

# Nya medel mot ateroskleros testas

## Oroande fynd med ACAT-hämmare, som tycks ha proaterogena effekter



**OLOV WIKLUND**, professor, Wallenberglaboratoriet, avdelningen för metabolism och kardiovaskulär forskning, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet  
wiklund@wlab.gu.se

Behandling med statiner vid hyperkolesterolemi och vid aterosklerotisk kärlsjukdom har inneburit en dramatiskt ökad potential att behandla och förebygga kärlsjukdom. Trots detta är ateroskleros den vanligaste dödsorsaken och en dominerande orsak till sjukdom. Nya studier med nya generationens mer potenta statiner talar för att det finns ytterligare vinster att göra. Samtidigt pågår sökande efter alternativa behandlingsmetoder mot ateroskleros.

En sådan metod är hämning av det kolesterolförestrande enzymet ACAT (acyl-CoA-cholesterol acyl-transferase) [1]. ACAT förekommer i två isoformer, ACAT1 och ACAT2. ACAT2 uttrycks framför allt i tarmen och i levern, där det har en central roll i kolesterolupptaget och i syntes och sekretion av lipoproteiner. ACAT1 uttrycks bl a i kärlväggen och i makrofager, och det har en central roll i upplagring av kolesterol ester intracellulärt. Lokal ansamling av kolesterol ester i makrofager är karakteristiskt vid ateroskleros.

ACAT-hämning skulle kunna påverka ateroskleros på flera sätt genom att både påverka lipidmetabolism och minska kolesterolackumulering i kärl. Djurexperimentella studier är delvis motsägande. Försök med ACAT-hämmare har resulterat i reducerad ateroskleros; i transgena möss där ACAT1 helt slagits ut ses å andra sidan ökad ateroskleros. Detta beror sannolikt på ansamling av icke-förstrat kolesterol, som är cytotoxiskt.

### ACAT som terapi måste ifrågasättas

I en nyligen publicerad studie av Nissen och medarbetare [2] har effekten av en icke-selektiv ACAT-hämmare (paktimib) studerats med hjälp av intravaskulärt ultraljud (IVUS). Cirka 500 patienter som genomgick kranskärlsröntgen på kliniska indikationer randomiserades till paktimib eller placebo. Efter 18 månader gjordes ny IVUS. Det primära re-

sultatmättet var förändring i aterosklero-lym. För denna variabel förelåg ingen skillnad mellan grupperna. Sekundära resultatmätt var normaliserat mått på aterosklero- och plackvolym i de 10 mm sjukaste kärlavsnitten. För bägge dessa sekundära resultatmätt visade paktimibgruppen sämre utveckling. Resultaten i denna studie går i linje med en tidigare publicerad, liknande studie, med en annan ACAT-hämmare (avasimib) [3].

Oroande med den nu aktuella studien är de klara indikationer på en proaterogen effekt som sågs för de sekundära resultatmått. Dessa observationer, tillsammans med de djurexperimentella studier som pekat i samma riktning, gör att hela principen med ACAT-hämning som behandling vid ateroskleros bör reevalueras.

Frågan är om vidare studier av denna terapiprincip kan motiveras. Basala studier måste kartlägga dels betydelsen av balansen mellan ACAT1 och ACAT2, dels om specifika inhibitorer kan ha andra effekter. Frågan är också om det finns utrymme för ytterligare vinster genom att modulera kolesterolmetabolismen utöver den effekt man har av optimal statinbehandling.

### Ytterligare LDL-sänkning bättre

En mer framkomlig väg verkar vara att ytterligare sänka LDL-kolesterol med mer potenta statiner. Tesen »ju lägre, desto bättre« har testats i tre kliniska studier, vilka alla ger hållpunkter för att målnivån för LDL bör sänkas ytterligare.

I en nyligen publicerad studie med IVUS (ASTEROID [A study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden]) har Nissen och medarbetare [4] bifogat ytterligare stöd för nyttan med en mer radikal LDL-sänkning. Hos patienter med kranskärlssjukdom sänktes LDL med 53 procent med rosuvastatin (40 mg/dygn). Mätt med IVUS fann de klar regress av aterosklero-lym efter två års behandling.

Denna studie hade ingen kontrollarm, och alltför stora växlar skall inte dras, men resultatet ligger väl i linje med en tidigare studie (REVERSAL [Reversing atherosclerosis with aggressive lipid lowering])

[5]. I den studien jämfördes IVUS efter behandling med atorvastatin respektive pravastatin, och en påtagligt mer gynnsam utveckling sågs med den mera aggressiva behandlingen (atorvastatin 80 mg/dygn). Rosuvastatin verkar ytterligare kunna potentiella den effekten.

Dessa studier från Nissens laboratorium visar hur användbar IVUS är som surrogatmätt i behandlingsstudier vid kranskärlssjukdom. IVUS visar kranskärl och ateroskleros detaljerat. ACAT-studien visar också att metoden kan ge tidiga varningar om ogynnsamma effekter av nya läkemedel. IVUS är dock ett surrogatmätt, och studierna måste föras vidare med randomiserade, kontrollerade studier av kliniska händelser.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har utbildningsuppdrag för och forskningssamverkan med AstraZeneca, Pfizer och MSD.*

### REFERENSER

- Stein O, Stein Y. Lipid transfer proteins (LTP) and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2005;178:217-30.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, Sipahi I, Nicholls SJ, Ganz P, et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:1253-63.
- Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, Anderson TJ, Bertrand O, Reeves F, et al. Effects of the acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibitor avasimibe on human atherosclerotic lesions. *Circulation*. 2004;110:3372-7.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-65.
- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Sipahi I, Crowe T, Kapadia S, et al. Effect of atorvastatin (80 mg/day) versus pravastatin (40 mg/day) on arterial remodeling at coronary branch points (from the REVERSAL study). *Am J Cardiol*. 2005;96:1636-9.

### SAMMANFATTAT

Intravaskulärt ultraljud har givit nya dimensioner till studier av koronar ateroskleros vid olika behandlingsalternativ. Studier med intravaskulärt ultraljud visar att hämning av det kolesterolförestrande enzymet ACAT inte minskar ateroskleros, tvärtom tycks det öka ateroskleros. Kolesterol-sänkning med mer potenta statiner verkar å andra sidan ha gynnsam effekt med regression av ateroskleros.