

Højdosis atorvastatin eller vanlig dosis simvastatin i kardiovaskulær forebyggelse efter myokardieinfarkt (IDEAL-undersøgelsen) – sekundærpublikation

Professor Ole Færgeman

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk-kardiologisk Afdeling A

Resume

I Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL)-undersøgelsen blev 8.888 hjertepatienter efter randomisering behandlet med atorvastatin 80 mg eller simvastatin 20 mg eller 40 mg dagligt i 4,8 år. Lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol var 0,6 mmol/l lavere i atorvastatingruppen end i simvastatingruppen, en mindre forskel end forventet, og en 11% lavere forekomst i det primære endepunkt (myokardieinfarkt, hjertestop og koronar død) i denne gruppe var ikke statistisk signifikant ($p = 0,07$). Flere sekundære endepunkter, dannet ved eksempelvis at lægge slagtilfælde til det primære endepunkt, forekom derimod statistisk signifikant mere sjældent i atorvastatingruppen.

I 1994 påviste man i Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), at reduktion af plasma-lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol med ca. 35% kunne nedsætte såvel total dødelighed som hjertesygelighed hos patienter med koronar hjertesygdom [1]. Disse resultater blev senere bekræftet og udbygget af resultaterne af flere andre undersøgelser, herunder Heart Protection Study (HPS) [2].

I 4S-undersøgelsen blev placebo-behandling sammenholdt med behandling med 20 mg eller 40 mg simvastatin dagligt, mens HPS-lægerne anvendte 40 mg simvastatin. Tilsvarende resultater blev opnået i undersøgelser med det noget svagere virkende pravastatin, også i doser på 40 mg [2]. På baggrund af bl.a. 4S-resultaterne kunne man anbefale læger, at de hos deres patienter med koronar hjertesygdom skulle tilstræbe reduktion af kolesterol og LDL-kolesterol til under hhv. 5 mmol/l og 3 mmol/l. Senere kunne man på baggrund af bl.a. HPS-resultaterne anbefale yderligere reduktion af kolesterol og LDL-kolesterol til hhv. under 4,5 mmol/l og 2,5 mmol/l [3, 4].

Efter offentliggørelsen af 4S-undersøgelsen meldte der sig hurtigt et nyt spørgsmål: Ville patienter med kronisk koronar hjertesygdom have godt af yderligere reduktion af LDL-kolesterol? Spørgsmålet blev især aktuelt, da atorvastatin, som er kraftigere virkende end simvastatin, blev markedsført i 1998, og tre større undersøgelser blev søsat i forsøg på at besvare det. I Study of the Effectiveness of Additional Reductions in

Cholesterol and Homocysteine (SEARCH), som ganske kort er beskrevet på www.ctsu.ox.ac.uk/projects/search.shtml, behandles ca. 12.000 hjertepatienter med enten 20 mg eller 80 mg simvastatin, og resultaterne ventes i 2007. I Treating to New Targets (TNT)-undersøgelsen randomiseredes 10.001 hjertepatienter til behandling med atorvastatin 10 mg eller 80 mg dagligt i knap fem år. Det primære endepunkt (koronar død, ikkedødeligt myokardieinfarkt, hjertestop med vellykket genoplivning eller et slagtilfælde) indtraf hos 10,9% af de patienter, der var i behandling med 10 mg, og hos 8,7% af de patienter, der var i behandling med 80 mg, en signifikant 22% relativ risikoreduktion som følge af den kraftigere behandling [5].

Den tredje undersøgelse, Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL), blev iværksat i 1999, gennemført i de fem nordiske lande og Holland og afsluttet i 2005 [6]. Ideen til IDEAL fik den norske kardiolog *Terje Pedersen* (ligesom han fandt på 4S). Han foreslog de relevante medicinalvirksomheder at foretage en sammenligning af den bedst dokumenterede behandling, nemlig simvastatin i doser på 20-40 mg, med en kraftigere behandling med atorvastatin 80 mg. Pfizer indvilgede i at finansiere sammenligningen, men ved et såkaldt *prospective, randomised, open-label, blinded end-point classification* (PROBE)-design. Det betyder, at studiet godt nok blev udført ved randomisering og prospektivt, og de behandlende læger var uden kendskab til resultaterne af laboratoriemålinger under forsøget. Endvidere blev endepunkterne vurderet uden kendskab til, hvilken behandling patienten havde modtaget (endepunktkomiteen var blindet), men til forskel fra, hvad der er tilfældet ved den traditionelle kliniske undersøgelse, var såvel patienterne som de behandlende læger klar over, hvilken behandling patienterne modtog.

Denne tilrettelæggelse af forsøget havde fordele og ulemper. Den væsentligste fordel var lavere omkostninger og en afvikling af undersøgelsen, som bedre end den klassiske undersøgelse ligner daglig klinisk praksis. Patienterne vidste således, og kunne i øvrigt læse på recepten, hvilket lægemiddel de fik. Ulemperne var imidlertid også til at få øje på. Bl.a. måtte vi forvente, at både patienter og læger ville være mere tilbøjelige til at hæfte sig ved bivirkninger af den nyere end af den mere vante form for behandling.

Vi randomiserede 8.888 patienter, som alle på et eller andet tidspunkt havde haft et myokardieinfarkt, til behandling med enten atorvastatin 80 mg eller simvastatin 20 mg dagligt.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Simvastatindosis blev øget til 40 mg, hvis kolesterol var > 5 mmol/l efter 24 uger (23% af patienterne), ligesom atorvastatindosis kunne reduceres til 40 mg, eksempelvis hvis LDL-kolesterol faldt til under 1 mmol/l (13% af patienterne). Patienternes gennemsnit alder var 62 år, og 81% af dem var mænd. Ca. en fjerdedel var 70-80 år, 12% havde diabetes, 33% havde hypertension, og 20% var fortsat rygere. Ved forsøgets begyndelse afspejlede behandlingen det dengang anbefalede: ca. 80% fik acetylsalicylsyre, 13% fik warfarin, 75% fik beta-blokker, 20% fik kalciumantagonist, og 6% fik angiotensinconverterende enzym (ACE)-hæmmer. Tre fjerdedele af patienterne var allerede i behandling med et statinpræparat (50% fik simvastatin, 12% fik atorvastatin, og 10% fik pravastatin), og der var ingen indkøringsperiode. Forsøget skulle fortsætte, indtil 774 patienter havde haft et primært endepunkt, som var tid til første hospitalisering for et ikkedødeligt myokardieinfarkt, hjertestop med vellykket genoplivning, eller koronar død (*major coronary event*).

Mens undersøgelsen stod på, var det gennemsnitlige LDL-kolesterol 2,7 mmol/l i simvastatingruppen og 2,1 mmol/l i atorvastatingruppen. Forskellen på 0,6 mmol/l var mindre end forventet (1 mmol/l). Efter en median opfølgningstid på 4,8 år var et primært endepunkt registreret hos 463 patienter i simvastatingruppen (10,4%) og hos 411 patienter i atorvastatingruppen (9,3%); en relativ forskel på 11%, som ikke var statistisk signifikant ($p = 0,07$). Derimod var der til fordel for atorvastatingruppen statistisk signifikant forskel, når man til det primære endepunkt lagde forskellige andre events, såsom slagtilfælde (13,7% *major cardiovascular events* i simvastatingruppen og 12,0% i atorvastatingruppen), revaskularisering eller ustabil angina pectoris (23,8% *any coronary heart disease events* i simvastatingruppen og 20,2% i atorvastatingruppen) eller hospitalisering for hjertesvigt eller perifer arteriesygdom (30,8% *any cardiovascular events* i simvastatingruppen og 26,5% i atorvastatingruppen). Der var ingen forskel i total dødelighed (8,4% i simvastatingruppen og 8,2% i atorvastatingruppen) ej heller i fordelingen af dødsfald pga. kræft eller selvmord.

Et resultat, som har givet anledning til undren var, at »alvorlige uventede hændelser« (eksempelvis enhver hospitalisering) og »uventede hændelser« (eksempelvis forkølelse) indtraf hos knap halvdelen hhv. knap 95% af patienterne i begge grupper. Der var således ingen forskel mellem grupperne, og de høje procenttal skyldes myndighedernes standardkrav til rapporteringer fra randomiserede kliniske undersøgelser. Derimod måtte færre patienter i simvastatingruppen end i atorvastatingruppen ophøre med behandling pga. bivirkninger i form af myalgi (1,1% vs. 2,2%), diare (0,2% vs. 0,9%), abdominalsmerter (0,2% vs. 0,8%) eller kvalme (0,1% vs. 0,5%). Om end disse procenttal er temmelig lave, og begge grupper således tålte behandlingen godt, skal man være opmærksom på, at bivirkninger af statiner oftest indtræffer hos ældre mennesker, der evt. har flere andre sygdomme, dvs. patienter som typisk ekskluderes fra randomiserede kliniske undersøgelser.

Kort før offentliggørelsen af IDEAL-undersøgelsen kunne man læse om resultatet af en metaanalyse af 14 randomiserede kliniske undersøgelser af effekten af statiner over for placebo omfattende mere end 90.000 patienter [2]. I analysen blev det bl.a. påvist, at for hver 1 mmol/l's reduktion i LDL-kolesterol, uanset udgangsværdien, er der en 23% relativ reduktion i *major coronary events*. Dette var jo det primære endepunkt i IDEAL-undersøgelsen, hvis hovedresultat (11% relativ forskel i *major coronary events* opnået ved 0,6 mmol/l forskel i LDL-kolesterol), uanset statistisk insignifikans, således stemte godt med metaanalysens resultat. IDEAL-resultaterne, og især resultaterne af TNT-undersøgelsen [5], er derfor forenelige med den opfattelse, at LDL-kolesterol hos patienter i høj risiko (aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom m.m.) skal reduceres så meget som muligt, dog ikke til en plasmakoncentration på under 1 mmol/l, fordi denne nedre ende af fordelingen af LDL-kolesterol ikke er belyst i randomiserede kliniske undersøgelser. Resultaterne af dyreforsøg og epidemiologiske undersøgelser tyder dog på, at fysiologiske koncentrationer af LDL-kolesterol er 0,5-1,5 mmol/l [7].

IDEAL-undersøgelsen, TNT-undersøgelsen og to undersøgelser af statiner hos patienter med akut koronarsyndrom [8, 9] var sammenligninger af en eksperimentel, mere kraftig behandling med en mindre kraftig standardbehandling (aktiv komparator) frem for med placebo. Ikke overraskende er resultaterne af sådanne undersøgelser mindre dramatiske end dem, vi kan opnå med placebokontroller, og statistisk signifikans opnås oftest kun ved gruppering af endepunkter. Der er derfor en igangværende legitim diskussion af, hvorledes man bedst grupperer kardiovaskulære endepunkter, ikke mindst for at lette de nødvendige sammenligninger af forskellige kliniske undersøgelser [10].

Analyser af IDEAL-databasen, bl.a. for at belyse sundhedsøkonomi og apolipoproteiner som risikomarkører, er indsendt til præsentationer på kongresser, og der er iværksat analyser af bl.a. resultater i subgrupper (ældre/ynge, mænd/kvinder m.m.).

Korrespondance: Ole Færgeman, Sibirien 19, DK-8420 Knebel.
E-mail: ferryman@mail.tele.dk

Antaget: 17. februar 2005

Interessekonflikter: Forfatteren har modtaget honorar for deltagelse i arbejdet i IDEAL styringskomiteen

Taksigelse. Undersøgelsen er sponsoreret af Pfizer Inc.

The article is based on a study first reported in JAMA 2005;294:2437-45.
Erratum in JAMA 2005;294:3092.

Litteratur

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. 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.
3. Christensen B, Heebøl-Nielsen NC, Madsen LD et al. Forebyggelse af iskæmisk hjertekarsygdom i almen praksis. Klinisk vejledning. København: Dansk selskab for almen medicin, 2002.
4. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

- cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-S10.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
 - Pedersen TR, Færgeman O, Kastelein JJ 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.
 - Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
 - 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.
 - De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
 - Grundy SM. The changing face of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:173-5.

Mæslinger hos to børn og en voksen – udbrud med mæslingeвирус genotype B3

Reservelæge Line Hammer, reservelæge Elmar Ósá, reservelæge Michala Vaaben Rose, overlæge Blenda Böttiger & professor Birthe Høgh

Amtssygehuset i Glostrup, Pædiatrisk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, Pædiatrisk Afdeling og Infektionsmedicinsk Afdeling, og Statens Serum Institut, Virologisk Afdeling

I Danmark er den årlige incidens for mæslinger faldet fra mere end 120 til under en pr. 100.000 personer siden indførelsen i 1987 af mæslinge-fåresyge-røde hunde (MFR)-vaccinationen. MFR-vaccinen gives i børnevaccinationsprogrammet to gange, når barnet er henholdsvis 15 måneder og 12 år. WHO har sat som mål at eliminere naturligt forekommende mæslinger i Europa inden 2010, hvilket kræver en vaccinationstilslutning på mindst 95% [1]. I Danmark skyldes smitte med mæslinger i de fleste tilfælde importerede virus fra udlandet [2]. Her beskrives de tre første tilfælde af mæslinger, der blev diagnosticeret i København i januar og februar 2006. Ingen af disse patienter havde været udenlands inden for de seneste tre uger, og der var ingen kendt smittekilde.

Sygehistorier

I. En ni måneder gammel, tidligere rask dreng var blevet tilset på skadestuen og hos egen læge på grund af feber, og på fjerdedagen var han af egen læge blevet henvist til børneafdelingen på mistanke om pneumoni. Barnet var ved ankomsten akut påvirket med en stødende vejrtrækning. Han var lyssky og havde svær bilateral konjunktivitis. I hårbunden, i ansigtet og øverst på truncus fandtes et småpletlet, konfluerende, makulopapuløst eksantem (**Figur 1**). Kopliks pletter var ikke til stede. Der var C-reaktivt protein 35 mg/l (< 8) og trombocytaltal på 448×10^9 pr. l (150-400). Røntgen af thorax viste normale forhold. De følgende dage blegnede eksantemet, samtidig med at der kom enkelte nye elementer på arme og

ben. Der blev påvist mæslingeвирус-immunglobulin M (IgM)-antistof i en blodprøve, der blev taget ved indlæggelsen. Svælgsekret, urin og blod var positive for mæslingeвирус genotype B3. Efter fem døgn blev drengen udskrevet.

II. En 22 måneder gammel, tidligere rask dreng blev af egen læge sat i antibiotisk behandling for otitis media acuta. Tre dage senere tilkom der udslæt, hvilket medførte ændring af antibiotika pga. mistanke om medicinallergi. Efter seks døgn med høj feber, catarrhalia og konjunktivitis blev barnet henvist til børnemodtagelsen. Ved ankomsten var drengen akut påvirket med røde trommehinder og et småpletlet udslæt i ansigtet, på kroppen og på armene. Han fik paracetamol og blev hjemsendt efter fire timers observation. To dage senere blev han atter tilset i børnemodtagelsen på grund af vedvarende feber og tiltagende udslæt. Drengen var alment påvirket, lyssky, havde konjunktivitis, catarrhalia med tør hoste, temperatur 37,8 °C og et universelt, småpletlet, konfluerende, rødbrunt, makulopapuløst eksantem. Sygdomsbilledet blev klinisk tolket som mæslinger, og drengen blev sendt hjem.



Figur 1. Morbilli-eksantem.