

Čím nižšie ApoB, tým lepšie:

Alirokumab môže znižovať kardiovaskulárne riziko
aj za hranice dané znížením hodnôt LDL-cholesterolu

Odborná redakcia KARDIO News

Jedným z najdôležitejších objavov v kardiovaskulárnej medicíne v minulom storočí je dôkaz vzťahu medzi lipoproteínom s nízkou hustotou cholesterolu (LDL-C) a kardiovaskulárnymi ochoreniami podporený genetickými, epidemiologickými a klinickými štúdiami (Ference B. A. et al., 2017). Dnes je k dispozícii už presvedčivé množstvo dôkazov, že čím nižší je LDL-C, tým lepšie.

1

Apolipoproteín B (apoB) leží v centre záujmu z hľadiska stanovenia a prevencie kardiovaskulárneho rizika už dlhší čas (Sniderman et al., 2021). Preto sa aj najnovšie odporúčania pre manažment dyslipidémii *Európskej kardiologickej spoločnosti* a *Európskej spoločnosti pre aterosklerózu* z roku 2019 zvlášť venujú apolipoproteínu apoB. Uvedené odporúčania konštatujú, že zníženie LDL-cholesterolu a ďalších apoB obsahujúcich lipoproteínov v súlade s dnešnými poznatkami znižuje v maximálnej možnej miere kardiovaskulárne riziko. Rovnako sa odporúča analýza apoB v hodnotení kardiovaskulárneho rizika, zvlášť u osôb s vysokými hodnotami triacylglyceridov, diabetom, obezitou alebo metabolickým syndrómom, alebo veľmi nízkymi hodnotami LDL-cholesterolu. V prípade vyššie uvedených jedincov môže byť stanovenie koncentrácie apoB preferované pred stanovením non-HDL-cholesterolu (Mach et al., 2020). Podobné závery môžeme nájsť aj v konsenze expertov *American College of Cardiology* z roku 2022 (Lloyd-Jones et al., 2022).

Silný vzťah medzi hodnotami apoB a koronárnym srdcovým ochorením bol potvrdený aj genetickými štúdiami (angl. *Mendelian randomization study*), ktoré využívajú genetické varianty na potvrdenie kauzálneho vzťahu medzi pozorovanými asociáciami daných rizikových faktorov a definovanými klinickými znakmi. **Zaujímavé je, že tento vzťah bol najsilnejší pre apoB v porovnaní s LDL-cholesterolom, HDL-cholesterolom, triglyceridmi a apolipoproteínom A1** (Richardson et al., 2020; Schooling & Zhao, 2023).

Za posledných 35 rokov bolo publikované množstvo klinických štúdií so statínmi v primárnej alebo sekundárnej prevencii, ktoré preukázali, že zníženie LDL-cholesterolu vedie k zníženiu rizika aterosklerotických kardiovaskulárných ochorení cca o 30 – 40 %. Napriek tomu zostáva veľká skupina pacientov aj pri účinnej liečbe statínmi stále v pásme ohrozenia už spomenutými aterosklerotickými kardiovaskulárnymi ochoreniami. Uvedené „zvýškové“ riziko umožňuje ďalej znižovať použitie PCSK-9 inhibítorov (Wong & Shapiro, 2019).

2

Vo všeobecnosti platí silná korelácia medzi hodnotami LDL-cholesterolu, non-HDL-cholesterolu a apoB. Na druhej strane existuje asi 20 % jedincov, kde laboratórne merania potvrdzujú nesúlad medzi hodnotami LDL-cholesterolu a apoB zvlášť v skupinách už spomenutých jedincov s vysokými hodnotami triacylglyceridov, diabetom, obezitou alebo metabolickým syndrómom, alebo veľmi nízkymi hodnotami LDL-cholesterolu (Mach et al., 2020). Tento nesúlad medzi hodnotami koncentrácie LDL-cholesterolu, non-HDL-cholesterolu a apoB je daný tým, že každá apoB lipidová častica obsahuje jednu molekulu apolipoproteínu apoB, ale množstvo samotných lipidov v častici môže byť variabilné v dosť širokom intervale. Preto koncentrácia apoB zodpovedá celkovej koncentrácii cirkulujúcich aterogénnych lipoproteínových častíc (Sniderman et al., 2019; Hagström et al., 2022).

Stanovenie koncentrácie apoB môže byť použité aj ako alternatíva k stanoveniu LDL-cholesterolu podľa už spomenutých európskych odporúčaní (Mach et al., 2020; Elshazly & Quispe, 2022).

Podľa názoru odborníkov môže byť koncentrácia apoB z istej časti zodpovedná za zvyškové kardiovaskulárne riziko pretrvávajúce aj potom, ako jedinec dosiahol cieľové hodnoty LDL-cholesterolu podľa medzinárodných odporúčaní. Tradičný model aterosklerózy predpokladá, že cholesterol v VLDL a LDL časticiach je hlavným determinantom množstva cholesterolu, ktoré sa uloží v arteriálnej stene, čo vedie k rozvoju aterosklerózy spolu s inými faktormi. Na druhej strane môže cholesterol „vstúpiť“ do arteriálnych stien len ako súčasť apoB častíc. Preto je množstvo cholesterolu v arteriálnych stenách viac determinované rýchlosťou, akou sa apoB častice zachytávajú na týchto stenách, ako len pasívnym prestupom cholesterolu do arteriálnych stien (Sniderman et al., 2019 & 2021). Samozrejme, samotný mechanizmus funkcie lipidov a lipoproteínov v procese patogenézy kardiovaskulárnych ochorení je oveľa komplexnejší a detaily môžeme nájsť v literatúre (Bhargava et al., 2022).

3

S veľkým záujmom boli preto prijaté výsledky subanalýzy výsledkov multicentrickej, randomizovanej (1:1), dvojito zaslepanej a placebom kontrolovanej štúdie *ODYSSEY OUTCOMES* zameranej na sledovanie účinku PCSK-9 inhibítora alirokumabu pridaného k intenzívnej liečbe statínmi. Do štúdie bolo zaradených 18 924 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom hospitalizovaných v období 1 – 12 mesiacov pred samotnou randomizáciou, a zvýšenou koncentráciou aterogénnych lipoproteínov napriek intenzívnej alebo maximálnej tolerovanej dávke statínov. Dĺžka sledovania bol medián 2,8 roka od randomizácie, pričom 8 242 pacientov bolo sledovaných 3 – 5 rokov. Primárny zložený cieľ štúdie MACE bol definovaný ako úmrtie v dôsledku koronárnej choroby srdca, nefatálny infarkt myokardu, fatálna alebo nefatálna ischemická cievna mozgová príhoda, hospitalizácie v dôsledku nestabilnej angíny pectoris. Štatistická analýza bola robená na základe princípu ITT (*Intention-to-Treat*). Detaily štúdie sú popísané v literatúre (Schwartz et al., 2018). Medzi významné zistenia vyplývajúce z tejto štúdie patrí poznatok, že liečba s PCSK-9 inhibítorm alirokumabom znižuje mortalitu zo všetkých príčin po AKS a absolútny úžitok bol najväčší u zaradených jedincov s najväčším kardiovaskulárnym rizikom (Leung & Anderson, 2022; Schwartz & Giugliano, 2022).

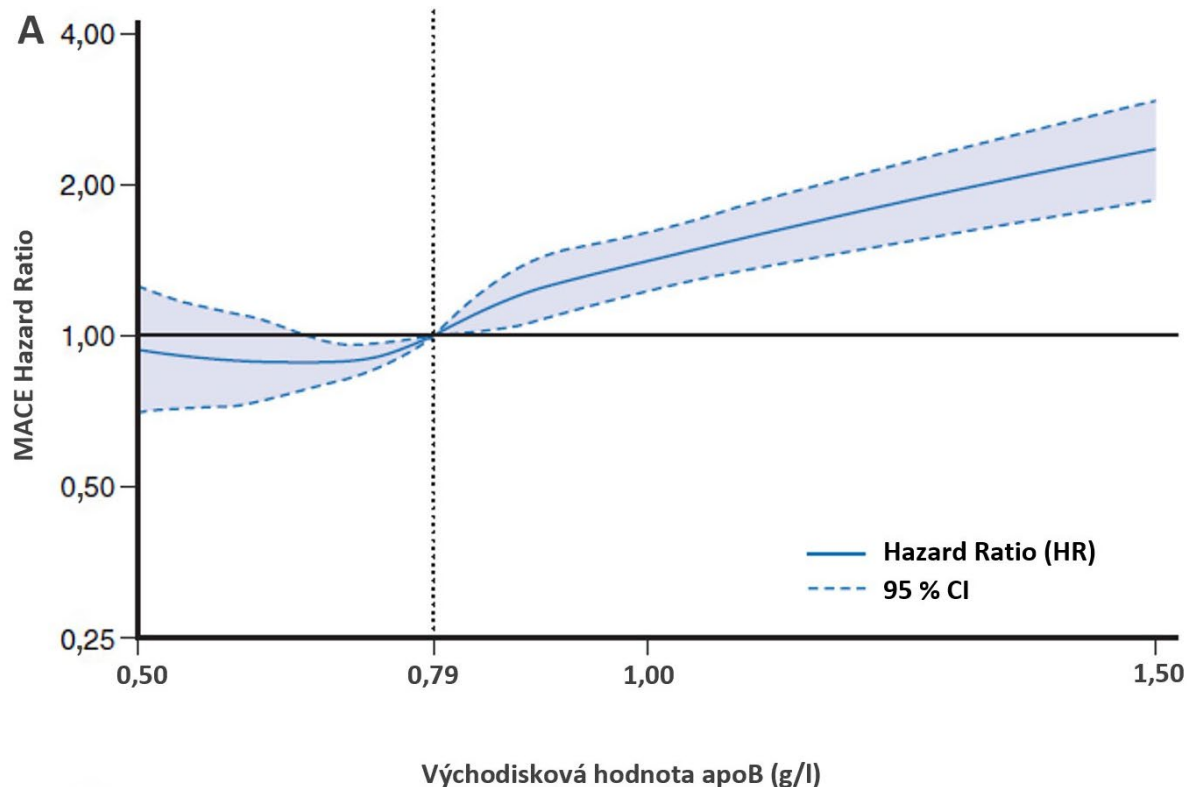
Jedinci na placebe boli rozdelení do troch skupín podľa koncentrácie apoB v čase zaradenia do štúdie: < 0,75 g/l, 0,75 – < 0,90 g/l a ≥ 0,90 g/l. Jedinci v tomto ramene štúdie mali medián hodnôt apoB 0,79 g/l. **Proporčná analýza v skupine na placebe ukázala, že incidencia MACE rastie so stúpajúcimi hodnotami koncentrácie apoB ($p_{\text{trend}} < 0,0001$).** Uvedený trend je štatisticky významný aj po adjustovaní na hodnoty LDL-cholesterolu (Hagström et al., 2022).

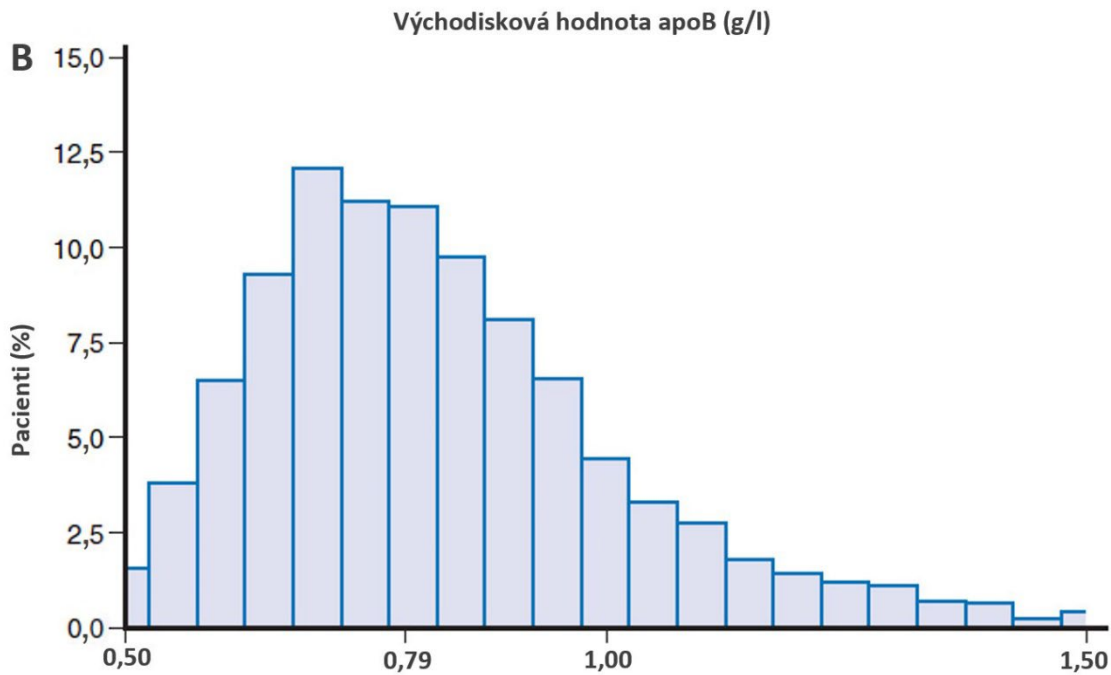
Tab. 1.: Incidencia MACE v závislosti od hodnôt apoB v čase zaradenia do štúdie v skupine na placebe ($p_{\text{trend}} < 0,0001$) (Hagström al., 2022)

Koncentrácia apoB	< 0,75 g/l	0,75 – < 0,90 g/l	≥ 0,90 g/l
MACE incidencia (počet prípadov na 100 pacient-rokov)	3,2 (95 % CI: 2,9 – 3,6)	4,0 (95 % CI: 3,6 – 4,5)	5,5 (95 % CI: 5,0 – 6,1)

Obr. 1: A – Závislosť MACE Hazard Ratio od východiskovej hodnoty apoB u jedincov na placebe ($p < 0,0001$). Koncentráciu apoB 0,79 g/l bola priradená hodnota HR = 1,00. Ostatné hodnoty MACE Hazard Ratio sú vypočítané relatívne k tejto referenčnej hodnote.

B – Histogram rozdelenia východiskových hodnôt apoB u jedincov na placebe (Hagström al., 2022)





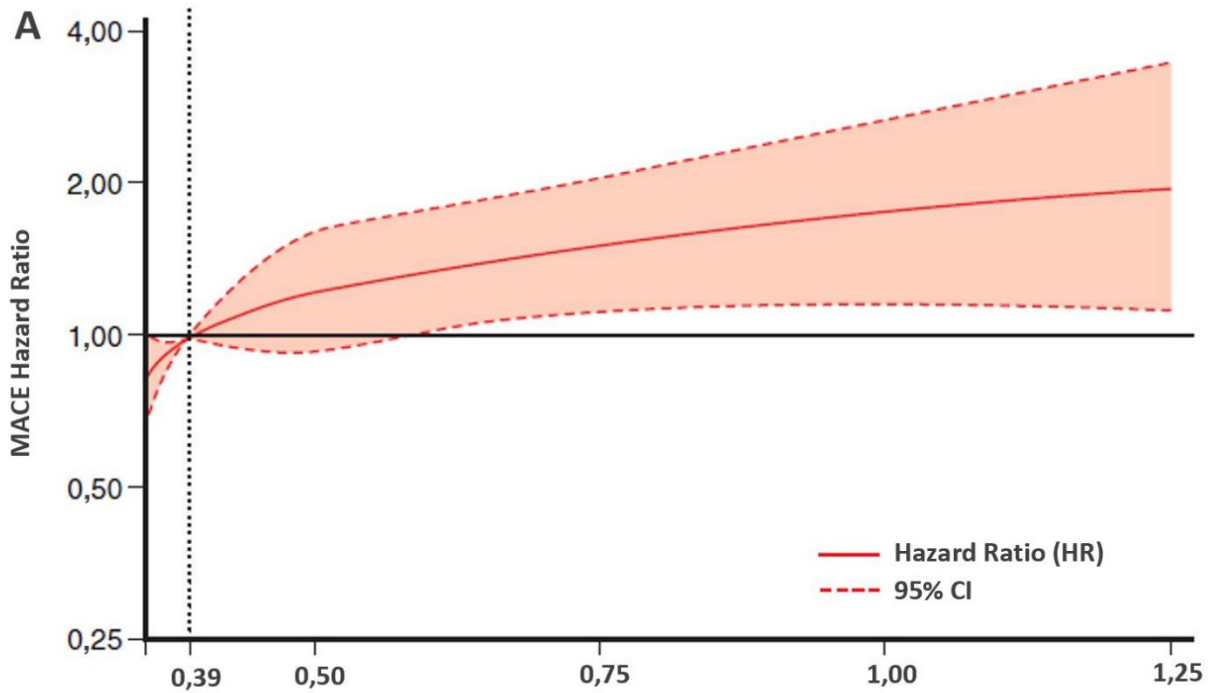
V skupine liečenej alirokumabom došlo po štyroch mesiacoch liečby k relatívnemu aj absolútnemu zníženiu MACE v porovnaní so skupinou na placebe v závislosti od hodnôt apoB ($p_{\text{trend}} < 0,0001$). Zvlášť treba zdôrazniť, že k poklesu incidencie MACE došlo bez ohľadu na hodnoty apoB po 4 mesiacoch liečby alirokumabom. Uvedený trend je štatisticky významný aj po adjustovaní na hodnoty LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu (Hagström al., 2022).

Tab. 2: Incidencia MACE v závislosti od hodnôt apoB po štyroch mesiacoch liečby alirokumabom ($p_{\text{trend}} < 0,0001$) (Hagström al., 2022)

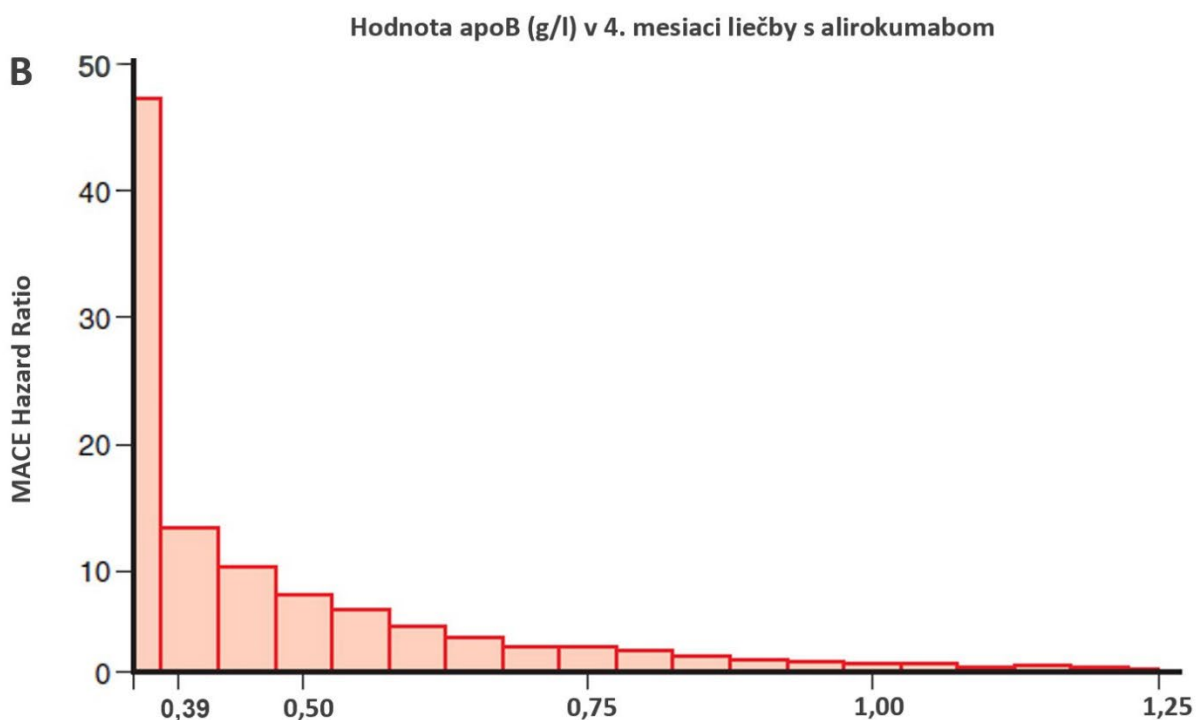
Koncentrácia apoB	$\leq 0,35$ g/l	$< 0,35 - < 0,50$ g/l	$\geq 0,50$ g/l
MACE incidencia (počet prípadov na 100 pacient-rokov)	2,41 (95 % CI: 2,11 – 2,76)	3,09 (95 % CI: 2,69 – 3,54)	4,26 (95 % CI: 3,78 – 4,79)

Hodnoty koncentrácie apoB po štyroch mesiacoch liečby alirokumabom dosiahli medián 0,39 g/l. Pre porovnanie v ramene na placebe bol za rovnaké časové obdobie medián hodnôt apoB 0,80 g/l. Medián absolútneho zníženia apoB v uvedenom časovom období na alirokumabe predstavuje - 0,36 g/l a na placebe 0,00 g/l (Hagström al., 2022).

Obr. 2.: **A** – Závislosť MACE Hazard Ratio od východiskovej hodnoty apoB u jedincov na placebe ($p < 0,0001$). Koncentracii apoB 0,39 g/l bola priradená hodnota HR = 1,00. Ostatné hodnoty MACE Hazard Ratio sú vypočítané relatívne k tejto referenčnej hodnote.
B – Histogram rozdelenia hodnôt apoB v 4. mesiaci liečby alirokumabom (Hagström al., 2022)



6



Na základe uvedených zistení môžeme konštatovať, že každé zvýšenie koncentrácie apoB o 0,1 g/l oproti východiskovej hodnote viedlo k 11 % nárastu rizika MACE (HR = 1,11; 95 % CI = 1,09 – 1,14; $p < 0,0001$) (Hagström et al., 2022).

Podobne aj pri porovnaní („spárovaní“) jedincov na základe veku, pohlavia, klinických parametrov zo skupiny liečenej alirokumabom s jedincami zo skupiny na placebe (angl. *propensity score–matched patients*) sa potvrdil pozitívny účinok PCSK-9 inhibítora alirokumabu na znižovanie hodnôt apoB a s tým spojenej incidencie MACE (Hagström et al., 2022).

Výsledky subanalýzy klinickej štúdie *ODYSSEY OUTCOMES* môžeme zhrnúť do nasledujúcich bodov (Hagström et al., 2022):

- subanalýza potvrdila význam stanovenia hodnôt apolipoproteínu B (apoB) z hľadiska predikcie MACE definovaného ako úmrtie v dôsledku koronárnej choroby srdca, nefatálneho infarktu myokardu, fatálnej alebo nefatálnej ischemickej cievnej mozgovej príhody, hospitalizácie v dôsledku nestabilnej angíny pectoris
- prediktívna hodnota koncentrácie apoB sa zachovala aj po adjustovaní na hodnoty LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu
- jedinci s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom a zvýšenými hodnotami aterogénnych lipoproteínov majú zvýšené hodnoty apoB
- PCSK-9 inhibítor alirokumab znižuje hodnoty apoB bez ohľadu na východiskové hodnoty apoB
- zníženie hodnôt apoB v liečbe s alirokumabom viedlo k zníženiu rizika MACE, a to aj po adjustovaní na zníženie hodnôt LDL-cholesterolu a non-HDL-cholesterolu
- liečba zameraná na zníženie hodnôt apoB môže ďalej znižovať zvyškové riziko pripisované lipoproteínom po akútnom koronárnom syndróme.

Autori komentára k danej subanalýze konštatujú, že výsledky sú vzrušujúce (angl. *exciting*) a otvárajú nám novú éru precíznej medicíny (Elshazly & Quispe, 2022).

Literatúra

1. Bhargava, S. et al. (2022): *Trends Endocrinol. Metab.*, 33, 409-423
2. Elshazly, M.B., Quispe, R. (2022): *Circulation*, 146, 673–675
3. Ference B.A. et al. (2017): *Eur Heart J.* 2017;38:2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144
4. Hagström, E. et al. (2022): *Circulation*, 146, 657–672
5. Leung, A.A., Anderson, T.J. (2022): *Can. J. Cardiol.*, 38, 1550-1552
6. Lloyd-Jones, D.M. et al. (2022): *JACC*, 80, 1366-1418
7. Mach, F. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 111-188
8. Richardson, T.G. et al. (2020): *PLOS Medicine*, 23. 3. 2020
9. Schooling, C.M., Zhao, J.V. (2023): *Curr. Cardiol. Rep.*, 25, 67-76
10. Schwartz, G.G. et al. (2018): *N. Engl. J. Med.*, 379, 2097–2107
11. Schwartz, G.G., Giugliano, R.P. (2022): *Curr. Opin. Lipidol.*, 33, 147–159
12. Sniderman, A.D. et al. (2019): *JAMA Cardiol.*, 4, 1287–1295
13. Sniderman, A. et al. (2021): *Curr. Opin. Lipidol.*, 32, 226-230
14. Wong, N.D., Shapiro, M.D. (2019): *Front. Cardiovasc. Med.*, 6, 14