

Lägre LDL-kolesterol är bättre!

Sikta på 2 mmol/l i sekundärpreventiv behandling



ANDERS G OLSSON, professor, internmedicin, institutionen för medicin och vård, Hälsouniversitetet, Universitetssjukhuset, Linköping andol@imv.liu.se

År 2005 har bjudit på tre studier som belyser betydelsen av LDL-kolesterolsänkningens storlek vid statinbehandling för effekten på hjärt-kärlsjukdom. Tidigare har studien »Treating to New Targets« (TNT) [1] kommenterats i Läkartidningen [2].

Senare har ytterligare två studier publicerats: dels »Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering« (IDEAL) [3], dels metaanalysen Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) [4].

Avsikten med IDEAL var att utvärdera om en kraftig sänkning av LDL-kolesterol medför ytterligare riskminskning för hjärt-kärlsjukdom jämfört med gängse sekundärpreventiv lipidbehandling av patienter med kranskärlssjukdom. Många av de deltagande provarna hade tidigare deltagit i den skandinaviska 4S-studien (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Patienterna randomiserades till antingen atorvastatin 80 mg dagligen eller simvastatin 20 mg dagligen. Ett titreringsförfarande användes med möjlighet att dubblera simvastatindosen om kolesterolvärdet inte sjönk under 5 mmol/l med 20 mg.

Det primära effektmåttet var stor kranskärlshändelse: dvs tid till kranskärlsdöd, sjukhusvård för icke-dödlig, akut hjärtinfarkt samt hjärtstopp med framgångsrik återupplivning. Sekundära effektmått var: 1. det primära effektmåttet plus stroke, 2. det primära effektmåttet plus revaskularisering av kranskärlen plus sjukhusvård för instabil angina, 3. någon kardiovaskulär händelse, dvs samtliga föregående plus hjärtsvikt och perifer artersjukdom.

Man räknade med att en skillnad mellan grupperna på cirka 1 mmol/l i sänkt kolesterolvärde skulle uppnås. Med an-

tagna incidenser i de båda grupperna kom man fram till ett deltagarantal på 8 888. Man räknade med att 774 händelser enligt ovan skulle behöva inträffa. Design och resultat har detaljbeskrivits i andra publikationer [3].

Medeluppföljningstiden var 4,8 år. De båda behandlingsgrupperna var mycket lika i utgångsvärden. Hos 21 procent av de simvastatinbehandlade patienterna höjdes dosen till 40 mg dagligen. Under behandlingstiden var medelvärdet av LDL-kolesterol 2,7 mmol/l i simvastatingruppen och 2,1 mmol/l i atorvastatingruppen. Skillnaden på 0,6 mmol/l var mindre än beräknat. Medelvärdet av HDL-kolesterol var något högre i simvastatingruppen.

När studien bröts visade det sig att 874 kranskärlshändelser (det primära effektmåttet) hade inträffat: 463 (10,4 procent) i simvastatingruppen och 411 (9,3 procent) i atorvastatingruppen. Detta motsvarar en relativ riskminskning med 11 procent (hazard-kvot 0,89; 95 procents konfidensintervall 0,78–1,1, $P=0,07$), sålunda inte signifikant. Dödligheten i kranskärlssjukdom skilde inte mellan grupperna, men frekvensen av icke-dödlig hjärtinfarkt var signifikant lägre i atorvastatingruppen ($P=0,02$). Det första sekundära effektmåttet, dvs stora kardiovaskulära händelser, var 13 procent lägre i atorvastatingruppen: hazard-kvot 0,87; 95 procents konfidensintervall 0,78–0,98, $P=0,02$. Om alla kardiovaskulära händelser räknades in var frekvensen 16 procent lägre i den atorvastatinbehandlade gruppen ($P<0,001$).

Det förelåg ingen skillnad mellan grupperna vad gäller frekvens av icke-kardiovaskulär död. Cancerdödligheten var 2,5 procent i den simvastatinbehandlade gruppen och 2,2 procent i den atorvastatinbehandlade gruppen (ingen signifikant skillnad).

Inte heller förelåg några skillnader beträffande frekvens av allvarliga biverkningar. Dock avbröt fler patienter studiemedicineringen på grund av biverkningsrapporterade av provarna. Förhöjda le-

verenzymförelåg i större utsträckning i den atorvastatinbehandlade gruppen. Myalgi förekom något oftare i atorvastatingruppen, men frekvensen av myopati var ytterst låg i båda grupperna.

IDEAL-studien är en »tilläggsstudie«, dvs en studie där en intensivare behandling jämförs med en redan etablerad (och i och för sig effektiv) kontrollbehandling. Några hejdundrande signifikanser kan inte förväntas i ett sådant studieupplägg.

Det förutskickade primära effektmåttet nådde inte statistisk signifikans. Där emot förelåg statistiskt säkra skillnader beträffande icke-dödlig infarkt, och i flera sekundära effektmått skilde sig behandlingseffekten statistiskt säkert. Trots att minskningen i atorvastatingruppen således var mer modest än förmodat och det primära måttet på effekt var negativt, pekar resultaten på att en intensivare kolesterolsänkning än vanligt kan förhindra ytterligare 68 kardiovaskulära händelser per 1 000 patienter på 5 år utöver vad som kan erhållas med gängse lipidbehandling.

En orsak till att effekten blev mindre än förväntat kan vara att LDL-kolesterol inte sjönk lika bra som förmodat i atorvastatingruppen. Detta kan i sin tur bero på att fler patienter avbröt behandlingen i den gruppen och att effekten är beräknad enligt principen »intention-to-treat«. Hälften av patienterna intog redan före studien simvastatin, och de som fortsatte med samma medicinering hade högre medicineringsföljsamhet än de som allokerades till atorvastatingruppen. Selektionsmekanismer kan också ha spelat in.

Behandlingstiden var kortare än beräknat – 4,8 mot 5,5 år. Å andra sidan förelåg ju fler primära effektmått än vad man utgått ifrån vid beräkning av studie-storlek. En möjlighet är också att den HDL-kolesterohlöjande effekten som sågs i den simvastatinbehandlade gruppen kan ha spelat in till simvastatingruppens fördel.

Metaanalysen Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) [4] hade som inklusionskriterium att studierna skulle uppfylla dagens krav på kontrollerade interventioner med hårda effektmått, dvs effekten på död och inträffade fall av kranskärlssjuknanden.

Samtliga studier avsåg statiner, och

»Sammantaget visar IDEAL och TNT att betydande kliniska vinster kan göras genom att ytterligare sänka LDL-kolesterol i sekundär prevention. CTT-metaanalysen stöder denna slutsats.«

minst 1 000 deltagare skulle följas i minst två år. Effekten beräknades på de viktigaste mortalitets- och morbiditetsmått per sänkt mmol/l av LDL-kolesterol. De flesta studierna hade en placebobehandlad grupp, men i några fall utgjordes kontrollgruppen av en mindre effektiv statinbehandling eller gängse behandling. Varken TNT- eller IDEAL-studien är med i CCT.

Totalt 14 studier ingick i metaanalysen, som omfattade 90 056 patienter med en medeluppföljningstid för överlevande på 4,7 år. Sammanlagt 47 procent av deltagarna var i primärprevention, 24 procent var kvinnor, och 21 procent hade diabetes. Studien inkluderade 8 186 dödsfall, varav 57 procent hade vasculära orsaker.

Medelvärde av LDL-kolesterol före behandling var 3,79 mmol/l, och efter 1 år i studierna hade lipoproteinet sjunkit med 1,09 mmol/l. Dödligheten var 8,5 procent bland de statinbehandlade och 9,7 procent bland kontrollerna, vilket motsvarar en 12-procentig reduktion av dödligheten (hazard-kvot 0,88, 95 procentens konfidensintervall 0,84–0,91, $P < 0,0001$) per mmol/l lägre LDL-kolesterol.

Denna minskning kunde hänföras till en ävenledes högeligen signifikant lägre dödlighet om 19 procent i kranskärlsdöd. Effekten på icke-dödlig infarkt var 26 procent per lägre mmol/l.

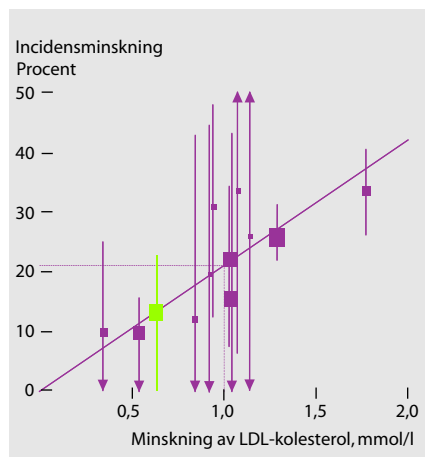
Något lägre effekt sågs under det första året, sett över hela studietiden kunde dock fastslås att stora kranskärlshändelser minskade med en fjärdedel per mmol/l lägre LDL-kolesterol. Olika subgrupper uppvisade likartade effekter: diabetiker, äldre patienter osv.

Särskilt intressant är författarnas studier över relationen mellan proportionell reduktion av incidensen av stora kranskärlshändelser och den absoluta sänkningen av LDL-kolesterol (Figur 1).

Huvudslutsatsen i denna analys var att den proportionella reduktionen i händelsefrekvens per mmol/l minskning av LDL-kolesterol var väsentligen oberoende av utgångsvärdet.

Detta innebär att medan en minskning av LDL-kolesterol från 4 mmol/l till 3 mmol/l minskar risken för vasculära händelser med 23 procent minskar LDL-kolesterol från 3 till 2 mmol/l också den (återstående) risken med 23 procent. Detta innebär också att en minskning av LDL-kolesterol med 2 mmol/l kan förväntas minska risken med så mycket som 40 procent (dvs hazard-kvot $0,77 \times 0,77$ ger en kombinerad hazard-kvot på 0,59).

Inget framkom som tydde på att sänkning av LDL-kolesterol är förenad med ökad dödlighet i cancer. Inte heller fram-



Figur 1. Förhållandet mellan proportionell minskning av incidens av stora kranskärlshändelser och absolut medelminskning av LDL-kolesterol efter ett års statinbehandling. Varje studie representeras av en kvadrat, och vertikal linje ovan och nedan kvadraten är standardavvikelse av övriga studier. Regressionslinjen representerar väntad händelsereducering per mmol/l LDL-kolesterolminskning, linjen har tvingats gå igenom origo. (Grön markerar IDEAL-studien.) (Modifierad efter [4].)

kom något som tydde på att minskning av LDL-kolesterol med 1 mmol/l ökar risken att utveckla cancer.

Den samlade bilden av resultaten i TNT, IDEAL och CTT visar att IDEAL- liksom TNT-studien bekräftar vad författarna till CTT-studien kom fram till i sina slutsatser. I Figur 1 har jag lagt in punktestimatet för IDEAL-studien i metaanalysen CTT.

IDEAL- och TNT-resultaten letterar varandra beträffande både klinisk effekt på primärt effektmått och oönskade effekter. Medan det primära effektmåttet i TNT (som jämförde behandling med 10 respektive 80 mg atorvastatin) var klart signifikant till 80 mg-dosens fördel, uppnåddes inte i IDEAL full signifikans vad gäller det primära måttet. Det kan tilläggas att om IDEAL hade använt samma primära effektmått som TNT, dvs inkluderat även stroke, hade även IDEALs primära effektmått formellt blivit statistiskt säkert lägre i atorvastatin-gruppen.

TNT hade fler dödsfall i cancer och andra icke-kardiovaskulära dödsorsaker, visserligen inga signifikanta skillnader mellan grupperna men tillräckliga för att oro skulle uppstå om huruvida patienter tillfogades en ökad, icke-kardiovaskulär dödsrisk med behandling av statin i högre dos än brukligt [5].

I IDEAL-studien framkom inga tendenser till ökad icke-kardiovaskulär

dödlighet i någon diagnoskategori. De misstankar som framkom i TNT kan därmed avfärdas som ett resultat av slumpen. CTT bekräftar också att behandling med statin under fem år inte har några påvisbara negativa effekter på icke-kardiovaskulär sjukdom. IDEAL visar på säkerhet med högdosbehandling av atorvastatin under fem år. Dessa behandlingsstudier har sällan en duration längre än fem år. Statinbehandling i förebyggande syfte mot hjärt-kärlsjukdom är tänkt att vara livslång, varför det finns all anledning att vara uppmärksam på eventuella långtidsbiverkningar.

Studierna ger nu implikationer för kommande riktlinjer i lipidbehandlingen. I IDEAL- och TNT-studierna var medelvärde av LDL-kolesterol under behandling med 80 mg atorvastatin dagligen 2,1 respektive 2,0 mmol/l. På denna nivå har inte några misstankar framkommit om oönskade bieffekter. Sammantaget visar IDEAL och TNT att betydande kliniska vinster kan göras genom att ytterligare sänka LDL-kolesterol i sekundär prevention. CTT-metaanalysen stöder denna slutsats.

Min konklusion av dessa studier är att målet för LDL-kolesterolsänkande behandling i sekundär prevention bör vara 2,0 mmol/l.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har erhållit forskningsstöd och/eller haft konsultuppdrag åt Astra-Zeneca, Fournier, MSD, Novartis, Sankyo, Schering-Plough.*

REFERENSER

1. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.
2. Olsson A. TNT-studien ger skjuts i debatten om högdos statiner. Lägre LDL-kolesterolvärde minskar kardiovaskulär risk ytterligare. *Läkartidningen.* 2005;102:1393-4.
3. Pedersen T, Faergeman O, Kastelein J, Olsson A, Tikkanen M, 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;294:2437-45.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
5. 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;352:1483-1484.