

# Az atherosclerosis mint gyulladásos megbetegedés

DR. NATALIE ARNOLD, DR. WOLFGANG KOENIG



► KOMMENTÁR: DR. CSÁSZÁR ALBERT

**A gyulladásos folyamatoknak döntő szerepük van az atherosclerosis kialakulásában. Jelen cikk a szubklinikus gyulladás jelentőségével és a gyulladásos markerek kockázatbesorolást támogató szerepével foglalkozik, valamint bemutatja a gyulladáscsökkentő kezelésben rejlő lehetőségeket a nagy kockázatú szívbetegek kardiovaszkuláris eseményeinek visszaszorításában.**

**B**ár a szív-ér rendszeri betegségek kockázatbecslése rengeteget fejlődött, mégis nagyon sokszor csak az első kardiovaszkuláris eseményt követően derül fény az érintett személy kardiális vagy érbetegségére – ez az ún. Rose- (vagy prevenció) paradoxon.<sup>1</sup> Hasonló jelenség figyelhető meg a szekunder prevenció terén is, amennyiben a betegek több mint 20%-ánál az adekvát kezelés ellenére az első akut történést követő 5 éven belül újabb szívinfarktus, stroke vagy kardiovaszkuláris eredetű halálestet következik be.<sup>2</sup> Ezekből is látható, hogy az atherosclerosis igen összetett és soktényezős megbetegedés, és hogy nem minden kardiovaszkuláris történet háttérében találunk egyértelmű kockázati tényezőket, illetve kézenfekvő magyarázatot. Emiatt fontos az érlemezés kórlelettanának még részletesebb megismerése, további olyan paraméterek keresése, amelyek segítik a kockázatok előrejelzését. A gyulladásos szignálok kutatása ebbe az irányba mutat.

## AZ IMMUNRENDSZER SZEREPE

Az immunrendszernek az atherogenesisben játszott szerepe már az 1990-es években ismert volt. A szív-ér rendszeri megbetegedések kialakulásának háttérében álló gyulladásos elváltozások jelentősége mára szintén igazolódott.<sup>1</sup>

Számos nagy, prospektív epidemiológiai és klinikai vizsgálat mutatott ki egyértelmű összefüggést néhány szisztémás mérhető gyulladásos paraméter (citokinek, adhéziós molekulák, különféle akutfázis-fehérjék) és a jövőben bekövetkező kardiovaszkuláris végpontok között. A szisztémás gyulladás kimutatására és mérésére, valamint kockázatbecslésre – mind egészségesek, mind manifest érlemezésben szenvedők esetében – a legtöbb adat a nagy szenzitivitással mért C-reaktív proteinnel (hsCRP) kapcsolatosan áll rendelkezésre. A CRP klasszikus akutfázis-fehérje, szérumszintje az akut sérülést, fertőzést vagy egyéb, gyulladást kiváltó ingert követő 48 órán belül akár tízezerszeresére emelkedhet.<sup>1</sup>

## C-REAKTÍV PROTEIN

A CRP az öt egyforma polipeptid egységből álló, gyűrűs szerkezetű pentraxinok családjába tartozik. A szervezetben kerin-gő fehérje több mint 95%-át a májsejtek termelik, termelését az interleukin-1 (IL1) és az interleukin-6 (IL6) szabályozzák. Bár a CRP a kardiovaszkuláris események előrejelzésében fontos marker,<sup>3</sup> semmi sem utal arra, hogy magában az atherogenesis folyamatában kóroki szerepe lenne. Számos genetikai vizsgálat (mendeli randomizáció) szól inkább a CRP közvetlen atherosclerosisot kiváltó szerepe ellen (ezt Koenig cikke<sup>1</sup> részletesen tárgyalja). Bár a CRP-gén polimorfizmusa jelentősen befolyásolja a kódolt fehérjét, nem mutattak ki összefüggést a kardiovaszkuláris végpontokkal. Ugyanakkor a CRP-szintézis legfőbb szabályozójának, az IL6-nak oki szerepe van az atherogenesisben:<sup>4</sup> egy, az IL6-receptor funkciózavarát és ezzel együtt a szisztémás CRP-koncentráció csökkenését kiváltó IL6-receptor-génvariáns összefüggést muta-

tott a kardiovaszkuláris események számának jelentős csökkenésével.

A CRP az IL1/IL6 inflammációs kaskád egyik „downstream” fehérjéje, egyben a szubklinikus, szisztémás gyulladás szenzitív, de nem specifikus markere.

A CRP prognosztikai biomarker szerepe a kardiovaszkuláris megbetegedések elsődleges és másodlagos megelőzésében egyértelműen bizonyítást nyert. E tárgyban 2010-ben hozták nyilvánosságra egy több mint 50 vizsgálatot felölelő metaanalízis eredményeit (Emerging Risk Factor Collaboration, ERFC).<sup>3</sup> A metaanalízisben több mint 160 000, manifest szív-ér rendszeri betegségben nem szenvedő személy adatait is vizsgálták.<sup>5</sup> Kiderült, hogy a CRP-koncentráció 1 standard deviációnyi emelkedése az ischaemiás szívbetegség (ISZB) kialakulásának 37%-kal nagyobb kockázattal jár együtt. Ez alapján az emelkedett CRP-érték legalább olyan fontos faktor, mint a klasszikus kockázati tényezők: szisztolés vérnyomás (35%-os kockázatnövekedés), teljes koleszterinszint (16%-os kockázatnövekedés) non-HDL koleszterin (28%-os kockázatnövekedés). A másodlagos prevenció vonatkozásában is igazolódott, hogy az emelkedett CRP-szint későbbi coronaria-eseményeket jelezhet.<sup>1</sup>

Közismert, hogy egy sor krónikus gyulladásos megbetegedés, pl. a rheumatoid arthritis, a psoriasis, a szisztémás lupus erythematosus (SLE), a vasculitisek és a Crohn-betegség növelik a szívinfarktus és a stroke morbiditását és mortalitását.<sup>6</sup> Ugyanez igaz a súlyos parodontopathiára, a metabolikus szindrómára és a cukorbetegségre is.

### CITOKINEK

Az IL6 prognosztikai biomarkernek tekinthető. Több mint 25 vizsgálatból származó adatok alapján az IL6 1 standard deviációnyi emelkedése a nem halálos szívinfarktus és a kardiovaszkuláris eredetű halálozás kockázatának 25%-os emelkedésével

járt együtt.<sup>5</sup> A STABILITY vizsgálatban (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) részt vevő kb. 16 000, stabil coronaria-betegségben szenvedő páciens adatai – függetlenül az egyéb eltérésektől – összefüggést mutattak az emelkedett IL6-értékek és a kemény kardiovaszkuláris végpontok között.<sup>7</sup>

Az érelmeszesedés kialakulásában fontos szerepük van a gyulladásos folyamatoknak. A szisztémásan mérhető gyulladásos biomarkerek (hsCRP vagy IL6) segítségével lehetségessé válhat a jövőbeni kardiovaszkuláris események előrejelzése. Az eddigi megfigyelésekből azonban nem következik, hogy egyes gyulladásos elváltozások terápiás célpontok is lennének.

### A LEGFRISSEBB VIZSGÁLATI ADATOK

#### SZTATINOK

Több nagy, sztatinokkal végzett vizsgálat eredményeinek *post hoc* analízisei szolgáltatták az első információkat arra vonatkozóan, hogy a vérben keringő gyulladásos mediátorokkal szembeni gyógyszeres beavatkozás csökkentheti a kardiovaszkuláris kockázatot.

A sztatinok, az alkalmazott dózis függvényében, a HMG-CoA-reduktáz enzim gátlásával jelentősen csökkentik az LDL-koleszterin szintjét a vérben, ezzel fő pillérei az atherosclerosis összefüggő megbetegedések kezelésének. A sztatinok gátolják továbbá a hepatikus JAK/STAT szignálutat is, ezáltal csökkenthetik a különböző gyulladásos markerek, köztük a CRP plazmakoncentrációját. Ebből adódott a kérdés, hogy azoknál a betegeknél, akiknél egyidejűleg mutatkozik szignifikáns LDL-koleszterin- és CRP-csökkenés, vajon nagyobb mértékben csökken-e a kardiovaszkuláris események előfordulásának kockázata.

Első ízben az AFCAPS/TexCAPS vizsgálatban<sup>8</sup> (Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study/Texas Coronary Athe-

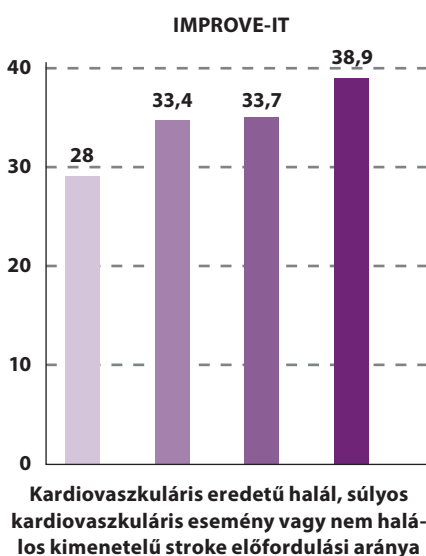
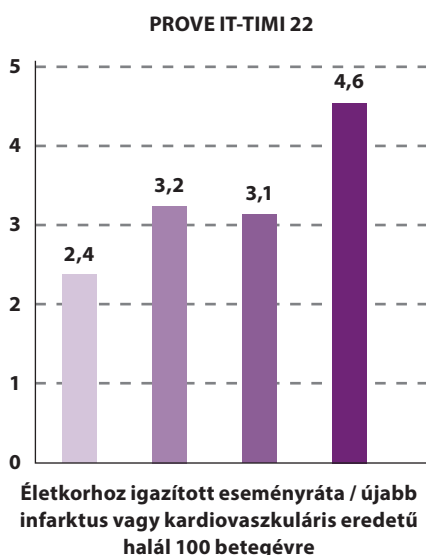
rosclerosis Prevention Study) figyeltek fel arra, hogy ha a sztatinkezelés során a betegeknek mind az LDL-koleszterinjé (<70 mg/dl), mind a hsCRP-je (<2 mg/l) jelentősen csökkent, az a vaszkuláris végpontok erőteljesebb mérséklődésével járt, mint amikor csak az LDL-koleszterin szintjét sikerült kedvezően befolyásolni. A PROVE-IT vizsgálatban<sup>9</sup> (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) hasonló jelenséget figyeltek meg. Az akut coronaria-szindrómával érintett betegek körében a kimenetel hasonló volt, ha sztatinkezeléssel megfelelően sikerült csökkenteni az LDL-koleszterint (<70 mg/dl), de továbbra is kimutatható volt szubklinikus gyulladás (hsCRP  $\geq$  2 mg/l), vagy megfordítva, ha az LDL-koleszterin 70 mg/dl fölött maradt, de a hsCRP 2 mg/l alá csökkent. Az ún. dual target hipotézisnek megfelelően a legtöbbet azok a betegek profitáltak a sztatinkezelésből, akiknek sikerült optimalizálni az LDL-koleszterinjét (<70 mg/dl) és a hsCRP-jük is 2 mg/l alatt volt (1. ábra).

Végül pedig a 15 179, akut coronaria-szindrómával érintett beteg bevonásával elvégzett IMPROVE-IT vizsgálat<sup>10</sup> (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International) eredményei is azt mutatták, hogy a kardiovaszkuláris események bekövetkezésének kockázata akkor alakul a legkedvezőbbben, ha mind az LDL-koleszterint, mind a hsCRP-t sikerül a kívánt határérték alá csökkenteni (<70 mg/dl, illetve <2 mg/l) (1. ábra). A reszponderek esetében 28%, míg a nonreszponderek esetében 38,9% volt a kardiovaszkuláris események előfordulása (abszolút kockázatcsökkenés [ARR]: 10,9%). Ugyanúgy, mint a PROVE-IT vizsgálatban,<sup>9</sup> itt sem volt értékelhető különbség azok között a betegek között, akiknél csak az egyik vagy a másik célértéket sikerült elérni.

A JUPITER vizsgálat<sup>11</sup> (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) tárgya a 20 mg dózísú rosuvastatin és a placebo hatásának összehasonlítása volt

01.  
ÁBRA

A „dual target” hipotézis elve: a legjobb eredmény az LDL-koleszterin és a hsCRP koncentrációjának egyidejű csökkentésével érhető el<sup>9,10</sup>



- LDL <70 mg/dl; CRP <2 mg/l
- LDL ≥70 mg/dl; CRP <2 mg/l
- LDL <70 mg/dl; CRP ≥2 mg/l
- LDL ≥70 mg/dl; CRP ≥2 mg/l

olyan, klinikailag egészséges személyek bevonásával, akiknek viszonylag alacsony az LDL-koleszterin-szintje (<130 mg/dl), ám emelkedett a hsCRP-koncentrációja (≥2 mg/l). A vizsgálatot idő előtt le kellett állítani, mert a terápiás csoportban az elsődleges végpont tekintetében 44%-os csökkenés mutatkozott (0,77/100 betegév a rosuvastatin-csoportban vs. 1,36/100 betegév a placebo-csoportban; ARR=1,2%). Azoknál a rosuvastatinnal kezelt vizsgálati alanyoknál, akiknél mind az LDL-koleszterin, mind a hsCRP szignifikánsan alacsonyabb lett (<70 mg/dl, illetve <2 mg/l), 65%-kal csökkent a vaszkuláris történések relatív kockázata (RRR) (ARR=1,5%). Még kifejezettebb, 79%-os volt az RRR azon vizsgált személyeknél, akiknél a hsCRP koncentrációja 1 mg/l alá csökkent (0,24/100 betegév a rosuvastatin-csoportban vs. 1,11/100 betegév a placebo-csoportban; ARR=1,9%).<sup>12</sup>

Több, sztatinnal végzett vizsgálat adatai azt mutatják, hogy a megfelelően beállított kezelés ellenére a betegek 30–40%-ának változatlanul magas (2 mg/l fölötti) a hsCRP-értéke. Ezen az alapon fogalmazták meg a „reziduális kockázat” elméletét („residual cholesterol risk” vs. „residual inflammatory risk”) (2. ábra). Ennek fókuszában azok a betegek állnak, akiknél vagy az LDL-koleszterint, vagy a hsCRP-t nem sikerült a kívánt határérték alá csökkenteni.

Elgondolkodtató adat, hogy a PROVE-IT vizsgálatban a betegek 29%-ának, az IMPROVE-IT vizsgálatban a betegek 33%-ának volt emelkedett a „reziduális gyulladásos kockázata” (perzisztáló hsCRP-koncentráció ≥2 mg/l), ugyanakkor csak feleannyi betegnek (10–15%) volt magasabb a „reziduális koleszterinkockázata”.<sup>9,10</sup>

### HUMÁN MONOKLONÁLIS ANTITESTEK

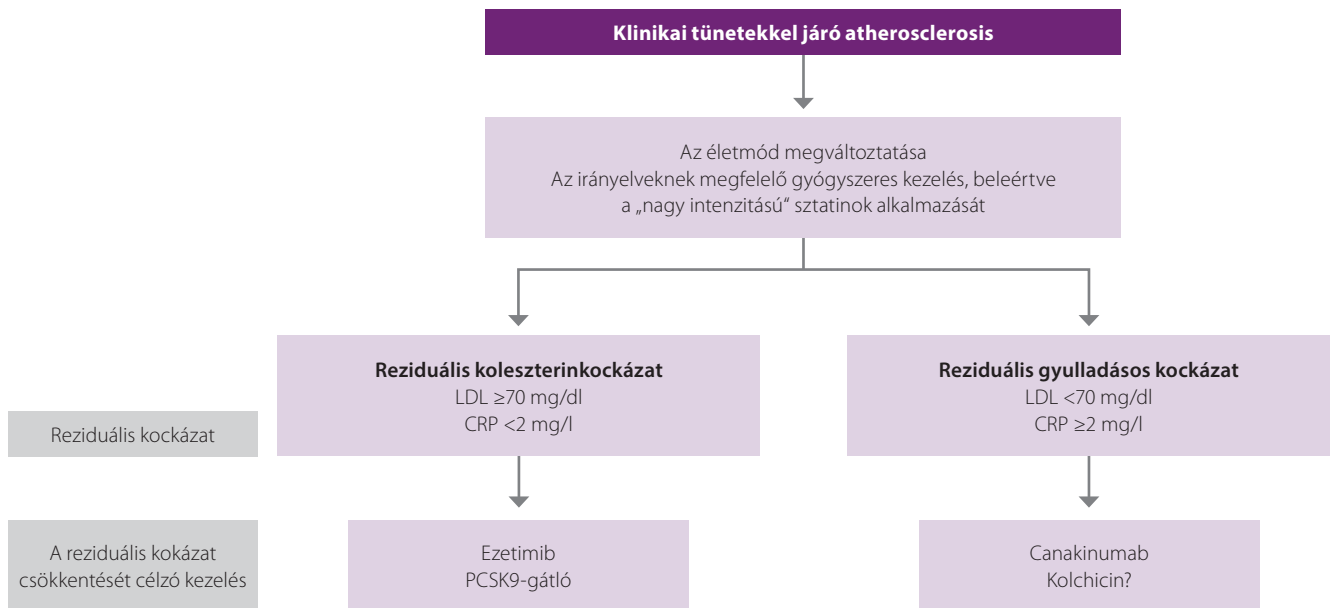
A PCSK9 (9-es típusú szubtilizin/kexin proprotein-konvertáz) gátlószereinek bevezetése új távlatot nyitott a reziduális koleszterinkockázat befolyásolása terén.

A témában eddig három nagy vizsgálatot folytattak: FOURIER<sup>13</sup> (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), SPIRE<sup>14</sup> (Studies of PCSK9 Inhibition and Reduction of Vascular Events) és ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab). A betegcsoportok és a vizsgált hatóanyagok (evolocumab, bococizumab és alirocumab) különbözősége ellenére minden esetben az LDL-koleszterin további 50–60%-os csökkenését figyelték meg, ami a jövőbeni kardiovaszkuláris végpontokra vonatkozóan 15–20%-os RRR-t jelentett (az elsődleges végpontra vonatkozó ARR a FOURIER vizsgálatban 1,5%, a SPIRE-2-ben 0,8%, az ODYSSEY OUTCOMES-ban 1,6%).<sup>2</sup> Érdekes az a megfigyelés is, hogy az enyhe fokú, krónikus gyulladás azoknál a betegeknek is befolyásolhatja a jövőbeni kardiovaszkuláris események kockázatát, akiknél az LDL-koleszterin koncentrációja 20–30 mg/dl körül mozog.<sup>13,14</sup> Az idézett vizsgálatokban a betegeket a hsCRP alapján rögtön három csoportba osztották (hsCRP <1 mg/l, 1–3 mg/l és >3 mg/l). Azoknál a betegeknek, akiknél a hsCRP 3 mg/l fölött volt, gyakoribbnak találták az elsődleges végpont (súlyos kardiovaszkuláris esemény: major adverse cardiovascular event, MACE) előfordulását, mint azoknál, akiknek a hsCRP-értéke 1 mg/l alatt volt. Igaz, az evolocumabbal kezelt betegeknek – a hsCRP-től függetlenül – hasonlóan alakult az RRR, az ARR azonban kifejezetten nagyobb mértékben csökkent azoknál a betegeknek, akiknek a hsCRP-koncentrációja eredetileg magasabb volt (>3 mg/l). Még ha sztatinnal és PCSK9-gátlókkal sikerül is nagyon alacsony szintre csökkenteni az LDL-koleszterin szintjét, akkor is megmarad a reziduális gyulladásos kockázat.

A CANTOS vizsgálatban (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome

02.  
ÁBRA

A reziduális kockázat elve és kezelési lehetőségek



Study) 10 061 szívinfarktuson átesett, perzisztáló gyulladási reakciót mutató beteget kezeltek legfeljebb 6 éven át (átlagosan 3,8 évig) a szelektív anti-IL1 $\beta$  canakinumabbal.<sup>15</sup> A canakinumab teljes mértékben humán eredetű monoklonális antitest, amely nagy affinitással, szelektíven kötődik az IL1 $\beta$ -hoz, és blokkolja az IL6-szignálutat.

A canakinumabot 2009-ben törzskönyvezték néhány olyan ritka autoimmun betegség és periodikus láz szindróma kezelésére, amelyek fő jellemzője az IL1 $\beta$  túltermelése. Ilyen pl. a CAPS szindróma (cryopyrin-asszociált periodikus szindróma).

A gyulladási mechanizmusok gátlása az IL1 $\beta$ -szignálút befolyásolásán keresztül történhet. Az IL1 $\beta$ -szignálútnak központi szerepe van a gyulladási kaszkádban és

egy sor olyan proaterogén folyamatban – koleszterin kristályok lerakódása az érfalban, káros hidrodinamikai elváltozások, hypoxia a plakkban –, amelyek képesek aktiválni az NLRP3-inflammaszómát.<sup>16</sup> Az inflammaszómák olyan, a sejt plazmában található fehérjekomplexek, amelyek az imént említett proaterogén folyamatokat erősítik, ezáltal stimulálják a gyulladási kaszkádon keresztül az IL1 $\beta$  szekrécióját. Az inaktív formában termelt IL1 $\beta$  aktiválása proteolitikus hasítással történik, amit az IL6-szignálút aktiválódása követ, majd a májban megindul az akut-fázis-fehérjék (fibrinogén, szérumamloid A [SAA], plazminogénaktivátor-inhibitor 1 [PAI1], CRP) termelése.<sup>16</sup>

Háromhavonta, szubkután alkalmazott 150 mg canakinumabbal semlegesíthető az IL1 $\beta$ . A kezeléssel a hsCRP és az IL6 koncentrációjának 40–60%-os csökkené-

se mellett az elsődleges végpont (MACE) incidenciája is 15%-kal alacsonyabbnak mutatkozott (ARR: 2%). Ezek hasonló RRR eredmények, mint amit PCSK9-inhibitorral értek el. Emellett 32%-os RRR mérhető az elvégzendő revaszkularizáció esetében (2,49 revaszkularizáció/100 életév vs. 3,61 a placebo csoportban; ARR=3,6%). A kardiovaszkuláris eredetű halálesetek száma ugyanakkor nem csökkent szignifikáns mértékben, bár ezzel összefüggésben azt is figyelembe kell venni, hogy a betegek előzőleg szigorúan az irányelvekben foglaltaknak megfelelő kezelésben részesültek. Így pl. a vizsgálat kezdetekor az LDL-koleszterin szintje már alacsony szintre (82 mg/dl) volt beállítva. A 150 mg canakinumab legjelentősebb mellékhatásaként a halálos kimenetelű fertőzések előfordulásának csekély, de statisztikailag

szignifikáns emelkedését kell megemlíteni (100 betegre 0,28% vs. 0,18%). Másik fontos eredmény, hogy canakinumab mellett a bronchialis carcinoma előfordulási gyakorisága és halálózása egyértelműen csökkent. A csökkenés mértéke 300 mg canakinumab alkalmazása mellett 50%-os volt. A jelenség magyarázata az IL1 $\beta$ -nak a tumorgenezisben betöltött szerepében keresendő. Az atherosclerosis végpontjait jelentős mértékben csökkentő immunmoduláló gyógyszerek nem minden esetben gyengítik súlyosan az immunrendszert.

### IL1 $\beta$ -BLOKÁD ÉS HSCRP-CSÖKKENÉS

A viszonylag drága kezelések esetében különösen fontos, hogy a betegeket a lehető legnagyobb terápiás haszon mellett csak minimális mellékhatások ériék. Ezt szem előtt tartva a CANTOS vizsgálatban „reszponderanalízist” is végeztek. Azt vizsgálták, hogy az IL1 $\beta$ -blokádnak a kardiovaszkuláris kockázat mértékére gyakorolt klinikai hatása mennyiben függ a hsCRP-értéknek az első gyógyszerdózis beadását követő csökkenésétől. Azoknál a betegeknél,

akiknél az első canakinumab injekciót követő 3 hónap elteltével 2 mg/l alá csökkent a hsCRP koncentrációja, a MACE végpont 25%-os csökkenését lehetett kimutatni (100 betegre 3,28 vs. 4,39; ARR=3,6%). Ezzel szemben azon betegek esetében, akiknél a canakinumab egyszeri alkalmazását követően a hsCRP-koncentráció 2 mg/l-nél magasabb maradt, nem mutatkozott szignifikáns kockázatcsökkenés.<sup>17</sup> Hasonló eredményre jutottak a kardiovaszkuláris eredetű és az összes halálozás kockázatának csökkentése tekintetében is: 31%-os kockázatcsökkenés a placebo-csoporthoz képest (kardiovaszkuláris halálozás: ARR=1,9%, összmortalitás: ARR=3%) (1. táblázat).

A canakinumab-kezelésnek a későbbi kardiovaszkuláris eseményeket befolyásoló hatása legalább akkora vagy számottevően nagyobb, ha a gyógyhatást az IL6 koncentrációjának változásán mérjük. Ha az IL6 plazmakoncentrációja az injekciót követő 3 hónap elteltével a medián értéke (1,65 ng/l) alá csökkent, akkor a MACE RRR-értéke 33%-nak adódott (ARR=5,4%) (a kardiovaszkuláris halálozás 52%-kal [ARR=3,5%], a teljes halá-

lozás 48%-kal [ARR=5,7%] csökkent).<sup>18</sup> Amint várható volt, az IL6-nonreszponder csoportban nem mutatkozott kockázatcsökkenés (1. táblázat).

### KITEKINTÉS

Bár a CANTOS vizsgálat egyértelműen alátámasztotta a gyulladásoz folyamatok atherogenesisben játszott kóros szerepét, a canakinumab ilyen irányú terápiás alkalmazása előtt tisztázni kell olyan kérdéseket, mint a hatósági engedélyezés, az alkalmazhatóság súlyos állapotú betegek esetében vagy a farmakoökonomiai kérdések. Jelenleg még az sem egyértelmű, mi alapján lehetne kiválasztani a kezelésből legtöbbet profitáló betegeket. A kezelés alatti hsCRP-értékek, vagy az IL6-értékek segítségével? Ki lehet-e mondani az első injekciót követő 3 hónapban elért hsCRP-szint alapján, hogy indokolt a kezelés folytatása, vagy „nonreszponder” a beteg? Nem egyértelmű, hogy a kezelés követése melyik biomarker segítségével történjen (hsCRP vs. IL6), bár a vizsgálat kedvező preanalitikája, gördülékenysége,

## 01. TÁBLÁZAT

A hsCRP-reszponderek<sup>16</sup> és az IL6-reszponderek<sup>17</sup> összehasonlítása a nonreszponderekkel a kardiovaszkuláris halálozás és a teljes halálozás kockázata (relatív hazard, HR) szempontjából a CANTOS vizsgálatnak az első injekció után 3 hónappal mért eredményei alapján

	HSCRP-RESZPONDER <2 MG/L (N=3484)	HSCRP-NONRESZPONDER ≥2 MG/L (N=2868)	IL6-RESZPONDER <1,65 NG/L (N=1617)	IL6-NONRESZPONDER ≥1,65 NG/L (N=1619)
<b>Kardiovaszkuláris halálozás</b>				
▶ Placebo <sup>1</sup>	1,0 (referenciaérték)	1,0 (referenciaérték)	1,0 (referenciaérték)	1,0 (referenciaérték)
▶ Canakinumab	HR =0,69 (95%-os MT: 0,56–0,85) p=0,0004	HR =0,99 (95%-os MT: 0,82–1,21) p=0,95	HR =0,48 (95%-os MT: 0,34–0,68) p<0,0001	HR =1,38 (95%-os MT: 1,07–1,79) p=0,30
<b>Teljes halálozás</b>				
▶ Placebo <sup>1</sup>	1,0 (referenciaérték)	1,0 (referenciaérték)	1,0 (referenciaérték)	1,0 (referenciaérték)
▶ Canakinumab	HR=0,69 (95%-os MT: 0,58–0,81) p<0,0001	HR=1,05 (95%-os MT: 0,90–1,22) p=0,56	HR=0,52 (95%-os MT: 0,40–0,68) p<0,0001	HR=1,17 (95%-os MT: 0,96–1,44) p=0,12

<sup>1</sup>Placebocsoport: a hsCRP-analízisben n=3182; az IL6-analízisben n=1597

költséghatékonysága és jól bevált menete miatt a hsCRP felé billen a mérleg nyelve.

A CANTOS mint elsősorban „proof of concept” vizsgálat a gyulladásnak az atherosclerosis kialakulásában betöltött szerepét illetően tovább élénkíti a szakmai vitát. A nagy kockázatú betegeket fenyegető kardiovaszkuláris történések megelőzésére jelenleg is klinikai vizsgálatokban tesztelnek újabb gyulladásgátló szereket. A legtöbb ismeret a kolchicinnel kapcsolatosan áll rendelkezésre (COLCOT és LoDoCo2).

A kolchicin a gyakorlatban már jól bevált gyulladásgátló szer, amelyet köszvény, familiáris mediterrán láz (FMF) vagy kardiológiai betegségek (pl. pericarditis, Dressler-szindróma) esetén alkalmaznak. Szemben az IL1 $\beta$ -/IL6-szignálutat szelektíven blokkoló canakinumabbal, a kolchicin több támadásponton hat, így képes különböző immunkompetens sejtek (pl. neutrofil granulociták, makrofágok, hízósejtek és T-sejtek) működését gyengíteni. Emellett kedvezően hat az endothelium működésére, gátolja a trombin indukálta vérlemezke-aktiválódást,<sup>19</sup> és végül szupprimálja az NLRP3-inflammaszóma aktiválódását. Indirekt bizonyíték, hogy köszvényes, kolchicinnel kezelt betegek körében ritkább a szívinfarktus előfordulása.<sup>20</sup> Egy kisebb vizsgálat igazolta, hogy a vérlemezke-aggregáció-gátló szerekre és nagy dózisu sztatinokra épülő gyógyszeres terápia napi 0,5 mg kolchicinnel történő kiegészítése a hsCRP-érték számottevő csökkenését eredményezi.<sup>21</sup> Egy másik, mindössze 532 szívkoszorúér-betegségben szenvedő páciens bevonásával végzett vizsgálat során Nidorf és mtsai<sup>22</sup> kimutatták, hogy a kis dózisu kolchicinkezelés a 3 éven túli kardiovaszkuláris események relatív kockázatát 67%-kal mérsékelte (ARR=10,7%). Ilyen jelentős gyógyszerhatást természetesen nagy, prospektív vizsgálatl is igazolni kell. Jelenleg két randomizált, prospektív vizsgálat foglalkozik a kolchicinnel: a kb.

3000 szívkoszorúér-beteg bevonásával zajló LoDoCo2 (Low-Dose-Colchicin2), valamint a kb. 5000, akut coronaria-szindrómán átesett beteg bevonásával zajló COLCOT. A nagy érdeklődéssel várt eredményeket 2 éven belül ismerhetjük meg.

#### ATHEROSKLEROSE ALS INFLAMMATORISCHE ERKRANKUNG – PATHOPHYSIOLOGIE, KLINISCHE RELEVANZ UND THERAPEUTISCHE IMPLIKATIONEN • VOL 144 / NO 5 / 2019 / DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT



##### Levelezési cím:

volker.burst@uk-koeln.dekoenig@dhm.mhn.de

##### A szerzők munkahelye:

Dr. Natalie Arnold,<sup>1</sup> Dr. Wolfgang Koenig<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Tudományos munkatárs, Johannes Gutenberg Egyetem, Preventív Kardiológia Tanszék, Mainz, <sup>2</sup>Egyetemtanár, főorvos, Német Szívcentrum, München (Németország, EU)



##### Irodalom:

1. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol* 2013;168:5126–5134
2. Koenig W. Low-grade inflammation modifies cardiovascular risk even at very low LDL-C levels: are we aiming for a dual target concept? *Circulation* 2018;138:150–153
3. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Emerging Risk Factors Collaboration et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132–140
4. Sarwar N, Butterworth AS, IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012;379:1205–1213
5. Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:578–589
6. Dregan A, Charlton J, Chowicznyk P, et al. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation* 2014;130:837–844
7. Held C, White HD, Stewart RAH, STABILITY Investigators, et al. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6: pii: e005077

8. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959–1965
9. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20–28
10. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation* 2015;132:1224–1233
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, JUPITER Study Group et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, JUPITER Trial Study Group et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175–1182
13. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial. *Circulation* 2018;138:131–140
14. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, et al. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy. *Circulation* 2018;138:141–149
15. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, CANTOS Trial Group et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–1131
16. Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis. *Circ Res* 2018;122:1722–1740
17. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, CANTOS Trial Group et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomized controlled trial. *Lancet* 2018;391:319–328
18. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J* 2018;39:3499–3507
19. Deftereos S, Giannopoulos G, Papoutsidakis N, et al. Colchicine and the heart: pushing the envelope. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1817–1825
20. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol* 2012;39:1458–1464
21. Nidorf M, Thompson PL. Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity C-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;99:805–807
22. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404–410



## ► Kommentár

### ► Az atherosclerosis mint gyulladásos megbetegedés

**A**z atherogenesis alapfolyamata a mérsékelt fokozatú krónikus gyulladás, amelyet számos rizikófaktor vált ki és tart fenn. Az érfalban zajló gyulladásos folyamat rendkívül összetett, ennek alapján érthető, hogy több ponton is beavatkozási lehetőséget kínál. Természetesen a legfontosabb rizikófaktorok kiiktatása az első lépés, de a kiváltott gyulladás mechanizmusában kulcsszerepet játszó tényezők befolyásolása további előnyt jelenthet.

Az összefoglaló közlemény nagyon didaktikusan és tudományos alaposággal ad betekintést az érelmeszesedés mint gyulladásos megbetegedés kérdéskörébe. Részletesen elemzi a nagy szenzitivitású módszerrel mért C-reaktív proteinnel (hsCRP) kapcsolatos ismereteket, amely gyulladásos marker kétségtelenül a leginkább elemzett és követett faktor. A legújabb vizsgálatok közül a sztatinokkal, a sztatin–ezetimib kombinációval, továbbá a PCSK9-gátlókkal, valamint az IL1 $\beta$ -inhibitorral elért eredményeket emeli ki. Pontos képet kapunk a hsCRP plazmaértékeinek jelentőségéről, a kardiovaszkuláris történésekkel kapcsolatos összefüggésekről.

#### AZ IL1 $\beta$ -JELÁTVITEL GÁTLÁSA

Az IL1 $\beta$  elleni monoklonális antitest, a canakinumab alkalmazása kapcsán felmerült kétélyeket is jól taglalja, elsősorban az esetleges mellékhatások kiiktatása szempontjából a reszponder egyének kiszűrésének javaslatát hangsúlyozza. Itt érdemes megemlíteni, hogy a hsCRP mellett egyéb biomarkerek használata is kezd elterjedni, így egy *post hoc* analízis kapcsán a IMPROVE-IT vizsgálat adatait áttekintve a hs troponin T, az N-ter-

minális pro-B típusú nátriuretikus peptid és a növekedési-differenciálódási faktor-15 emelkedett értékeinek csökkentése is kapcsolatot mutatott a kardiovaszkuláris végpontokban elért javulással.<sup>1</sup> A gyulladásos kaskád folyamatok nagyon sok elemét célozták már meg klinikai vizsgálatok, végül is kevés próbálkozás bizonyult eredményesnek. Ezek között szerepelnek a TNF $\alpha$ -t, az IL6-ot, a foszfolipáz A2-t és a P-szelektint célzó kezelések.<sup>2</sup>

Az IL1 $\beta$ -gátló terápia első próbálkozása az IL1-receptor-agonista anakinra alkalmazása volt, amely bekötődve a receptorhoz nem fejtett ki aktivitást, viszont meggátolta az IL1 $\beta$  hatását. Érdekes, hogy számos kis esetszámú vizsgálat kedvező eredménye ellenére végül is a megfelelő statisztikai erővel rendelkező, nagy esetszámú vizsgálat nem hozott sikert. Ezzel szemben az említett canakinumab hasznosnak bizonyult.

Az összefoglaló közleményben említésre kerül a kis dózisú methotrexattal folyó CIRT vizsgálat, amely azóta már lezárult, és nem hozott használható eredményeket. Ennek egyik magyarázata az lehet, hogy sem az IL1 és az IL6, sem a TNF $\alpha$  plazmakoncentrációját nem csökkentette a terápia.<sup>3</sup> Egy másik gyulladáscsökkentővel, a kolchicinnel is voltak ígéretes előzetes eredmények, és ez év novemberében számoltak be az első igazán releváns COLCOT vizsgálat kiemelkedő eredményeiről. A 4745 szívinfarktusban szenvedő betegnél a szokásos protokoll szerinti kezeléshez adott napi 0,5 mg kolchicin vs. placebo 23 hónap után szignifikánsan, 23%-kal mérsékelte a primer kardiovaszkuláris végpontok előfordulását. A pontos



**DR. CSÁSZÁR ALBERT**

Az MTA doktora, habilitált osztályvezető főorvos, MH Egészségügyi Központ – Honvédkórház, II. Belgyógyászati Osztály

molekuláris analízis még várat magára, de ez a második mérföldkő az antiinflammatorikus evidenciák sorában.

#### TOVÁBBI TERÁPIÁS PERSPEKTÍVÁK

Mindenképpen szükséges a közleményben említett vizsgálatokon kívül megemlíteni, hogy van több sikeres tanulmány, amely az adott témakörbe tartozik. Ilyen antiinflammatorikus kezelés a monocita kemoattraktáns protein-1 (MCP1) bekötődését gátló kemokinreceptor (CCR2) blokkolása, amely jelentősen mérsékli a monociták és makrofágok migrációját és aktivációját. Az adatok szerint a CCR2 részben az inzulinrezisztencia kialakulásában, részben a diabéteses veseelégtelenség progressziójában érintett. Az 1 évig tartó kezelés során, amelyben munkatársaimmal részt vettünk, a CCR2-blokkolás szignifikánsan, 16%-kal mérsékelte az albuminuriát.<sup>4</sup> Felvetődik, hogy hosszabb távon akár kardiovaszkuláris előnyökkel is járhat a kezelés.

A diabétesnél maradvánnyal, az elmúlt évek egyik legfontosabb eredménye, hogy az anti-diabetikus gyógyszerek közül két

csoport esetében kardiovaszkuláris és renális előnyök voltak észlelhetők.<sup>5,6</sup> Az SGLT2-inhibitorok vérnyomás- és testsúlyredukciót hozó hatásuk mellett csökkentik az albuminuriát, amelynél már felvetődik az antiinflammatorikus hatás jelenléte. Másrészt fokozzák, elsődlegesen a májban, a ketontestek képződését, amelyekről kimutatták, hogy hatásukra nő a protektív szerepű adiponektin szekréciója és csökken a gyulladáshoz vezető testecskék (inflammaszómak) képződése, ugyanakkor az oxidatív stressz is mérséklődik. Gazdagabb ismeretanyagunk van a GLP1R-agonisták hatásait illetően. Számos ponton gátolják a gyulladáshoz vezető folyamatokat, így fokozzák az NO-szintézist, blokkolják az adhéziós molekulák megjelenését, visszazorítják a monocita-, makrofág-inváziót, és szintén emelik az adiponektin koncentrációját.

## ÖSSZEGRZÉS

Nagyon lényeges, aktuális új kezelési irányról kaptunk hasznos információkat a közleményből. Nem vitás, hogy az atherosclerosis rizikófaktorainak mérséklése során lassan eljutunk a lehetséges határokig, így a jövőt tekintve elsősorban az antiinflammatorikus kezelésre kell fókuszálni a figyelmet.



**Levelezési cím:**  
titkarsag@mkardio.org



### Irodalom:

1. Qamar A, Giugliano RP, Bohula EA, Park JG, Jarolim P, Murphy SA, Blazing MA, Califf RM, Cannon CP, Braunwald E, Morrow DA. Biomarkers and Clinical Cardiovascular Outcomes With Ezetimibe in the IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(8):1057–1068.

2. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, Mam V, Hasan A, Rosenberg Y, Iturriaga E, Gupta M, Tsigoulis M, Verma S, Clearfield M, Libby P, Goldhaber SZ, Seagle R, Ofori C, Saklayen M, Butman S, Singh N, Le May M, Bertrand O, Johnston J, Paynter NP, Glynn RJ; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019;380(8):752–762.

3. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis* 2018;276:98–108.

4. De Zeeuw D, Bekker P, Henkel E, Hasslacher C, Gouni-Berthold I, Mehling H, Potarca A, Tesar V, Heerspink HJ, Schall TJ; CCX140-B Diabetic Nephropathy Study Group. The effect of CCR2 inhibitor CCX140-B on residual albuminuria in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a randomised trial. *Lancet Diab Endocrinol* 2015;3(9):687–696.

5. Lim S, Eckel RH, Koh KK. Clinical implications of current cardiovascular outcome trials with sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors. *Atherosclerosis* 2018;272:33–40.

6. Gallego-Colon E, Wojakowski W, Francuz T. Incretin drugs as modulators of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2018;278:29–38.