

Ulf Stenstrand, överläkare, kardiologiska kliniken (ulf.stenstrand@lio.se)

Anders G Olsson, professor, institutionen för medicin och vård; båda vid Universitetssjukhuset i Linköping

Ju lägre LDL-kolesterol desto bättre!

Resultaten av studien PROVE IT – TIMI 22 [1] publicerades på Internet samtidigt som American College of Cardiology höll sitt årliga möte. Studien jämför standarddosen 40 mg pravastatin med den intensivare behandlingen 80 mg atorvastatin hos patienter som sjukhusvårdades för akut hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris – alltså insättning av statin i tidigt skede efter en kranskärlshändelse. Det var en med svenska mått ung studiepopulation med en medelålder på 58 år. Andelen med diabetes var 18 procent respektive med tidigare infarkt 18–19 procent bland de 4 162 patienterna. Studien randomiserade även till antibiotika (gatifloxacin) mot placebo i tio dagar, men denna del är ännu inte redovisad.

Överraskande resultat

Det finns idag data som talar för att de goda och tidiga effekterna på morbiditet som statinerna visat inte enbart medieras av LDL-sänkningen [2]. Författarna hade därför som primär hypotes att en ytterligare reduktion av LDL inte skulle minska sjukligheten. Statindelen av studien var därför ämnad att besvara frågan om en kraftigare LDL-kolesterolsänkning – ned under 1,8 mmol/l (70 mg/dl) – var bättre än en sänkning till de enligt riktlinjerna rekommenderade nivåerna på 2,6 mmol/l (100 mg/dl).

Till studiegruppens förvåning visade det sig att de som randomiserats till 80 mg atorvastatin hade signifikant bättre effekt på det primära studiemåttet, som var en kombination av död, hjärtinfarkt, revaskularisering, stroke och sjukhusvård för instabil angina. Man såg en trend mot minskade händelser i den intensivbehandlade gruppen redan efter 30 dagar, och vid studiens slut, efter två år, var andelen händelser 26,3 respektive 22,4 procent – en absolut och relativ riskminskning på 4 respektive 16 procent ($P=0,005$). Fynden var konsekventa för majoriteten av subgruppsanalyser utom för patienter med ålder ≥ 65 år respektive ST-höjningsinfarkt och för patienter som redan behandlades med en statin och där den intensivare behandlingen inte förbättrade prognosen.

Den intensivbehandlade gruppen uppnådde signifikant lägre mediannivå på LDL: 1,6 mmol/l (62 mg/dl) jämfört med LDL 2,5 mmol/l (95 mg/dl) ($P<0,001$). ALAT stegrades oftare bland de atorvastatinbehandlade: 3,3 procent jämfört med 1,1 procent i den andra gruppen ($P\leq 0,001$), medan det inte var någon signifikant skillnad i myalgi eller CK-stegring.

Vad betyder detta i praktiken?

Vad betyder PROVE IT i praktiken? Först av allt ska man komma ihåg att studien jämför två aktiva behandlingar med varandra och att statinbehandling är indicerad hos denna patientgrupp.

För patienter med akut koronart syndrom kan högdos statinbehandling ytterligare förbättra prognosen. Tilläggsförbättringen är faktiskt, räknat i relation till uppnådd ytterliga-

Sammanfattat



Statinernas goda effekt på morbiditeten är välkänd, och data hittills talar för att LDL-sänkningen bara är en av flera effekter.

En nyligen publicerad studie – PROVE IT – har undersökt tidigt insatt statinbehandling, där standarddos jämfördes med högdos till patienter som sjukhusvårdades efter en akut kranskärlssjukdom.

Resultaten visar att en ytterligare sänkning av LDL med intensiv statinbehandling – under rekommenderade nivåer – minskar såväl kardiovaskulär sjuklighet som död.

I dagsläget är endast atorvastatin beprövat i högdosregim, och innan andra statiner används i dessa doser bör såväl effekt som biverkningsprofil tests.

Högdosregim bör tills vidare förbehållas yngre patienter med akutiserad kranskärlssjukdom.

re LDL-kolesterolsänkning, i samma storleksordning som i tidigare statinstudier mot placebo [3, 4].

PROVE-IT är den första i en ny generation av interventionsstudier med statiner som jämför standardbehandling med statin med högdosbehandling. Resultaten talar för att ett dos-responsförhållande föreligger mellan LDL-kolesteroleffekten och risken för nya händelser, men det faktum att olika statiner användes i de båda behandlingsarmarna gör att någon helt säker slutsats härvidlag inte kan dras. Subgruppsanalyser ska alltid betraktas med försiktighet men visar ändå att för äldre patienter och för dem som redan behandlas med en statin samt har uppnått totalcholesterol under 5,2 mmol/l är det tveksamt om intensifiering av behandlingen tillför något. Annars skulle det ju kännas naturligt att öka dosen just för dem som drabbas av akut koronart syndrom trots pågående statinbehandling. Kanske är det andra faktorer, t ex hemostatiska, som är orsak till att de som redan statinbehandlas drabbas av akuta händelser.

Det andra huvudbudskapet är att atorvastatin, som tidigare saknat hårda studiemått som död och reinfarkt, i och med denna studie visat att den är minst lika bra som de tidigare väldokumenterade statinerna simvastatin och pravastatin.

Resultaten i PROVE IT sammanfaller med dem i RE-

VERSAL [5], som publicerades veckan innan. REVERSAL visade att 80 mg atorvastatin signifikant bromsade plack-tillväxten jämfört med 40 mg pravastatin mätt med intrakoronart ultraljud. I gruppen med högdos statin kunde ingen volymtillväxt alls uppmätas (-0,4 procent), medan normaldosgruppen hade en volymökning av aterom på 2,7 procent efter 18 månader. LDL sjönk med 46 procent till 2,0 mmol/l (79 mg/dl) i högdosgruppen jämfört med med 25 procent till 2,8 mmol/l (110 mg/dl) i normaldosgruppen.

En svaghet i REVERSAL-studien är att 152 av de ursprungligen randomiserade 654 patienterna fallit bort.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anders G Olsson har under 2004 erhållit anslag för kliniska prövningar från Astra Zeneca, Fournier, Merck Sharpe & Dome, Pfizer och Sankyo.

Referenser

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-1504.
2. Olsson A, Schwartz G, Ezekowitz M, Ganz P, Oliver M, Waters D, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(5):288A.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
4. Sachs FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.



= artikeln är referentgranskad