

Apolipoproteiner bättre riskmarkörer än konventionella lipider

Trots att en överväldigande majoritet av studier visar att apo-metoderna är säkrare, enklare och billigare, förespråkar Erik Ingelsson och medförfattare fortsatt användning av konventionella lipider som primära riskmarkörer vid hjärt-kärlsjukdomar. Walldius och medarbetare tolkar emellertid forskningsresultaten till fördel för apolipoproteiner.

Vi vill med detta inlägg kommentera artikeln om apolipoproteiner som eventuellt nya kardiovaskulära riskmarkörer, som Ingelsson och medarbetare publicerat i JAMA [1] och som Ingelsson refererar i detta nummer av Läkartidningen [2].

Från den anrika Framinghamstudien presenterar Ingelsson nya data som talar för att apoB/apoA-I-kvoten är lika bra som totalkolesterol/HDL-kolesterolkvoten, men att denna apo-kvot inte är signifikant bättre eller ger tilläggsinformation utöver den vanliga lipidkvoten. Bakgrunden



GÖRAN WALLDIUS

MD, professor, medicinska institutionen, Konung Gustaf V:s forskningsinstitut,

Solna, samt AstraZeneca AB, Södertälje
goran.walldius@astrazeneca.com



INGVAR HOLME

professor, department of preventive cardiology, centre of preventive medicine, Ullevål university hospital, Oslo



INGMAR JUNGNER

MD, docent, medicinska institutionen, enheten för klinisk epidemiologi,

Karolinska institutet, Solna, samt CALAB research, Stockholm

till studien är att forskargruppen inte anser att resultaten från ett antal tidigare publicerade studier är övertygande dokumenterade till fördel för apolipoproteiner. De använder ett flertal delvis nya statistiska mått för att bevisa sin tes.

Ingelsson håller dock med om att det finns ett antal principiella fördelar med att mäta apoB och apoA-I. Men samtidigt anser han att man bör fortsätta använda konventionella lipider, och då särskilt LDL-kolesterol, som primär risk- och målvariabel. Det blir enklare så och det ger inte upphov till kunskapsförvirring eller oklarheter i den kliniska vardagen, vilket skulle kunna bli fallet om man i sjukvården inför apolipoproteiner som nya riskmarkörer.

Men är då resultaten från denna Framinghamstudie så övertygande att man kan acceptera dessa konservativa slutsatser? Nej, menar vi. Studien ger inte tillräckligt underlag för det. Vi har framför allt tre förklaringar till varför vi är kritiska till resultaten och hur slutsatserna generaliserats.

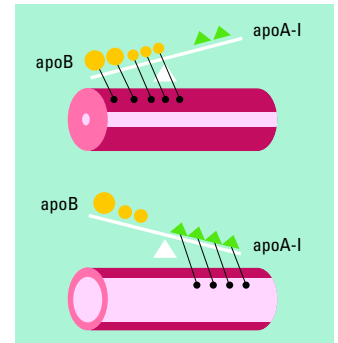
För det första: Antalet events i Framinghamstudien är för litet för att man ska kunna dra relevanta slutsatser. I JAMA-

artikeln [1] betonas författarna att flera tidigare publicerade resultat baserats på alltför små populationer och/eller att slutsatserna grundats på för litet antal fall/events. Hur är det då med Framinghamstudiens storlek? Ursprungspopulationen var 4 019 män och kvinnor. Av dessa exkluderades 697 på grund av att de var under 30 år eller över 78 år, de hade hjärt-kärlsjukdom vid studiens start, uppföljningsdata saknades, triglyceridhalten var för hög (Friedewalds formel användes för att kalkylera LDL-kolesterol) eller att data saknades.

För långtidsuppföljning återstod 3 322 individer, vars medelålder var 51 år; 53 procent av dem var kvinnor. I förhållande till den svenska AMORIS-studiens 175 553 individer (se nedan) har denna studie, tvärt emot vad författarna hävdar, snarare utförts på en liten än på en stor population. Än mindre blir den när man tittar på antalet events efter i genomsnitt 15 års uppföljningstid.

Alla slutsatser i studien grundas på 291 events, varav 198 är manliga och, i vissa beräkningar, endast 50 kvinnliga. Detta låga antal events förklarar sannolikt varför förmågan att hitta skillnader i incidens relaterat till olika riskmarkörer varit så begränsad, särskilt vid direkta jämförelser mellan hur två variabler bäst predicerar risken!

Studiernas statistiska styrka har alltså varit för låg. Som jämförelse kan nämnas att de största studierna, däribland AMORIS, som klart belyst och studerat frågan om apo B, apoA-I och apoB/apoA-I-kvotens gynnsamma prediktionsförmåga, baserats på flera tusen events, varav ca 30–40 procent varit kvinnor [3–6]. I den världsomspännande



Bilden visar »balansen« mellan apoB och apoA-I i ett aterosklerotiskt och i ett friskt kärl. (Walldius G, Jungner I. Apolipoproteiner nya och bättre riskindikatorer för hjärtinfarkt. Läkartidningen 2004;101:1188-94.)

INTERHEART-studien, som visade att apo-kvoten var den starkaste och den vanligaste riskfaktorn av nio konventionella riskfaktorer, ingick ca 30 000 individer, hälften kontrollfall och hälften med akut hjärtinfarkt. Antalet män och kvinnor var ungefär lika [7].

För det andra: Viktiga högriskgrupper såsom patienter med manifesterad kardiovaskulär sjukdom har utelämnats. Det är vidare oklart huruvida diabetiker ingått i studien. Man har heller inte tittat på hur riskprediktionen förbättras av apo-kvoten hos patienter med normala eller låga LDL-kolesterolvärden. Många av dessa individer kan ju ha andra rubbningar i blodfettuppsättningen, som indikerar en hög risk och bättre karakteriseras med apo-kvoten än med konventionella lipider. Dessutom undrar vi varför forskargruppen lagt till angina pectoris (hur många?) som resultat- eller effektmått. Denna diagnos är vanligen behäftad med viss feldiagnostik. I resultat- eller effektmåttstudier anses den därför som ett mjukt resultat- eller effektmått, till skillnad från AMORIS- och INTERHEART-

studierna, som påvisat sambanden mellan lipo- och apo-rubbningar och icke-letal [7] och letal hjärtinfarkt och stroke [4-6].

För det tredje: Författarna drar slutsatsen att LDL-kolesterol fortfarande bör vara den primärvariabel man ska fästa störst uppmärksamhet vid i samband med riskbedömning och lipidsänkande terapi. Detta trots att såväl non-HDL-kolesterol som apoB och apoB/apoA-I-kvoten var starkare riskprediktorer än LDL-kolesterol. Det var till och med så att LDL-kolesterol inte var en enskilt signifikant riskmarkör för vare sig män eller kvinnor i denna modernare uppföljning av patienter i Framinghamstudien!

Nota bene har vi nu räknat om våra nya AMORIS-data, baserade på 149 000 män och kvinnor som i genomsnitt följts i 12,8 år. Under observationstiden har 7 414 patienter insjuknat i hjärtinfarkt (jämfört med 291 i Framinghamstudien!). När nu även vi tillämpar de nya statistiska analysmetoder som beskrivs i Framinghamstudien finner vi, till skillnad från Framinghamstudiens resultat, att fler patienter riskklassificeras korrekt med apoB/apoA-I-metoden än med totalkolesterol/HDL-kvoten, närmare bestämt 9,6 procent, $P < 0,001$ för män och 2,8 procent, $P < 0,16$ för kvinnor. I våra multivariata analyser är apo-kvoten alltid signifikant bättre än totalkolesterol/HDL-kvoten för både män och kvinnor (Holme och medarbetare i AMORIS, under preparation för publikation).

Vi är därmed inte imponerade av resultaten i Framinghamstudien. Det statistiska underlaget har helt enkelt varit för litet för att kunna dra dessa vittgående slutsatser. Dessa gagnar dessutom framför allt den konservativa kolesterolfokuserade strategi som USA driver via riktlinjer som NCEP-ATPIII och på an-

nat sätt. Till skillnad från Ingelsson anser vi att det finns en serie övertygande studier som klart påvisat fördelarna med apoB, apoA-I och apoB/apoA-I-kvoten jämfört med konventionella lipider eller lipidkvoter vad gäller prospektiv kardiovaskulär riskbedömning [5, 6].

Våra nya uträkningar rörande över 7 000 nya hjärtinfarkter visar också tydligt fördelarna med apo-kvoten. Jämfört med vanliga lipider eller lipidkvoter har apoB och apoA-I bättre precision när det gäller att förutse för vem lipidsänkande behandling har bäst effekt. Således visade nyligen Nicholls och medarbetare att den bästa metoden för att mäta regression av koronarateromatos var att följa apoB/apoA-I-kvoten [8]: ju lägre värden ner till en apo-kvot runt 0,5, desto mindre koronarateromatos [8, 9]. Flera stora statinstudier har också visat att apo-kvoten har den bästa prediktionsförmågan avseende riskreduktion [5], vilket även Tikkanen, Holme och medarbetare visat (presenteras som abstrakt vid European Society of Cardiology (ESC) möte i Wien i september 2007).

En överväldigande majoritet av alla studier visar således, enligt vår mening, att apolipoproteiner och särskilt apo-kvoten är bättre än eller åtminstone likvärdiga med LDL-kolesterol som risk- och terapimarkörer. Därtill kommer de praktiska fördelar som talar för apo-kvoten. Den är lätt att förklara, den reflekterar balansen mellan de »onda« (VLDL, IDL, LDL) och de »goda« (HDL) blodfetterna; den är med andra ord ett enkelt samlingsmått på kolesterolbalansen. Patienterna behöver heller inte vara fästade, och man kan använda ett enkelt riskvärde (utan enhetsmått som mmol/l och mg-procent), som sammanfattar risken över en stor, nära nog linjär variationsvidd av apo-värden. Apo-kvoten är

dessutom användbar vid undersökning av högriskindivider med olika fenotyper, då dess prediktionsförmåga är mycket god och säker vid såväl höga som låga lipidnivåer. Allt fler kliniska kemister på sjukhusen vill införa de nya analysmetoderna eftersom de mäter apoB och apoA-I direkt och utan kalkyleringar. Apo-metoderna är också enklare och bättre, så när efterfrågan ökar kan de därför bli billigare än de lipidanalyser som vanligen används.

Så vad gör vi nu? Då vi ser så många påtagliga fördelar av apo-metoderna är det vår skyldighet att sprida information om de nya analysernas användbarhet till såväl läkare som annan vårdpersonal. Under de gångna åren har vi bedrivit undervisning runt om i landet. Vi har då blivit varse att allt fler börjat använda apoB- och apoA-I-analyserna i sin kliniska vardag. Erfarenheterna är idag så pass goda att många läkarmottagningar och landsting till och med har infört lokala riktlinjer för hur de nya metoderna ska tillämpas, vid vilka värden man bör behandla patienterna och till vilka målvärden man bör driva behandlingen.

Vi välkomnar en debatt och närmare granskning av det vetenskapliga och kliniska underlaget för denna nya utveckling av kardiovaskulär riskbedömning. Det övergripande målet är att vi vill för enkla och förbättra utredningar och behandlingsmöjligheter utan merkostnader för samhälle eller individ.

Redan 2003 kom de första mycket allmänt hållna riktlinjerna från Läkemedelsverket. År 2006 uppdaterades dessa med ytterligare information [10], närmare bestämt att apoB och apoA-I kan ge viktig medicinsk tilläggsinformation vid bedömningen av kardiovaskulär risk och eventuellt behov av lipidsänkande terapi.

Det är nu vår förhoppning att Läkemedelsverket sam-

mankallar en ny expertgrupp och låter den ta mer definitiv ställning till om och hur man ska använda apoB och apoA-I i samband med bedömningen av kardiovaskulär risk samt vilka gräns- och målvärden som bör rekommenderas.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:* Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Ingelsson E, Schaefer E, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA*. 2007;298:776-85.
2. Ingelsson E. ApoB/apoA-I-kvoten inte bättre riskmarkör än totalkolesterol/HDL-kvoten. *Läkartidningen*. 2007;104:2584.
3. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*. 2001;358:2026-33.
4. Walldius G, Aastveit AH, Jungner I. Stroke mortality and the apoB/apoA-I ratio: results of the AMORIS prospective study. *J Intern Med*. 2006;259:259-66.
5. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence. *J Intern Med*. 2006;259:493-519.
6. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:1355-63.
7. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
8. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297:499-508.
9. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Reichel 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.
10. Information från Läkemedelsverket. 2006;17(3).

Se även sidan 2584