

Nyt behandlingsalternativ til aggressiv statinbehandling

Professor Torben Haghfelt,
e-mail: bente.wichmann@ouh.fyns-amt.dk

Odense Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling B

Betydningen af statinbehandling til patienter med primær hyperkolesterolemie er for længst blevet dokumenteret, hvad enten det drejer sig om primær eller sekundær præventiv behandling. De nugældende internationale og nationale retningslinjer for lipidsænkende behandling afspejler dette forhold.

Gennem de senere år er der i stigende omfang blevet fokuseret på, hvad der bør være behandlingsmålet efter iværksat behandling, idet der synes at være en stigende dokumentation for, at en aggressiv statinbehandling, ikke mindst hos patienter med dokumenteret aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom, medfører prognostiske fordele.

I de seneste behandlingsrekommandationer anbefaler man - ved sekundær præventiv behandling til bl.a. patienter med aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom, inkl. patienter med akut koronart syndrom - et behandlingsmål for total kolesterol på $\leq 4,5$ mmol pr. l og for lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol på $\leq 2,5$ mmol pr. l.

Hos en ganske stor del af den patientpopulation, hos hvem statinbehandling er indiceret efter gældende retningslinjer, er det imidlertid ikke muligt at opnå det ønskede behandlingsmål selv med mere potente statinpræparater. Hertil kommer, at nogle patienter er intolerante over for eller får bivirkninger af denne præparatgruppe.

Ezetimibe er et kolesterolsænkende præparat, der tilhører en ny klasse af lipidsænkende medikamenter, hvor virkningsmekanismen er en hæmning af kolesterolabsorptionen fra mave-tarm-kanalen. Effekt og sikkerhedsprofil er dokumenteret gennem adskillige undersøgelser og publikationer i de senere år, såvel når præparatet gives som monoterapi, som når det anvendes som kombinationsterapi med statinpræparat.

Ballantyne et al [1] har således i en sammenlignende undersøgelse vedrørende effektivitet og sikkerhed kunnet dokumentere disse forhold. I en undersøgelse, hvor 788 patienter blev inkluderet og randomiseret 1:1:1 til tre forskellige behandlingsgrupper, og hvor ezetimibe i kombination med simvastatin i stigende doser blev sammenlignet med atorvastatin i monoterapi, kunne der således konstateres en signifikant højere LDL-kolesterolsænkende effekt ($p < 0,001$). 10 mg atorvastatin som startdosis blev optitreret til henholdsvis 20 mg,

40 mg og 80 mg og sammenlignet med en kombinationsbehandling af ezetimibe 10 mg kombineret med simvastatin i stigende doser på henholdsvis 10 mg, 20 mg, 40 mg og 80 mg. Optitreringen skete over en seksugersperiode, og den samlede behandlingsvarighed var 24 uger. Basisudgangsværdier for LDL- og højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol var ens i de sammenlignelige behandlingsgrupper. For enden af hver behandlingsgruppe kunne det konstateres, at den LDL-kolesterolsænkende effekt var signifikant højere, når ezetimibe blev givet i tillæg til simvastatin, end når der blev givet en ekvipotent dosis af atorvastatin i monoterapi. Ezetimibe i tillæg til simvastatin 40 mg var således mere effektiv end atorvastatin 20 mg i monoterapi, men også end atorvastatin 40 mg i monoterapi. Samme forhold gjorde sig gældende for ezetimibe 10 mg kombineret med simvastatin 80 mg i forhold til atorvastatin 80 mg givet som monoterapi, idet der i sidstnævnte gruppe opnåedes en LDL-kolesterolsænkende effekt på henholdsvis -59,4% versus -52,5% ($p < 0,001$). Også den HDL-kolesteroløgende effekt var signifikant bedre ved kombinationsbehandlingen ezetimibe/simvastatin end ved behandling med atorvastatin som monoterapi, nemlig henholdsvis 12,3% versus 6,5% ($p < 0,001$). Alle behandlingsregimener var veltålte. Tilsvarende resultater er fundet af andre [2, 3].

Kommentar

De nævnte data synes at øge mulighederne for yderligere reduktion i total kolesterol/LDL-kolesterol gennem en »dual-hæmning« af kolesterolabsorption og kolesterolsyntesehæmning. Herved øges chancen for i højere grad at leve op til danske og europæiske retningslinjer for kolesterolsænkende behandling med såvel primær som sekundær prævention. *Lower is better*, der først og fremmest hviler på epidemiologiske og observationelle data, og som i nogle år har været genstand for en del diskussion, appellerer til aggressiv kolesterolsænkende behandling både til patienter med »elektiv« aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom og til »højrisikopatienter«, men også til patienter med akut koronart syndrom (AKS). Senest har resultater fra PROVE IT-undersøgelsen [4] og fra en undersøgelse foretaget af *Okazaki et al* [5] fastslået værdien af en både aggressiv og tidligt indsættende statinbehandling til sidstnævnte patientkategori.

Introduktion af et nyt behandlingsalternativ til monoterapi med statiner synes således at være relevant. Ezetimibe, der længe har været godkendt af Food and Drug Administration (FDA) i USA, er nu også godkendt i både Sverige og Danmark, og der kan søges om individuelt medicintilskud i Lægemed-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

delstyrelsen efter gældende regler. En kombinationstablet bestående af ezetimibe/simvastatin er under udvikling. Indikation for at overveje ezetimibe i mono- eller i kombinations-terapi kunne være følgende:

- Manglende effekt af statinpræparat i monoterapi - det anbefalede behandlingsmål kan ikke opnås.
- Statintolerans/bivirkninger f.eks. i form af leverpåvirkning/myopati.

Litteratur

1. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004;93:1487-93.
2. Feldman T, Koren M, Insull W et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain national cholesterol education program adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004;93:1481-6.
3. Goldberg AC, Sapre A, Capece R et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:620-9.
4. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
5. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K et al. Demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event. *Circulation* 2004;110:1061-8.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Ole E. Sørensen:

The human cathelicidin hCAP-18

Disputatsen udgår fra Granulocytlaboratoriet, Hæmatologisk Klinik, H:S Rigshospitalet.

Cathelicidiner er en familie af antimikrobielle peptider, der deler et N-terminalt cathelindomæne, mens det antimikrobielle peptid findes C-terminalt. hCAP-18 (human cationic antimicrobial protein of 18 kDa) eller LL-37 (efter det 37-amino-syres C-terminale antimikrobielle peptid, der fraspaltes holoproteinet) er det eneste humane medlem af cathelicidin-familien og blev identificeret på Granulocytlaboratoriet i 1995. Disputatsarbejdet omfatter yderligere undersøgelser af hCAP-18.

Antistoffer mod hCAP-18 blev genereret ved immunisering af kaniner med rekombinant protein. Disse antistoffer blev brugt til at sætte en ELISA op for detektion af hCAP-18. Vha. antistofferne og ELISA'en var vi i stand til at vise, at hCAP-18 findes som et matrixprotein udelukkende i specifikke granula i humane neutrofile granulocytter. I specifikke granula fandtes hCAP-18 som holoprotein i sin antimikrobielt inaktive form. Biosyntesestudier med neutrofile forstadier fra knoglemarven viste, at hCAP-18 blev dannet i myelocytten og i metamyelocytten.

hCAP-18 blev fundet i høj koncentration i plasma. Vi fandt at, at hCAP-18 i plasma er til stede i højmolekylære, samt at disse højmolekylære former skyldes, at hCAP-18 binder til lipoproteiner i plasma.

For at aktivere den antimikrobielle aktivitet af hCAP-18 må det aktive antimikrobielle C-terminale peptid fraspaltes holoproteinet. Efter stimulation af neutrofile fandt vi hCAP-18 i sin processerede antimikrobielt aktive form, LL-37, ekstracellulært efter eksocytose. Spaltningen af hCAP-18 efter eksocytose blev medieret af proteinase 3 fra de azurofile granula.

hCAP-18 findes også udtrykt i forskellige epitelceller bl.a. i epididymis med en deraf følgende høj koncentration i seminal plasma. Ved det lave pH, der findes i vagina, blev hCAP-18 i seminal plasma processeret til det aktive antimikrobielle peptid ALL-38. Aspartatproteasen gastricsin var ansvarlig for processering af hCAP-18 i seminal plasma. Processeringen af hCAP-18 postcoitalt in vivo blev valideret ved analyse af postcoital vaginalvæske, hvor hCAP-18 fandtes i sin processerede antimikrobielt aktive form.

hCAP-18 bliver under normale forhold ikke udtrykt i keratinocytter i rask hud, men keratinocytter udtrykker hCAP-18 i huden in vivo ved den hyperproliferative hudsygdom psoriasis og ved sårheling. Efter stimulation af primære keratinocytter med *insulin-like growth factor I* fandt vi, at produktion af hCAP-18 bliver induceret i keratinocytter. Disse studier har påvist baggrunden for ekspresionen af hCAP-18 i keratinocytter samt andre epitelceller og defineret en immunologisk rolle for vækstfaktorer under sårheling.

Forf.s adresse: Karl XI-gatan 6, S-222 20 Lund, Sverige.

E-mail: Ole_E.Sorensen@medkem.lu.se

Forsvaret finder sted den 21. januar 2005, kl. 13.00, Hannover Auditoriet, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, København.

Opponenten: Niels Odum og Uffe Holmskov.

Læge Christian Jubl Terkelsen:

Telemedicine in the prehospital evaluation of patients with acute ST-elevation myocardial infarction



Ph.d.-afhandlingen udgår fra Hjertemedicinsk Afdeling B, Skejby Sygehus, og er udført i et samarbejde med Silkeborg og Randers Centralsygehuse. Formålet med afhandlingen var at evaluere anvendeligheden af telemedicin til præhospital diagnostik og visitation af patienter med større blodprop i hjertet (ST-elevation myocardial infarction = STEMI). Afhandlingen består af fem artikler.

Ud fra en litteraturgennemgang vurderes det, at man hidtil har underestimeret den gevinst, man opnår, hvis patienter