

## Korta Läke-medelsnyheter Hjärta-kärl

Läke-medelsspecialist: Nima Salari

### Lipidreglerande behandling hade gynnsamma effekter vid njursjukdom

**Tidigare studier med statiner vid nedsatt njurfunktion har varit mindre lyckosamma. I den nu aktuella SHARP-studien jämfördes kombinationen simvastatin + ezetimib med placebo under 4,9 år hos över 9 000 patienter med nedsatt njurfunktion. Kombinationsbehandlingen minskade risken för aterosklerotiskt relaterade händelser med 17 procent i relativa termer.**

I syfte att kartlägga värdet av en effektiv LDL-reduktion hos patienter med olika grader av njursjukdom genomfördes SHARP-studien finansierad av läke-medelsföretagen Merck och Schering-Plough. Studien inkluderade 9 270 patienter med kronisk njursjukdom i olika stadier. Patienterna var i snitt 62 år, 63% var män, LDL 2,8 mmol/L, totalkolesterol 4,9 mmol/L, blodtryck 139/79 mm Hg, diabetes hos 23% och 15% hade anamnes på kärlsjukdom. För inklusion krävdes det att män skulle ha P-kreatinin på minst 150 µmol/L och kvinnor på minst 130 µmol/L. GFR i hela populationen skattades till 26,6 ml/min per 1,73 m<sup>2</sup>. 33% av patienterna stod på dialys. Patienterna randomiserades dubbelblint till antingen placebo eller simvastatin 20 mgx1 + ezetimib 10 mgx1 under 4,9 år. Patienter med dålig följsamhet exkluderades tidigt i studien. Bakgrunden till valet av studieläke-medel förklaras av ökad risk för muskelbiverkningar av högdos simvastatin vid nedsatt njurfunktion. För att uppnå en LDL-reduktion på minst 1 mmol/L valdes därför denna kombinationsstrategi.

Studiens *primära effektmått* var risken för aterosklerotiskt relaterade händelser såsom död i kranskärlssjukdom, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-hemorragisk stroke samt behov av arteriell revaskularisering. Jämfört med placebogruppen blev LDL 0,85 mmol/L lägre i kombinationsgruppen. Incidensen av händelser i studiens primära effektmått var 11,3% i kombinationsgruppen mot 13,4% i placebogruppen. Riskminskningen var 17% i relativa termer och var statistisk signifikant. Den komponent som bidrog mest till utfallet var lägre risk för revaskularisering. Riskminskningen var i stort sett homogen i alla undersökta subgrupper av patienter. Hos patienter som inte stod på dialys vid start hade kombinationsbehandlingen ingen effekt på graden av njursjukdomsprogressen mätt med olika mått såsom halvering av njurfunktionen, behov av dialys eller behov av njurtransplantation. Behandling med kombinationen påverkade inte heller totalmortaliteten.

Inga speciella säkerhetsaspekter framkom i studien. Riskerna för cancerinsjuknande samt cancerdöd var jämförbara i grupperna. Vidare fanns det inga signifikanta skillnader mellan grupperna avseende muskel- eller leverpåverkan.

*Det är förstås intressant att diskutera varför man i SHARP lyckas visa effekt på studiens primära effektmått men inte i två tidigare studier med atorvastatin samt rosuvastatin. En förklaring är att SHARP-studien har inkluderat patienter med tidigare manifestationer av njursjukdom jämfört med de andra två som inkluderade endast dialyspatienter. Man vet att händelserna i det tidiga skedet av njursjukdom består i större utsträckning av kolesterolberoende ateromatösa kranskärlshändelser och därmed lättare kan påverkas av blodfettreglerande terapi. Hos patienter med mera avancerad njursjukdom dominerar både icke-kardiella - samt icke-ateromatösa hjärthändelser (t ex plötsligt hjärtdöd). Dessa händelser påverkas i mindre utsträckning av blodfettreglerande behandling. SHARP-studiens primära effektmått var från början kardiovaskulära händelser men ändrades i oktober 2010 till det nuvarande effektmåttet som avspeglar aterosklerotiskt relaterade händelser i större utsträckning. Studiens nuvarande primära effektmått kan därför i stort sett jämföras med atorvastatin-studiens sekundära effektmått. Atorvastatin minskade risken för detta effektmått med signifikanta 18% som då kan jämföras med resultatet av SHARP. En annan aspekt är valet av studieläkemedel som omöjliggör bedömningen av bidrag från ezetimib till studiens resultat. Hade patienterna fått samma effekt av simvastatin 20-40 mgx1? Frågan är mycket berättigad med tanke på att generiskt simvastatin har numera ett mycket gynnsamt kostandsläge men inte kombinationen.*

Referens: Lancet. 2011 Jun 25;377(9784):2181-92.