

# Az IDEAL vizsgálat eredményei

## Nagy dózisú atorvastatinkezelés összehasonlítása standard dózisú simvastatinnal akut myocardialis infarctus utáni szekunder prevencióban

Czuriga István

Az utóbbi évtizedben az ischaemiás szívbetegségben szenvedő betegek standard terápiájává vált az LDL-koleszterin-szint csökkentése statinokkal. A Skandináv Simvastatin Túlélési Vizsgálat (4S) publikálása (1994) óta Nyugat-Európában a legelterjedtebb lipidcsökkentő kezelés ebben a betegcsoportban a simvastatin napi 20–40 mg-os adagja (1). Egy közelmúltban publikált klinikai tanulmányban (PROVE-IT) akut coronariaszindrómás betegek esetében jelentős terápiás előnyt igazoltak az LDL-koleszterin-szint agresszívebb, jóval a 2,5 mmol/l-es célérték alá csökkentésével (2). Egy másik vizsgálatban, a TNT tanulmányban a nem akut, stabil ischaemiás szívbetegségeken a nagy dózisú atorvastatin a kis dózisban adagolt atorvastatinhoz képest szignifikánsan javította a cardiovascularis mortalitást (3). Ebben a vizsgálatban azonban a cardiovascularis halálozás csökkenéséből származó előnyt felülmulta a nem cardiovascularis halálozások nagyobb száma, és bár a különbség statisztikailag nem mutatkozott szignifikánsnak, a napi 80 mg-os atorvastatin biztonságosságával kapcsolatosan további adatok szükségessége merült föl (4).

A 2003-ban megjelent európai prevenciók ajánlás ischaemiás szívbetegség esetén az LDL-koleszterin-szint 2,5 mmol/l-nél alacsonyabb célértékét jelöli meg (5), ezt a Kardiológiai Szakmai Kollégium ajánlása és a Magyar Konszenzus Konferencia is elfogadta (6, 7). Az amerikai National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP) III. ajánlása az igen nagy kockázatú betegek esetében újabban 1,8 mmol/l-nél kisebb LDL-célértéket javasolt (8).

### Az IDEAL vizsgálat

A közelmúltban Dallasban az American Heart Association ez évi kongresszusán ismertették és a JAMA-ban publikálták az IDEAL vizsgálatot (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering: adicionalis végpontcsökkentés agresszív lipidcsökkentés révén). Az alapvető kérdésfeltevés az volt, hogy az

LDL-koleszterin-szintnek az atorvastatin lehető legnagyobb dózisával végzett agresszív csökkentése vajon jelentős klinikai előnyöket biztosít-e a mérsékelt, legelterjedtebb dózisú simvastatinkezeléssel szemben (9). A vizsgálatban a két említett lipidcsökkentő stratégiát hasonlították össze myocardialis infarctust szenvedett betegek körében, a cardiovascularis betegségek kockázatára gyakorolt hatás szempontjából.

### Felépítés

A tanulmány multicentrikus, randomizált volt; a kezelést nyíltan, a végpontesemények értékelését titkosítva végezték (úgynevezett PROBE felépítés). A vizsgálatban 8888 szívinfarktust szenvedett (90%-uknál legalább két hónapja lezajlott), 80 évesnél nem idősebb beteg vett részt, akiket vagy 80 mg/nap dózisú atorvastatin- (n=4439) vagy 20 mg/nap dózisú simvastatin- (n=4449) kezelésre választottak be véletlenszerűen. A simvastatin dózisát 24 hét után emelhettké napi 40 mg-ra (ha az összkoleszterinszint nem érte el az 5,0 mmol/l célértéket), illetve csökkenthettké mellékhatás esetén az atorvastatin adagját napi 40 mg-ra. A közepes követési idő 4,8 év volt.

### Vizsgálati végpontok

A vizsgálat összetett *elsődleges végpontjának* a súlyos coronariaesemények előfordulását tekintették; ez a coronariabetegség eredetű mortalitásból, a nem halálos szívinfarktusból, vagy a szívmegeállást követő sikeres újraélesztésből tevődött össze.

A *másodlagos végpontok* között szerepeltek:

- a súlyos cardiovascularis események (elsődleges végpont+stroke),
- bármilyen coronariaesemény (elsődleges végpont+coronariarevascularisatio+instabil angina miatti kórházi felvétel),
- bármilyen cardiovascularis esemény (bármely

Kivonatos ismertetés. A teljes közlemény: Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL Study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294(19):2437-45.

Levelezési cím: dr. Czuriga István, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Kardiológiai Intézet; 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

előző végpont+szívelégtelenség miatti kórházi felvétel+újonnan diagnosztizált perifériás artériás betegség vagy a már meglévő érbetegség miatti kórházi felvétel),  
 – az összetett végpontok bármely komponense különállóan, valamint a bármely (cardiovascularis és nem cardiovascularis) okból bekövetkező halálozás.

## A vizsgálat eredményei

A vizsgálat végéig a véletlenszerűen simvastatinszedésre beválasztott betegek 23%-ánál emelték a dózist időközben 40 mg-ra, az atorvastatincsoportban a dózist a betegek 13%-ánál mérsékeltek 40 mg-ra.

A randomizációkor a betegek háromnegyede szedett már statinkészítményt (legfeljebb 20 mg simvastatinnal ekvivalens koleszterincsökkentő hatású statint). A statint korábban nem szedők között 12 hét után a 20 mg simvastatin 33%-kal, a 80 mg atorvastatin 49%-kal

csökkentette az LDL-koleszterin szintjét. A kezelés során az LDL-koleszterin átlagértéke a simvastatincsoportban 2,7 mmol/l, az atorvastatint szedőknél 2,1 mmol/l volt, és az agresszív terápia mellett az összkoleszterin-, valamint trigliceridszintek is szignifikánsan alacsonyabbak voltak. A HDL-koleszterin-értékek viszont szignifikánsan magasabbak voltak a simvastatint szedők csoportjában, és az apolipoproteinszintek is ennek megfelelően változtak.

Az elsődleges végpontban nem találtak szignifikáns különbséget a két betegcsoport között, a simvastatincsoportban 463 (10,4%), az atorvastatincsoportban 411 (9,3%) súlyos coronariaesemény fordult elő [kockázati arány (HR) 0,89; 95%-os megbízhatósági intervallum (CI) 0,78–1,01;  $p=0,07$ ]. Nem halálos myocardialis infarctus 321 esetben (7,2%) fordult elő a simvastatin-, és 267 esetben (6,0%) az atorvastatincsoportban (HR: 0,83; 95%-os CI: 0,71–0,98;  $p=0,02$ ).

Az elsődleges végpont két másik összetevőjében – coronariamortalitás, szívmegállást követő újraélesztés – nem észleltek különbséget. Súlyos cardiovascularis esemény a simvastatint szedőknél 608, az atorvastatint kapóknál 533 esetben fordult elő (HR: 0,87; 95%-os CI: 0,77–0,98;  $p=0,02$ ). A simvastatincsoportban 1059 esetben jelentettek valamilyen coronariaeseményt, az atorvastatincsoportban pedig 898 esetben (HR: 0,84; 95%-os CI: 0,76–0,91;  $p<0,001$ ). A mortalitási végpontokban nem mutatkozott szignifikáns különbség a két csoport között:

– koszorúér eredetű halálozás 178 (4%), illetve 175 esetben (3,9%) fordult elő (HR: 0,99; 95%-os CI: 0,8–1,22;  $p=0,90$ );

– cardiovascularis halál 218 (4,9%), illetve 223 (5,0%) esetben fordult elő (HR 1,03; 95%-os CI 0,85–1,24;  $p=0,78$ );

– nem cardiovascularis halál 156 (3,5%), illetve 143 (3,2%) esetben fordult elő (HR: 0,92; 95%-os CI: 0,73–1,15;  $p=0,47$ );

– bármely okból fellépő halál 374 (8,4%) és 366 (8,2%) esetben fordult elő a simvastatint és az atorvastatint szedők között (HR 0,98; 95%-os CI 0,85–1,13;  $p=0,81$ ).

Az IDEAL vizsgálatban tanulmányozott összes különálló klinikai végponteseményt és az azokra gyakorolt relatív, illetve abszolút hatásokat az 1. táblázatban foglaltam össze a szerint csoportosítva, hogy a vizsgáló orvos által iniciált, vagy tőle nagyrészt független klinikai eseményről van-e szó. Jól látszik, hogy az előbbi kategória – amely egy ilyen nyílt kezeléssel lefolytatott vizsgálatban a kevésbé objektív megítélésű végpontokat jelenti – 20% körüli, szignifikáns vagy közel szignifikáns relatív kockázatsökkenéseket mutat, míg a vizsgáló orvostól jórészt független megítélésű, kemény klinikai végpontokban – a nem halálos szívinfarktus kivételével – kismértékű, nem szignifikáns hatások mutatkoztak. Ennek alapján joggal fogalmaznak úgy a szerzők, hogy „A receptre kiváltott gyógyszereken alapuló nyílt vizsgálati elrendezésnek megvan az az előnye, hogy jobban hasonlít a valós élet körülményeihez, de az orvos által iniciált egyes végpontok – például a coronaria-revascularisatio vagy az instabil angina miatti hospitalizáció – esetében a részrehajlás lehetősége nem zárható ki.”

Az egy esemény elkerüléséhez öt évig simvastatin helyett nagy dózisz atorvastatinnal kezelendő betegek száma ( $NNT_{5\text{év}}$ ) meglehetősen magas, de az egyes események kombinálásával egyértelmű abszolút hasznot jeleznek. A legjobb kombináció az összes vizsgált cardiovascularis végpont összesítése, ezek közül egyet a betegek jelentős része elsenvedett (simvastatin: 30,8%, atorvastatin: 26,5%), így az  $NNT_{5\text{év}}$  22-re becsülhető. Ezzel szembe állítandó a gyógyszer végleges elhagyását szükségessé tevő mellékhatások aránya (simvastatin: 4,2%, atorvastatin: 9,6%); ennek alapján az  $NNH_{3\text{év}}$  19-nek adódik, tehát minden 19 betegből eggyel több hagyja abba az atorvastatinkezelést, mint a simvastatinkezelést.

A vizsgálat során az atorvastatin szedését szignifikánsan többen hagyták abba nem súlyos mellékhatások miatt, mint a simvastatin szedését (14% vs. 7%). Az adherencia a 80 mg atorvastatinnal 89%, a 20–40 mg simvastatinnal pedig kivételesen jó, 95%-os volt az öt év alatt. Ehhez hozzájárulhatott, hogy a randomizáció előtt az atorvastatincsoport 11%-a szedett atorvastatint, míg a simvastatincsoport 50%-a szedett már simvastatint; így a simvastatint jól toleráló betegek nagyobb eséllyel kerülhettek a vizsgálatba, mint a stabil atorvastatinszedők. A szérumtranszamináz (SGOT) aktivitásának emelkedése az atorvastatint szedőknél 43 esetben (1%), a simvastatint szedőknél öt esetben (0,1%) tette szükségessé a gyógyszer elhagyását ( $p<0,001$ ). Súlyos myopathia és rhabdomyolysis mindkét csoportban ritkán fordult elő.

Az LDL-koleszterin-szintnek az atorvastatin legnagyobb dóziséval végzett agresszív csökkentése jelentős klinikai előnyöket biztosít-e a mérsékelt dóziszú simvastatinkezeléssel szemben?

1. TÁBLÁZAT

Az IDEAL vizsgálatban tanulmányozott összes különálló klinikai végpontesemény és az azokra gyakorolt relatív, illetve abszolút hatások

|  | Simvastatin<br>20–40 mg<br>(n=4449) | Atorvastatin<br>80 mg<br>(n=4439) | Relatív kockázat-változás,<br>atorvastatin vs.<br>simvastatin<br>(95%-os CI) | P-érték | Egy esemény elke-<br>rüléséhez nagy dó-<br>zísú atorvastatinnal<br>öt évig kezelendő<br>betegek száma | 5000 betegévnél,<br>nagy dózísú atorva-<br>statinkezeléssel meg-<br>előzhető esemény-<br>szám |
|--|-------------------------------------|-----------------------------------|--|---------|---|---|
| <i>A vizsgálatól nagyrészt független események</i>                         |                                     |                                   |  |         |   |   |
| ISZB miatti halál  | 4,0%                                | 3,9%                              | -1% (-20%-tól +22%-ig)   | 0,9     | 1639  | 1   |
| Cardiovascularis halál   | 4,9%                                | 5,0%                              | +3% (-15%-tól +24%-ig)   | 0,8     | -776  | -1  |
| Nem cardiovascularis halál   | 3,5%                                | 3,2%                              | -8% (-27%-tól +15%-ig)   | 0,5     | 337   | 3   |
| Nem halálos szívinfarktus  | 7,2%                                | 6,0%                              | -17% (-29%-tól +2%-ig)   | 0,02    | 80  | 13  |
| Szívmegeállást követő sikeres újraélesztés                                 | 0,2%                                | 0,2%                              | -  | -       | 1413  | -1  |
| Halálos/nem halálos stroke   | 3,9%                                | 3,4%                              | -13% (-30%-tól +8%-ig)   | 0,2     | 188   | 5   |
| <i>A vizsgáló által iniciált események</i>                                 |                                     |                                   |  |         |   |   |
| Koszorúér-revascularisatio   | 16,7%                               | 13,0%                             | -23% (-31%-tól -14%-ig)  | 0,001   | 26  | 38  |
| Hospitalizáció instabil angina miatt                                       | 5,3%                                | 4,4%                              | -17% (-31%-tól +1%-ig)   | 0,1     | 111   | 9   |
| Hospitalizáció szívélgtelenség miatt                                       | 2,8%                                | 2,2%                              | -19% (-38%-tól +5%-ig)   | 0,1     | 180   | 6   |
| Perifériás artériás megbetegedés (új eset vagy régi miatti hospitalizáció) | 3,8%                                | 2,9%                              | -24% (-39%-tól -4%-ig)   | 0,02    | 108   | 9   |

Az eredmények értékelése

Az IDEAL vizsgálat eredményei szerényebbek lettek a vártnál. A myocardialis infarctust szenvedett betegek körében az LDL-koleszterin-szint agresszív csökkentése nem eredményezett szignifikáns redukción a súlyos coronariaeseményeket jelentő elsődleges végpontban. Csökkent viszont a másodlagos összetett végpontok előfordulása; ez elsősorban a nem halálos akut myocardialis infarctus előfordulásában, illetve az orvos által iniciált, s ezért nem annyira „kemény” klinikai végpontokban (revascularisatiók, illetve kórházi felvételek instabil angina, perifériás érbetegség vagy szívélgtelenség miatt) bekövetkező csökkenésnek köszönhető. A nyílt kezelés miatt ezekben a szubjektív végpontokban a szerzők szerint előfordulhatott némi részrehajlás, ami azért jelentős, mert a megelőzött cardiovascularis események körülbelül háromnegyedét ezek a végpontok teszik ki.

Nem mutatkozott különbség a két kezelt csoport között a halálos események gyakoriságában (a coronaria-, a cardiovascularis, a nem cardiovascularis és az összhalálozásban sem). A nagyobb dózísú statinterápiának a bármely eredetű halálozásra kifejtett kedvezőbb hatékonysága nem igazolódott az IDEAL vizsgálatban – egybehangzóan a TNT (3) és a PROVE-IT TIMI 22 (2, 10) vizsgálatok eredményeivel –, bár ennek megállapítására egyik vizsgálatnak sem volt adekvát statisztikai ereje.

Az adatokból kiszámítható, hogy az LDL-koleszterin-szint szokottnál agresszívebb csökkentése in-

farktust elszenvedett betegek esetében 1000 betegre vonatkozóan öt év alatt 68 első cardiovascularis eseményt védhet ki (ezek körülbelül fele coronariarevascularisatio). Nagyobb dózisban szedett statin esetén ugyanakkor számolni kell a mellékhatások miatti gyakoribb gyógyszerel Hagyással (3, 10, 11).

Az eredmények hátterében többféle magyarázat állhat:

Az LDL-koleszterin-szintekben kisebb különbség mutatkozott a vártnál: a 80 mg atorvastatin 49%-os LDL-koleszterin-szint-csökkentő hatása a statint eddig nem szedő betegeknél kisebbnek bizonyult a vártnál, és bár az adherencia kiváló volt, alatta maradt a simvastatinnál tapasztaltak (9).

A közepes követési idő 4,8 év volt, holott a vizsgálati protokoll szerint a várható incidenciák alapján 5,5 év lett volna szükséges a tervezett számú (774) elsődleges végpont eléréséhez (9).

A hét hónappal kevesebb idő is elég volt azonban, hogy a tervezettnél jóval több (874) végpontesemény következzen be; ez körülbelül 97%-os esélyt (statisztikai erőt) biztosított ahhoz, hogy a feltételezett 21%-os különbséget szignifikánsan (egyoldalú  $p < 0,05$ ) kimutassák az IDEAL vizsgálatban – ha ez a különbség valóban létezne. Mivel az adekvát erő ellenére sem volt szignifikáns eredmény, ez a különbség valószínűleg nem létezik, de legalábbis ennél kisebb.

A simvastatinnak a HDL-koleszterin-szintre kifejtett emelő hatása módosítja az atorvastatin nagyobb hatékonyságából adódó fokozott LDL-koleszterin-csökkentést, bár a statinoknak a HDL-koleszterinnel

kapcsolatos hatásáról még nem mutatták ki klinikai végpontokat befolyásoló hatását (9).

A pleiotrop hatások jelentős szerepet tölthetnek be a klinikai végpontok csökkentésében, és ezek eltérhetnek a különböző statinok esetében.

## Összegzés

A felmerülő kérdések magyarázatára további vizsgálatok szükségesek. Az IDEAL vizsgálat alátámasztotta azt a korábbi dogmát, hogy a koleszterinszint agresszív csökkentésével további cardiovascularis események előzhetőek meg. Ha nagy dózissal (80 mg) atorvastatinnal kezeljük stabil állapotú, infarktuson átesett betegeinket, akkor 5000 kezelési évenként 13-mal több nem halálos infarktust és ötten több stroke-

ot előzhetünk meg, mint a hagyományos 20–40 mg dózissal simvastatinkezeléssel. Emellett a szubjektívebb megítélésű klinikai eseményekben (koszorúér-revascularisatio és különféle okú hospitalizációk) érhető el jelentősebb kedvező hatás, de ezek validitása egy nyílt vizsgálatban némileg korlátozott. A stabil simvastatinszedők nagyobb aránya miatt a simvastatin jobb tolerálhatósága és a kivételesen jó adherencia is óvatosan értelmezendő. Ugyanakkor a korábbi nagyszabású, napi 20 és 40 mg dózissal simvastatinnal végzett randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatok – A to Z, 4S és HPS – eredményei alapján a standard dózissal simvastatinkezelés jól tolerálható, és hatékonyan csökkenti az összmortalitást, valamint a cardiovascularis események előfordulását a coronariaesemények nagyobb kockázatának kitett betegek körében (1, 11, 12).

## IRODALOM

1. *Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group.* Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary-heart-disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;344:1383-9.
2. *Cannon CP, et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2004;350:1495-504.
3. *Larosa JC, et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Eng J Med* 2005;352:1425-35.
4. *Pitt B.* Low-density lipoprotein cholesterol in patients with stable coronary disease: is it time to shift our goals? *N Eng J Med* 2005;352:1483-4.
5. *De Baker G, et al.* European Guidelines for cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
6. *Czuriga I, Kancz S, Karlócai K, Zámolyi K.* A cardiovascularis betegségek megelőzése a napi orvosi gyakorlatban. *Kardiológiai Útmutató* 2004/II. 8–20. Budapest: Meditón Kiadó; 2004.
7. *MOTESZ Interdiszciplináris Fórum.* Terápiás kongresszus a cardiovascularis betegségek megelőzéséről és preventív kezeléséről. 2003. nov. 3. *Metabolizmus* 2004;2(1):1-50.
8. *Grundey SM, et al.* Implication of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
9. *Pedersen TR, et al.* The IDEAL Study. *JAMA* 2005;294(19):2437-45.
10. *Stephen DW, et al.* Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy. A PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1411-6.
11. *DeLemos JA, et al.* Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
12. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.* *Lancet* 2002;360:7-22.



HÍR

### A HYPERTONIA SZEMÉLYRE SZABOTT TERÁPIÁJA

Tudományos továbbképző konferencia

*Helyszín:* Debreceni Egyetem központi épület, aula

*Időpont:* 2006. január 28. (szombat), 9.00–16.30.

*Szervezők:* Magyar Hypertonia Társaság, Debreceni Egyetem OEC I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Regionális Hypertonia Centrum, Családorvosi Tanszék.

*Részvételi díj* nincsen, de előzetes regisztráció – az ebéd miatt – szükséges.

*Akkreditációk:* folyamatban. Az előző évek akkreditált pontszámai: családorvosi továbbképzés: 20 pont; Magyar Hypertonia Társaság, hypertonologus-képzés: 1,5 pont; PhD-képzés: 0,4 pont.

*További információ:* dr. Páll Dénes, DE OEC I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19. Tel.: (52) 414-227, (30) 965-7913, e-mail: pall@internal.med.unideb.hu

*Jelentkezés családorvos kollégáknak:* prof. dr. Ilyés István, DE OEC Családorvosi Tanszék, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 54. Telefon: (52) 314-388, fax: (52) 314-388, e-mail: csotanszek@freemail.hu

*Jelentkezés belgyógyász, kardiológus, rezidens és PhD-hallgató kollégáknak:* Hrabovszky Andrea, DE OEC I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Pf. 19. Telefon: (52) 414-227, fax: (52) 414-951. E-mail: andrea@internal.med.unideb.hu