

# JUPITER kan ge paradigmskifte i prevention av hjärt-kärlsjukdom

## Fokus på inflammation som riskfaktor



ANDERS G OLSSON, professor, institutionen för medicin och hälsa, Hälsouniversitetet,

Linköping; Stockholm Heart Center andol@imv.liu.se

Att inflammation är ett viktigt inslag i aterosklerosens uppkomst och utveckling står numera klart. Ett i dag omtvistat ämne inom kardiovaskulär medicin är huruvida C-reaktivt protein (CRP), en inflammationsmarkör och komponent i akutfasvaret, är en orsaksfaktor i ateroskleroos. Om så är fallet kan det ha stor betydelse för framtida riskbedömning och preventiv behandling av hjärtinfarkt och stroke. Till stöd för uppfattningen att CRP spelar en roll i patogenesen av ateroskleros ligger ett flertal epidemiologiska studier, som entydigt visar ett samband mellan förhöjda nivåer av CRP i plasma och kardiovaskulära händelser. Den statistiska styrkan i dessa samband är lika stor som för traditionella riskfaktorer.

På det möte som American Heart Association höll 2008 rapporterades resultatet av JUPITER-studien (Justification for the use of statins in the primary prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin), och samtidigt publicerades studien i New England Journal of Medicine [1].

Redan i mars 2008 hade emellertid monitoreringskommittén rekommenderat en förtida avslutning av studien på grund av otvetydig effekt och säkerhet, och styrkommittén följde den rekommendationen, dvs studien avbröts efter en median-uppföljningstid av endast 1,9 år.

JUPITER-studien representerar ett nytt sätt att värdera risk för hjärt-kärlsjukdom och därmed delvis målgruppen för preventiva åtgärder. Den kan därför komma att påverka framtida riktlinjer för prevention av hjärt-kärlsjukdom.

### Höggänsligt C-reaktivt protein som riskmarkör och prediktor

Studien bygger på betydelsen av inflammationsmarkören höggänsligt C-reaktivt protein (hsCRP) som riskmarkör och prediktor för hjärt-kärlsjukdom och i vad mån statinbehandling kan påverka den CRP-medierade kärlsjukdomsrisk. Begreppet har drivits hårt av Paul Ridker vid Harvarduniversitetet, och mycket av bakgrundsdokumentationen bär hans signatur.

Först ut var den amerikanska Physicians' health study att rapportera att risken för en första hjärtinfarkt eller stroke var direkt relaterad till hsCRP-nivån i blodet [2]. En tidig obser-

## »... multicenterstudie, som utvärderade effekten av 20 mg rosuvastatin dagligen i primärprevention av kardiovaskulära händelser ...«

vation var också att prediktionsmodeller som tog med både lipoproteiner och inflammationsmarkörer var bättre på att förutsäga risk än enbart lipoproteinnivåer [3]. I en direkt jämförelse av det prediktiva värdet att förutsäga en första kardiovaskulär händelse bland nästan 28 000 friska amerikanska kvinnor var hsCRP bättre än LDL-kolesterol. Särskilt vid metabola syndromet synes hsCRP ha en särskild prediktiv roll [4]. Det är också visat att statinbehandling kan sänka hsCRP-nivåerna [5].

I en hypotesgenererande subgruppsanalys av AFCAPS/TexCAPS-studien (Air force/Texas coronary atherosclerosis prevention study) antydde också att inte bara individer med högt LDL-kolesterol utan också de med lågt LDL-kolesterol och högt CRP kan uppvisa effekt av statinbehandling i primärprevention av kardiovaskulär sjukdom. JUPITER-studien utgör testet av den hypotesen.

### JUPITER-studiens design

JUPITER-studien är en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad multicenterstudie, som utvärderade effekten av 20 mg rosuvastatin dagligen i primärprevention av kardiovaskulära händelser hos individer med LDL-kolesterol under 3,36 mmol/l (130 mg/100 ml) och hsCRP 2,0 mg/l eller högre. Avsikten var också att studera säkerheten av rosuvastatinbehandling och i vad mån denna behandling kunde motverka uppkomsten av diabetes mellitus.

Som effektmått valdes en första kardiovaskulär händelse, definierad som död, stroke, hjärtinfarkt, instabil angina eller arteriell revaskularisering.

I en styrkeberäkning fastslogs att studien skulle pågå till dess att 520 primära effekthändelser hade inträffat. Studien inleddes med en 4 veckors inkörningsperiod (run-in) under vilken deltagarna fick placebo – detta för att utesluta deltagare som inte höll föreskriven dos. Anledningen att man valde dessa nivåer på LDL-kolesterol och hsCRP för inklusion var att nästan hälften av de individer som insjuknar med hjärtinfarkt har dessa statistiskt sett »normala« LDL-kolesterolni-

### SAMMANFATTAT

I JUPITER-studien har effekten av 20 mg rosuvastatin dagligen studerats med avseende på hjärt-kärlsjukdom hos 17 802 friska individer med LDL-kolesterol under 3,36 mmol/l och höggänsligt C-reaktivt protein (hsCRP) minst 2,0 mg/l.

Rosuvastatin sänkte LDL-kolesterol och hsCRP med 50 respektive 37 procent.

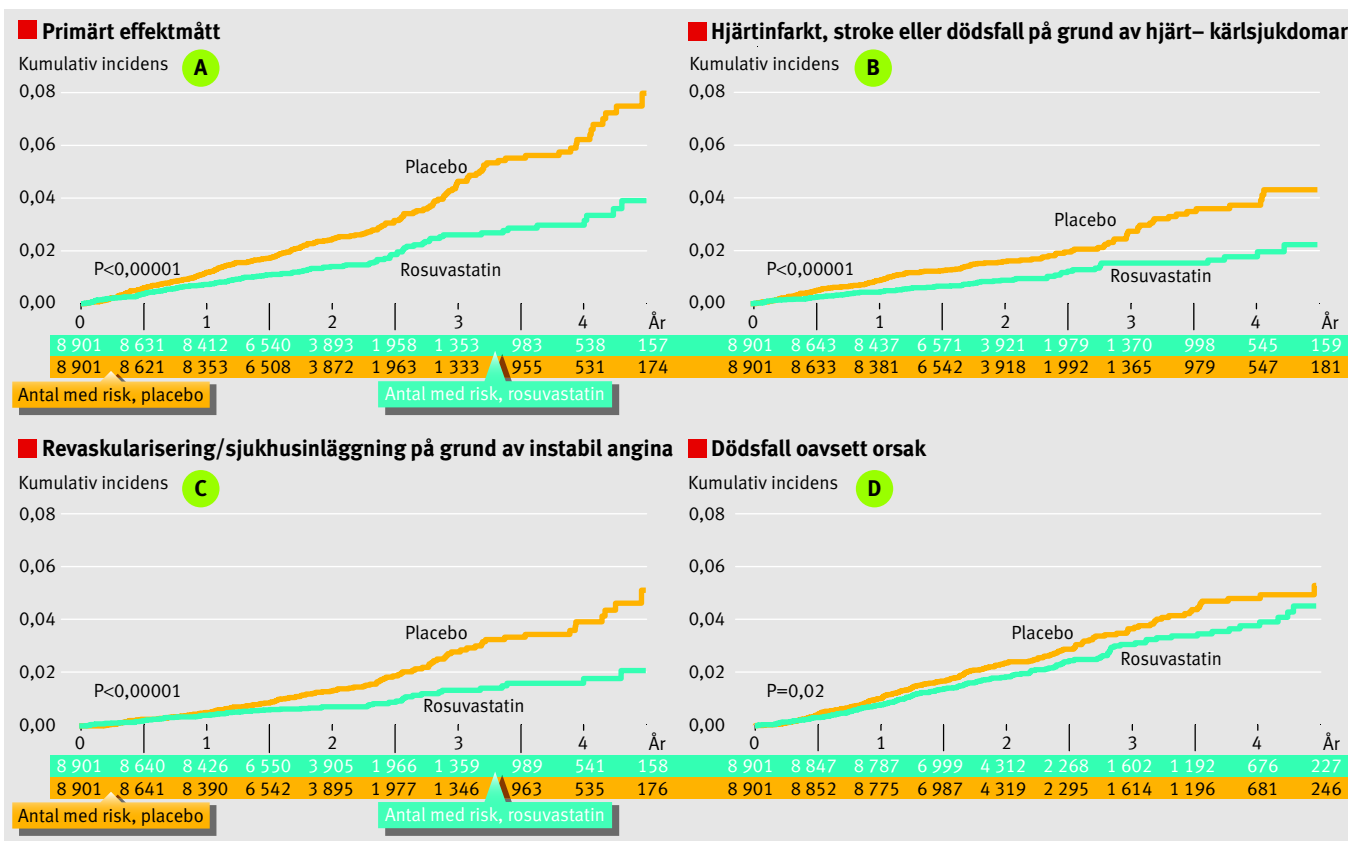
Studien avbröts efter 1,9 år på grund av otvetydig klinisk effekt och säkerhet.

Det primära effektmåttet var 0,77 och 1,36 per 100 per-

sonår i rosuvastatin- och placebobehandlad grupp, motsvarande en hazard-kvot på 0,56,  $P < 0,00001$ .

JUPITER-studien visar på betydelsen av inflammation i den aterogena processen och vikten av att beakta detta i den kliniska värderingen av risken för kärlsjukdom hos symptomfria individer.

Större uppmärksamhet bör ägnas primärprevention av kärlsjukdom, där läkemedelsbehandling i större utsträckning bör komma symptomfria individer med inflammationstecken till del.



**Figur 1.** Kumulativa frekvenser av kliniska händelser i JUPITER-studien i placebobehandlad och rosuvastatin-behandlad grupp. A visar det primära effektmåttet icke-dödlig hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke, arteriell revaskularisering, sjukhusvård för instabil kranskärlssjukdom och kardiovaskulär död; B visar icke-dödlig hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke och kardiovaskulär död; C visar revaskularisering och sjukhusvård för instabil kranskärlssjukdom; D visar total dödlighet.

vår och samtidigt lätta förhöjningar av hsCRP. Dosen 20 mg rosuvastatin valdes, eftersom man visste att man med denna dos får en mer än 50-procentig reduktion av LDL-kolesterol.

Eftersom studien var primärpreventiv, uteslöts alla patienter med genomgången kardiovaskulär händelse. Inte heller inkluderades diabetespatienter. Vissa restriktioner lades med anledning av att hsCRP användes som inklusionskriterium, t ex att pågående infektion kontraindicerade besök 1 och att fysisk aktivitet skulle behållas oförändrad under studien.

### Rosuvastatin gav 44 procents relativ riskminskning

Av 89 890 screenade individer randomiserades 17 802. De flesta uteslutningarna betingades av alltför högt LDL-kolesterol, men många hade också alltför lågt hsCRP. Patientmaterialet var varierat med avseende på könsfördelning (38 procent kvinnor) och etnicitet. LDL-kolesterol halverades under rosuvastatinbehandlingen till ett medianvärde på 1,4 mmol/l. Interkvartilerna var 1,1 till 1,9 mmol/l, dvs 25 procent av de statinbehandlade hade LDL-kolesterol under 1,1 mmol/l. Förvånansvärt nog ökade inte HDL-kolesterol av den aktiva behandlingen. hsCRP minskade med 37 procent i den rosuvastatinbehandlade gruppen.

**»... inflammation måste föras till de klassiska riskfaktorerna blodfetter, blodtryck, rökning och diabetes ...«**

Andelen patienter med kliniska händelser per 100 personår var 1,8 procent i placebogruppen och 0,9 procent i den rosuvastatinbehandlade gruppen, motsvarande ett antal i grupperna om 251 och 142, dvs hazard-kvot (HR) 0,56 med 95-procentigt konfidensintervall (KI) på 0,46–0,69,  $P < 0,00001$  (Figur 1). Den absoluta risken omsatt i händelser per år var 1,5 och 0,8 procent i placebogrupp respektive aktivt behandlad grupp, motsvarande 15 procent i placebogruppen i ett 10-års-perspektiv. Den senare siffran kan jämföras med gräns för aktiv läkemedelsbehandling i primär prevention, vilken satts till 20 procent på 10 år.

Den relativa riskminskningen var alltså 44 procent, en större relativ riskreduktion av det primära effektmåttet än man sett i någon annan interventionsstudie med statin. Liknande minskningar sågs för de allvarligaste kliniska händelserna hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död med 157 fall i placebogruppen mot 83 fall i den statinbehandlade gruppen: HR 0,53; 95 % KI 0,40–0,69;  $P < 0,00001$ . Effekten av behandlingen var av likartad storleksordning oavsett diagnostisk definition.

JUPITER är den första primärpreventiva studien som visat på signifikant lägre total dödlighet i statinbehandlad grupp, 247 mot 198; HR 0,80; 95% KI 0,67–0,97,  $P < 0,02$ . Effekten var likartad på män och kvinnor, och ingen subgrupp såsom ålder, rökning, hypertoni osv utmärkte sig med avvikande effekt.

Antalet rapporterade allvarliga biverkningar var likartat i de båda grupperna. Signifikant färre dog av cancer i rosuva-

**TABELL I.** Hazard-kvot för hjärt-kärlhändelser vid en standarddeviations ökning av riskvariabler hos deltagare i TNT- och IDEAL-studierna med LDL-kolesterol under 2,6 mmol/l (n=12 252).

Riskvariabel	Hazard-kvot	95 % KI	P-värde
LDL-kolesterol	1,06	0,97–1,20	0,16
Icke-HDL-kolesterol	1,15	1,05–1,25	0,0002
Apolipoprotein B	1,15	1,05–1,25	0,002
Total-/HDL-kolesterol	1,22	1,14–1,30	0,001
Apolipoprotein B/ apolipoprotein A1	1,31	1,21–1,41	0,001

statinbehandlad grupp. Ett observandum var att läkarrapporterad diabetes var vanligare i statinbehandlad grupp, 270 mot 216, P=0,01. Medan fastglukos och nydiagnostiserad glukosuri inte skilde mellan grupperna, var glykerat hemoglobin något högre i rosuvastatinbehandlad grupp.

### Studien kommer att få vittgående konsekvenser

Den kliniska statinforskningen befinner sig i en avslutningsfas. Denna läkemedelsgrupps mycket positiva kliniska kardiovaskulära effekter och säkerhet har dokumenterats för ett flertal statiner i primär och sekundär prevention. I successiva studier har högre doser testats i jämförelse med lägre, och kliniska målgrupper utanför den klassiska kranskärlssjukdo-

men har testats. Med dessa vidgade indikationer har det tätt sig allt svårare att få fram signifikanta effekter av statinbehandling. Dess begränsningar har också i viss mån definierats.

Det är därför anmärkningsvärt att det i detta skede av ett läkemedels dokumentation framläggs en studie som visar på en bättre relativ riskreduktion för kranskärlssjukdom än den de allra första studierna visade på högriskindivider. Studien ändrar därför vår syn på främst primär prevention och kommer därför att få vittgående konsekvenser för hur vi förebygger denna sjukdom.

JUPITER-studien aktualiserar två viktiga frågor beträffande prevention av hjärt-kärlsjukdom: Vilken roll ska ett inflammatoriskt inslag i aterogenesen tillmätas? Hur ställer vi oss till primär prevention med läkemedel när vi ser så påtagliga kliniska effekter?

**CRP som riskfaktor och inflammationsmarkör.** Att det föreligger ett inflammatoriskt inslag i tidigt skede i aterogenesen har länge stått klart. Vi visade för 35 år sedan att asymtomatiska individer med hyperlipidemi har förhöjd sänkingsreaktion [6], den klassiska inflammationsmarkör som CRP i stort sett ersatt.

Frågan är om CRP som sådant har direkta aterogena egenskaper eller om CRP endast uttrycker ett inflammatoriskt tillstånd som initierats och underhållits av t ex modifierat och

oxiderat LDL i kärllintiman. I Läkartidningen har Per Tornvall et al tidigare anfört ett antal argument som skulle stödja den förstnämnda hypotesen [7].

Ett argument emot detta synsätt presenterades i New England Journal of Medicine av Köpenhamnsforskarna kring Börje Nordestgaard [8] strax före JUPITER-publikationen. De studerade hsCRP som riskmarkör för hjärt-kärlsjukdom och kunde konfirmera dess relation till ökad risk. De genomförde också en genotypning för fyra CRP-polymorfismer och två apolipoprotein E-polymorfismer. Genotyperna för CRP-polymorfismerna visade 64 procent högre CRP-nivåer, vilket motsvarade en ökning av risken för hjärtsjukdom med 32 procent. Det anmärkningsvärda var emellertid att denna polymorfismmedierade CRP-ökning inte var förenad med ökad kärllrisk. Apolipoprotein E-genotypen däremot var förenad med högre kolesterolvärde och medierade ökad kärllrisk.

De danska resultaten talar således emot att CRP som sådant skulle vara aterogent. När Paul Ridker presenterade JUPITER-studien slogs man av hans betydligt försiktigare uttalanden än tidigare om en direkt kausalitet av CRP vid kärlsjukdom. Tvärtom påpekade han betydelsen av LDL-kolesterol som underliggande faktor.

En nackdel med att använda CRP som riskindikator för hjärt-kärlsjukdom är dess dåliga specificitet, eftersom halten stiger vid alla inflammatoriska påslag. Andra inflammationsmarkörer är mer kärllspecifika, t ex lipoproteinassocierat fosfolipas A2 [9], men för dessa inflammationsmarkörer föreligger inte de data som JUPITER-studien har meddelat för hsCRP.

Per Tornvall et al påpekade i Läkartidningen redan 2003 att hsCRP skulle kunna användas för att selektera ut friska individer med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom för behandling med t ex statiner. Författarna påpekade att en förutsättning för att kunna nyttja CRP i en riskfaktoranalys är att det finns väldokumenterad CRP-sänkande behandling med morbiditets- och mortalitetssänkande effekter. I dag är vi där med JUPITER-studien.

**LDL-kolesterol och apolipoproteiner.** I JUPITER-artikeln har författarna definierat LDL-kolesterol under 3,36 mmol/l som normalt. Detta kan äga sin riktighet i ett statistiskt befolkningsperspektiv. Det kan också missleda läsare att tro att eftersom LDL-kolesterol var normalt, kunde inte kärllriskminskningen tillskrivas LDL-kolesterol utan måste bero på en reducerad inflammatorisk kärllaktivitet initierad och underhållen av rosuvastatinbehandlingen.

Senare års forskning, inte minst interventionsstudier, har emellertid visat att LDL-kolesterol kan verka aterogent i betydligt lägre koncentrationer [10, 11]. LDL-kolesterol är dessutom en dålig mätare på lipoproteinernas aterogena egenskaper.

Vi har studerat i vad mån apolipoprotein B (apo B), icke-HDL-kolesterol och kvoten apo B/apo A1 kunde ha ett bättre förklaringsvärde för framtida risk i de statinbehandlade deltagarna i TNT- och IDEAL-studierna (Treating to new targets [TNT] study; Incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering [IDEAL] study) [12]. Resultatet framgår av Tabell I. Efter ålders- och könsjustering visade det sig att bland deltagare som kommit ner till LDL-kolesterol under 2,6 mmol/ kunde framför allt apo B/Apo A1 tillskrivas ett fortsatt förklaringsvärde, medan ett sådant inte förelåg för LDL-kolesterol.

Vi skulle alltså kunna vinna ytterligare riskminskning genom att behandla patienterna till lägre apo B/apo A1-kvotvärdet bland individer med så låga LDL-kolesterolvärden. HDL

och apo A1 har visat sig ha kraftiga antiinflammatoriska egenskaper [13]. Den bättre förmågan hos kvoten apo B/apo A1 att förutsäga hjärt-kärlsjukdom än LDL-kolesterol skulle därmed åtminstone delvis kunna förklaras av antiinflammatoriska egenskaper hos apo A1.

Därmed kommer också följdfrågan: Kan den höga prediktiva förmågan hos denna kvot också tänkas innefatta den risk som vi ser medieras av CRP? Vi ser därför fram mot intressanta subgruppsanalyser av JUPITER-studien, där man inte bara vill se om det är hsCRP eller LDL-kolesterol som bäst relaterar till risken under statinbehandlingen utan även hur mycket apolipoproteiner och apolipoproteinkvoten kan förklara utfallet. Förhoppningsvis kommer framtida forskning att kunna hjälpa oss att få fram mer specifika inflammationsmarkörer eller kunna fastslå att det räcker med apo B/apo A1-kvoten för att fånga in både den lipidmedierade aterogena komponenten (apo B) och en inflammatorisk komponent (lågt apo A1) i samma variabel.

**Primär prevention.** I vad mån kan JUPITER-studien tänkas påverka behandlingen av individer som inte drabbats av hjärt-kärlsjukdom? Klinikerna har fått ytterligare ett instrument att mäta risk för hjärt-kärlsjukdom i form av inflammatoriskt påslag. Statinbehandling av ett dylikt inflammatoriskt påslag har mycket påtagliga positiva effekter på hjärt-kärlsjukdomsrisk. Som mått på ett inflammatoriskt inslag i patogenesen skulle högt CRP därför kunna fogas till de klassiska oberoende, påverkbara riskfaktorerna lipider, blodtryck, rökning och diabetes.

I första hand synes detta verktyg kunna användas framför allt hos patienter med viss riskfaktorexponering, t ex rökare, personer med metabola syndromet, hypertoni eller personer med oförklarad hereditär belastning. Dock kan man förvänta sig att finna mer specifika markörer i framtiden. Vidare behöver vi veta i vad mån apolipoproteinerna skulle kunna beskriva den inflammatoriska komponenten i aterogenesen.

En adekvat hälsoekonomisk analys av JUPITER-studien är förvisso av hög angelägenhetsgrad. Författarna presenterar i sin artikel siffror på antalet individer som behöver behandlas för att undvika en primär målhändelse (number needed to treat, NNT). För 2 års behandling i JUPITER anges NNT till 91 och för 5 års behandling 25.

Extrapoleringen från en studie med 1,9 års varaktighet till 5 år är måhända djärvt i överkant men motiverades av att det gängse NNT-måttet brukar vara på 5-årsdata. Som jämförelse kan nämnas att 5-åriga NNT var 12 för den sekundärpreventiva 4S-studien (Scandinavian simvastatin survival study) och 45 för den primärpreventiva studien WOSCOPS (West of Scotland coronary prevention study).

Med de 25 patienter som behöver behandlas under 5 år för att förhindra en kardiovaskulär händelse torde rosuvastatinbehandling kunna vara hälsoekonomiskt försvarbar. Vi ska dock hålla i minnet att alla statiner sänker CRP [5] och att det kan röra sig om en klasseffekt hos patienter med inflammatoriskt påslag.

### Inflammation riskfaktor i klass med blodfetter och rökning

Innebär då JUPITER-studien ett paradigmskifte i hjärt-kärlpreventionen? JUPITER-studien har definitivt påvisat betydelsen av inflammation i den aterogena processen genom att symptomfria individer med tecken till inflammation mår väl av en kraftig statinmedierad minskning av inflammationen, vilket visats genom sänkning av CRP och LDL-kolesterol.

Såtillyvida anser jag att JUPITER-studien innebär ett paradigmskifte. Det nya som ändrar klinisk praxis är att inflam-

mation måste föras till de klassiska riskfaktorerna blodfetter, blodtryck, rökning och diabetes och bör ingå i läkarens bedömning av sin patients kärlsjukdomsrisk. Studien visar dock inte om det är minskning av LDL-kolesterol eller av CRP som medierar den positiva effekten. Däremot kan vi i dag knappast tillmäta just CRP någon revolutionerande betydelse som markör för denna patogenetiska komponent.

Sannolikt kommer vi i framtiden att finna mer specifika in-

dikatorer på inflammatoriskt engagemang i den aterosklerotiska processen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har erhållit konsultarvoden/forskningsanslag från Artery Therapeutics, AstraZeneca, Genzyme, Karo Bio, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi och Takeda.*

## REFERENSER

- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-207.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-65.
- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation.* 2003;107(3):391-7.
- Genser B, Grammer T, Stojakovic T, Siekmeier R, Maerz W. Effect of HMG CoA reductase inhibitors on low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:497-510.
- Böttiger L, Carlson L, Ekelund L, Olsson A. Raised erythrocyte sedimentation rate in asymptomatic hyperlipidaemia. *Br Med J.* 1973;2(5868):681-4.
- Tornvall P, Pernow J, Hansson L. C-reaktivt protein möjlig riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom. *Läkartidningen.* 2003;100(35):2691-3.
- Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* 2008;359(18):1897-1908.
- Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A2: An independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention. *Am J Cardiol.* 2008;101(12A):23F-33F.
- 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.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: The IDEAL study: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(19):2437-45.
- Kastelein J, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, et al. Lipids, apolipoproteins, and their relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation.* 2008;117(23):3002-9.
- Rye K, Barter P. Antiinflammatory actions of HDL: A new insight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(11):1890-1.