasma JL, et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor, JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation.* 2002;105(18):2159-65.
12. Krishna R, Anderson MS, Bergman AJ, Jin B, Fallon M, Cote J, et al. Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: two double-blind, randomised placebo-controlled phase I studies. *Lancet.* 2007;370(9603):1907-14.
14. Settegren M, Böhm F, Rydén L, Pernow J. Cholesterol lowering is more important than pleiotropic effects of statins for endothelial function in patients with dysglycaemia and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2008;29(14):1753-60.
15. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, Spiekermann S, Kirchhoff N, Schulz S, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation.* 2005;111(18):2356-63.
16. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1855-62.
17. Smilde TJ, van Wissen S, Awollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001;357(9256):577-81.
18. Willenheimer R. Kontroversiellt larm om ezetimib. *Läkartidningen.* 2008;105(39):2663.
19. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med.* 2008;35(13):1357-66.
20. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, Morrissey S, Curfman GD. Ezetimibe and cancer - an uncertain association. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1398-9.
21. Fleming TR. Identifying and addressing safety signals in clinical trials. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1400-2.
22. Koeijvoets KC, Rodenburg J, Hutten BA, Wiegman A, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Low-density lipoprotein receptor genotype and response to pravastatin in children with familial hypercholesterolemia: substudy of an intima-media thickness trial. *Circulation.* 2005;112(20):3168-73.