

Is it important to reduce serum levels of Lp(a) in secondary prevention of cardiovascular morbidity and mortality?

Je dôležité znížiť aj „Lipoproteín a“ [Lp(a)] pri sekundárnej prevencii kardiovaskulárnej morbidity a mortality?

Murín J¹, Bulas J¹, Wavruch M²

I. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava, Slovenská republika

Murín J, Bulas J, Wavruch M. **Is it important to reduce serum levels of Lp(a) in secondary prevention of cardiovascular morbidity and mortality?** Cardiology Lett. 2020;9(4):240–242

Abstract. Reduction of serum lipids, mainly of LDL-Ch level, with lipid lowering treatments (statins, event with ezetimibe and PCSK9 inhibitors in special patients) reduces cardiovascular (CV) morbidity and mortality. These days we want, in secondary CV prevention, to lower serum LDL-Ch levels even more and we also want to start with this treatment very much earlier.

There are also other new serum lipids, and Lp(a) is one of them, and an association of its serum levels with CV atherosclerotic diseases was found. It is not a (bio)marker, but a risk factor. Up to now we have not had the possibility to reduce serum levels of Lp(a), but treatment with PCSK9 inhibitors recently documented not only a great reduction of serum levels of LDL-Ch but also serum levels of Lp(a): patients after acute coronary syndrome were treated with alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES Study), there was great reduction of CV events and the reduction of serum levels of Lp(a) in patients in the highest quartile of these levels contributed to this benefit.

In the near future we expect that examination of serum levels of Lp(a) will be important, mostly in patients with CV disease. Ref. 19, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: Lp(a) – cardiovascular atherosclerotic disease – PCSK9 inhibitors – reduction of CV morbidity and mortality

Murín J, Bulas J, Wavruch M. **Je dôležité znížiť aj „Lipoproteín a“ [Lp(a)] pri sekundárnej prevencii kardiovaskulárnej morbidity a mortality?** Cardiology Lett. 2020;9(4):240–242

Abstrakt. Ovlivnenie sérových lipidov, osobitne LDL-Ch hypolipidemickou liečbou (statíny, prípadne s ezetimibom, v osobitných prípadoch aj PCSK9 inhibítory) redukuje kardiovaskulárnu (KV) morbiditu a mortalitu. Dnes chceme dosahovať v sekundárnej KV prevencii ešte nižšie sérové hladiny LDL-Ch a chceme to dosiahnuť aj oveľa skôr v živote pacientov.

Objavili sa aj novšie sérové lipidy, a takým je sérová hladina Lipoproteínu a [Lp(a)], ktoré boli skúmané vzhľadom na súvislosť hladiny Lp(a) s KV aterosklerotickými ochoreniami. Zistilo sa, že to nie je marker KV ochorení, ale rizikový faktor. Donedávna sme však nevedeli redukovať sérovú hladinu Lp(a), ale nedávno sa preukázalo, že PCSK9 inhibítory (redukujúce sérovú hladinu LDL-Ch) sú schopné redukovať aj sérovú hladinu Lp(a) a u osôb po akútnom koronárnom syndróme, liečených alirocumabom (štúdia ODYSSEY OUTCOMES), redukovali výskyt KV príhod u tých pacientov v najvyššom kvartile sérovej hladiny Lp(a) práve aj redukciou tejto zvýšenej hladiny. Takže v blízkej budúcnosti sa možno stane zisťovanie sérovej hladiny Lp(a) dôležitým a osobitne u osôb s KV ochorením. Lit. 19, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: Lp(a) – kardiovaskulárne aterosklerotické ochorenia – PCSK9 inhibítory – redukcia KV morbidity a mortality

Z ¹I. internej kliniky LFUK a UN Bratislava a ²Ústavu farmakológie a klinickej farmakológie LFUK, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 19. mája 2020; prijaté dňa 26. mája 2020

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Ján Murín, CSc. I. interná klinika LFUK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 3, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.murin@gmail.com

Významným medzníkom v prevencii kardiovaskulárnych (KV) príhod bolo zistenie, že „bez cholesterolu“ v cirkulácii (dnes vieme, že ide najmä o LDL-Ch) niet aterosklerózy. A ďalším významným krokom bolo zistiť, či vieme redukovať hladinu LDL-Ch v sére – a vývoj došiel na prelome 90-tych rokov k objaveniu statínov (užívame doteraz), pričom následne randomizované štúdie so statínmi preukázali bezpečnosť ich liečby a ich významnú účinnosť v redukcii KV príhod aj KV mortality. Objavením ezetimibu (bráni rezorpcii cholesterolu v čreve) a PCSK9 inhibítorov (biologická liečba protilátkami – alirokumab, evolokumab – proti PCSK9 proteínu) dokážeme dosiahnuť ešte nižšie sérové hladiny LDL-Ch. Preukázalo sa, že sú bezpečné a táto liečba viedla k ďalšej redukcii KV príhod i mortality, pričom ostala bezpečnou liečbou. Vznikol slogan: „Nielen čím nižšie sérové hladiny LDL-Ch, ale aj čím skôr (v živote pacienta) treba zabezpečiť nižšie sérové hladiny LDL-Ch“ – potom zlepšime chorým ich prognózu.

Výskum v oblasti aterogenézy sa zaoberal aj ďalšími lipoproteínmi (apolipoproteín B, non-HDL-Ch, HDL-Ch) a pokračuje ďalej. K novým a zaujímavým lipoproteínom patrí „Lp(a)“ – má význam sa v ňom vyznať a orientovať?

Čo je LP(a)?

Vyказuje istú podobnosť „bratrancovi“ LDL-Ch častice: je o málo väčšou časticou, obsahuje dve apolipoproteínové „(a) molekuly“ a jednu apolipoproteínovú „B molekulu“ (1). Exaktná úloha Lp(a) v patogenéze KV ochorenia nie je úplne objasnená, ale vieme, že pôsobí viacerými mechanizmami. Lp(a) sa štruktúrne podobá plazminogénu, čo je enzým (proteín), ktorý rozpúšťa krvné zrazeniny (2), ale vie podporiť i tvorbu (aterosklerotických) plakov (3) a kalcifikáciu aortovej chlopne (4).

Istá metaanalýza pracovnej skupiny „Emerging Risk Factors Collaboration“ (2009) v oblasti primárnej KV prevencie analyzovala údaje > 120 000 pacientov a autori preukázali významnú súvislosť medzi zvýšenou sérovou hladinou Lp(a) a nárastom KV morbidita a mortality. Toto riziko zreteľne rástlo najmä od hladiny Lp(a) 30 mg/dl nahor (5). Podobný výsledok preukázala aj iná metaanalýza (2018) u chorých s prítomným KV (aterosklerotickým) ochorením (6).

Je Lp(a) rizikovým markerom či rizikovým faktorom vývoja KV ochorení?

Osoby s vyššou hladinou Lp(a) v sére majú zvýšené riziko KV ochorenia, ale len tento typ vyšetrenia nedovoľuje určiť, či je Lp(a) kauzálnym činiteľom alebo iba (bio) markerom zvýšeného KV rizika. Ako toto vyriešiť? Užitočné sú Mendelovské randomizačné genetické štúdie. Pri počatí individua má embryo rovnakú pravdepodobnosť prijať alebo

alelu A, alebo alelu B istého génu – napodobňuje to „randomizáciu („pacientov“) v klinickej randomizovanej štúdií. Ak daný gén nemá „pleiotrópný“ účinok (účinky) – napríklad ovplyvnením vývoja hypertenzie či diabetu (ktoré by ovplyvnili prognózu individua týmto vplyvom) – tak obe alely (A a B) sú si podobné v sile svojho pôsobenia. Ak teda medzi obooma individuiami počas ich života bude rozdiel v zdravotnom stave, tak budeme predpokladať, že je to dané genetickým rozdielom oboch osôb – napríklad alela A podporí vznik KV ochorenia (napríklad infarkt myokardu), ale alela B nie. V prípade Lp(a) takto (Mendelovskou analýzou) sa preukázalo, že je to „rizikový faktor“ KV ochorenia a jeho sérová hladina je determinovaná polymorfizmom LPA génu (7). Dve štúdie (Dánska a PROCARDIS) preukázali, že geneticky zvýšená sérová hladina Lp(a) asocioje so zvýšeným rizikom vzniku KV príhod, je to teda kauzálny činiteľ príhod (8, 9).

Ako reagovať na zvýšenú hladinu Lp(a) v sére

Je prekvapením, že sérovú hladinu Lp(a) pri mnohých dôkazoch zo štúdií či epidemiologických sledovaní nevyužívame na predikciu KV rizika (10). Donedávna to tak bolo asi preto, že sme nemali výsledky štúdií (štúdií), ktoré by dokladovali jasne, že sérovú hladinu Lp(a) vieme redukovať a kde by sa preukázalo, že s tým ide redukcia KV morbidita/mortality. Ale u takýchto osôb môžeme i bez liečby „Lp(a)“ pomôcť, môžeme napríklad intenzívne (edukáciou!, ale i liečbou iných ochorení/rizikových faktorov: fajčenie, hypertenzia...) liečiť iné faktory/ochorenia a tak im (ako rizikovejším osobám) zlepšiť ich KV rizikový profil. A skutočne istá nedávna štúdia (11) preukázala, že nadmerne zvýšené KV riziko v dôsledku zvýšenej sérovej hladiny Lp(a) možno významne redukovať aj výraznejším znížením sérovej hladiny LDL-Ch. A v klinickej štúdií Women's Health Study (12), s randomizáciou žien k liečbe aspirínom (nízka dávka) vs. bez tejto liečby, práve osoby s rizikovou alelou [pre vzostup Lp(a)] z liečby aspirínom významne profitovali (RR: 0,44, S – t. j. redukcia KV príhod až o 56 %).

Statíny ani ezetimib nedokážu zásadne ovplyvniť sérové hladiny Lp(a) (13). Bezafibrát málo redukuje hladinu Lp(a), ale pre túto indikáciu sa sotva používa (14). Sérovú hladinu Lp(a) úspešne redukuje náhradná (substitučná) estrogénová liečba – a to až o 37 % (dala by sa použiť u postmenopauzálnych žien) (15), ale táto liečba je „riziková“ (vyskytuje sa u nej vzostup výskytu rakoviny prsníka, cievnych mozgových príhod, pľúcnych embolizácií), a tak ani táto liečba sa v praxi v súčasnosti nepoužíva (16).

Vývoj hypolipidemickej liečby stále pokračuje a v súčasnosti už v našej klinickej praxi (aj Slovensko, aj okolité štáty) sú k dispozícii tzv. PCSK9 inhibitory (ako uvádzame v úvode) k liečbe chorých s KV ochoreniami, po infarkte myokardu, tiež u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou – dokážu

významne redukovať sérovú hladinu LDL-Ch (pridávajú sa k liečbe statínmi, niekedy aj s ezetimibom) a pomocou tejto liečby možno redukovať aj KV morbiditu a KV mortalitu. Nedávna metaanalýza štúdií s PCSK9 inhibítormi (17) preukázala však aj pokles sérovej hladiny Lp(a) o 26 %. Post-hoc analýza štúdie FOURIER tiež preukázala redukciiu sérového Lp(a) (18).

Na ACC kongrese (American College of Cardiology, marec 2019) prezentovala dr. V. Bittnerová (Atlanta, USA) analýzu o vplyve alirokumabu (PCSK9 inhibítor) na sérovú hladinu Lp(a) u chorých po akútnom koronárnom syndróme (v štúdií ODYSSEY OUTCOMES, vyše 18 000 pacientov) (19). Táto štúdia sa u nás opakovane prezentovala (19). Hlavný výsledok, tentoraz z pohľadu ovplyvnenia sérovej hladiny Lp(a), je tento: výskyt veľkých KV príhod (KV úmrtie, nefatálny infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda) bol v ramene placebovej liečby 11,1 % (1 052 pacientov spomedzi 9 462 pacientov v tomto ramene liečby) versus v ramene alirokumabovej liečby to bolo 9,5 % (903/9 462 pacientov), teda s absolútnou redukciiou KV rizika o 1,6 % (štatisticky významné). U chorých, kde bola vstupne sérová hladina Lp(a) v oblasti ≥ 75 percentilu [t. j. v najvyššom kvartile chorých podľa ich sérovej hodnoty Lp(a)] bola redukcia rizika KV príhod alirokumabom až 27 %, ale pri nižších hladinách Lp(a) [nižšie kvartily chorých podľa sérovej hladiny Lp(a)] bol efekt redukcie príhod nižší. Teda – aj redukciiou sérovej hladiny Lp(a) dokazuje alirokumab svoj KV benefit. Efekt je najvyšší u chorých s akútnym koronárnym syndrómom, kde bola veľmi vysoká ich sérová hladina Lp(a).

Vo vývoji je aj trieda hypolipidemík, tzv. „antisense oligonukleotidy“, ktoré sa viažu na mRNK, ktorá kóduje Lp(a). Isté údaje z malých štúdií sú tiež nádejné.

Lipoproteín „a“ Lp(a) je teda ďalším dôležitým KV rizikovým faktorom. Prispieva k ateroskleróze a ku KV ochoreniam ako infarkt myokardu, mozgové cievne príhody, ischemická choroba srdca, ďalšie KV ochorenia na aterosklerotickej báze. Ak by pacient mal túto sérovú hladinu veľmi vysokú, oplatí sa tento problém priaznivo ovplyvniť liečbou PCSK9 inhibítorom.

Literatúra

1. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692-711.
2. Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, et al. Lipoprotein(a) fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 1990;10:240-245.
3. Zioncheck TF, Powell LM, Rice GC, et al. Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages. *J Clin Invest* 1991;87:767-771.
4. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, et al. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids promote valve calcification in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2150-2162.
5. Emerging Risk Factors Collaborator, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-423.
6. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018;392:1311-1320.
7. Boerwinkle E, Leffert CC, Lin J, et al. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentrations. *J Clin Invest* 1992;90:52-60.
8. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:2331-2339.
9. Clarke R, Pedersen JF, Hopewell JC, et al. PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:2518-2528.
10. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1146-1156.
11. Afshar M, Pilote L, Dufresne L, et al. Lipoprotein(a) interactions with low-density lipoprotein cholesterol and other cardiovascular risk factors in premature acute coronary syndrome (ACS). *J Am Heart Assoc* 2016;5: 35-45.
12. Chasman DI, Shiffman D, Zee RY, et al. Polymorphism in the apolipoprotein(a) gene, plasma lipoprotein(a), cardiovascular disease, and low-dose aspirin therapy. *Atherosclerosis* 2009;203:371-376.
13. Yeang C, Hung MY, Byun YS, et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol* 2016;10:594-603.
14. Maggi FM, Biasi GM, Catapano AL. Reduction of Lp(a) plasma levels by bezafibrate. *Atherosclerosis* 1993;100:127-128.
15. Kim CJ, Min YK, Ryu WS, et al. Effect of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and lipid levels in postmenopausal women. Influence of various progestogens and duration of therapy. *Arch Intern Med* 1996;156:1693-1700.
16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
17. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:40-51.
18. O'Donoghue ML, Fazio S, Gliugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation* 2019;139:1483-1492.
19. Murín J. ODYSSEY OUTCOMES štúdia: ďalšie klinicky užitočné analýzy. *Athero Rev* 2019;4:101-104.