

Anders G Olsson, professor, överläkare, institutionen för medicin och vård, Hälsouniversitetet och EM-kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping (andol@imv.liu.se)

Apolipoprotein A-I kan vara ett nytt verktyg i behandlingen av ateroskleros

■ Vi har lärt oss att tänka på kolesteroltransporten som en huvudsakligen centrifugal förflyttning av kolesterol från sitt största syntesorgan levern till perifera vävnader, t ex artärerna via apolipoprotein B och »low-density«-lipoprotein (LDL) eller »det onda kolesterolet«. Ett högt LDL-kolesterol tenderar därför att i högre grad ackumuleras perifert och leda till aterosklerotiska förändringar och kranskärlssjukdom. Genom att sänka LDL-kolesterol har man i många studier lyckats bromsa upp aterosklerosen, stabilisera placken och minska hjärt-kärlsjukdom och dödlighet. Statinbehandling, som kraftigt sänker LDL-kolesterol har därvid blivit en standardbehandling för att förebygga hjärt-kärlsjukdom hos patienter med ökad sjukdomsrisk.

Apolipoprotein A-I (apoA-I) antas vara av avgörande betydelse för »reverse cholesterol transport«, på svenska kanske bäst »omvänd kolesteroltransport«, dvs transporten av kolesterol från perifer vävnad tillbaka till levern [1]. En god förmåga till omvänd kolesteroltransport har antagits utgöra en möjlig skyddande mekanism mot ateroskleros. ApoA-I transporteras i blodet i »high-density«-lipoprotein (HDL). Det negativa sambandet mellan HDL-kolesterolkoncentrationen i blodet och aterosklerosjukdom har tillskrivits HDLs innehåll av apoA-I [1]. För några år sedan visades från Sverige att en intravenös infusion av ett rekombinant proapoA-I-liposomkomplex till patienter med kraftig hyperkolesterolemi dramatiskt ökade kroppens utsöndring av kolesterol [2]. Författarna drog slutsatsen att denna behandling stimulerar omvänd kolesteroltransport och att den kanske skulle komma att bli en ny behandlingsform mot ateroskleros och hjärt-kärlsjukdom.

ApoA-I minskar kranskärlsateromatosis

Detta antagande fick en spännande bekräftelse när Nissen och medarbetare demonstrerade effekten av rekombinant apoA-IMilano/fofolipidkomplex på ateroskleros. ApoA-IMilano är ett abnormt cysteininnehållande apoA-I, vars bärare i en italiensk släkt bestående av 40 heterozygota individer från den lilla staden Limone sul Garda, karakteriseras av lågt HDL och långt liv [3]. Ett apoA-IMilano/fofolipidkomplex, som givits intravenöst endast fem gånger med en veckas intervall i doserna 15 mg/kg och 45 mg/kg resulterade i en signifikant minskning av kranskärlsateromatosen mätt med intravaskulärt ultraljud (IVUS) [4]. Det primära effektmåttet var procentuell förändring av aterosklerosvolym. IVUS tillåter näm-

Sammanfattat



I en studie med intravaskulärt ultraljud förmådde 5 infusioner med apolipoprotein A-IMilano/fofolipidkomplex till 35 patienter med kranskärlssjukdom på 5–7 veckor signifikant minska koronarateromatosis.

I REVERSAL-studien förmådde atorvastatin i högdos under 18 månader till 253 patienter inte minska sådana förändringar i samma omfattning.

Mekanismen bakom den antiaterosklerotiska effekten kan vara omvänd kolesteroltransport och/eller en antiinflammatorisk effekt. Detta bör studeras ytterligare.

Omfattande effektivitets- och säkerhetsstudier behövs för att klargöra om apolipoprotein A-I kan bli nästa stora verktyg att bekämpa kranskärlssjukdom. Studien stödjer kolesterolhypotesen.

Se även artiklar på sidorna 1188 och 1199 i detta nummer.

ligen beräkning av total aterosklerosvolym, eftersom både den inre och den yttre begränsningen av det aterosklerotiska placket kan bestämmas, till mycket väsentlig skillnad från koronarangiografen, som bara kan mäta plackets inre utbredning – om ens det. Det anmärkningsvärda är att författarna kunde visa på en verklig minskning av aterosklerosvolymen med 1,06 procent ($P < 0,02$) på bara 35 patienter inom den korta tidsrymden av 5–7 veckor. Tolv placebobehandlade patienter ökade sin aterosklerosvolym under samma tid med 0,14 procent (icke signifikant).

HDL-höjning kan bli effektiv behandling mot ateroskleros

Studien pekar mot att apoA-IMilano kan vara ett nytt potentiellt kraftfullt verktyg i behandlingen av aterosklerosen och dess följsjukdomar. Nyligen publicerades resultatet av

»Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering« (REVERSAL), också det en studie, där IVUS använts för att mäta effekten på aterosklerosen i kranskärlen [5]. 249 patienter fick pravastatin 40 mg/dag, och 253 patienter fick atorvastatin 80 mg dagligen. Efter 18 månaders behandling uppvisade atorvastatingruppen en minskning av ateromvolymen i kranskärllet med 0,4 procent medan pravastatingruppen ökade sin signifikant med 2,7 procent ($P < 0,02$). Dessa studier utfördes på patienter med kranskärlssjukdom med ett medelvärde för LDL-kolesterol på 3,9 mmol/l, för triglycerider på 2,2 mmol/l och för HDL-kolesterol på 1,2 mmol/l. LDL-kolesterol minskade till 2,8 mmol/l på pravastatin och till 2,0 på atorvastatin medan triglyceridnivån minskade till 1,9 och 1,7 mmol/l på de båda behandlingarna. Trots namnet REVERSAL förmådde sålunda inte maxdos av atorvastatin på ett och ett halvt år få aterosklerosen att minska signifikant, till slående skillnad från fem veckors rekombinant apoA-IMilano/fosfolipidinfusion. REVERSAL-studien, som ännu inte publicerats i sin helhet och apoA-IMilano-studien är båda randomiserade, placebokontrollerade studier med powerberäkning. Mätmetoden för kranskärlsaterosklerosen i de båda studierna är identisk. Viss försiktighet i slutsatsen om skillnaden i behandlingseffekt torde ändå vara på sin plats, inte minst eftersom apoA-I-studien är liten. Patientmaterialen kan vara olika. ApoA-I-studien utfördes på patienter med instabil kranskärlssjukdom och deras ateromatos kanske är lättare mobiliserbar än den som patienter i stabilt kliniskt skede uppvisar osv. Dessa data kan dock tyda på att HDL-höjning, antingen akut eller över lång tid, kan komma att bli nästa effektiva behandlingsform mot ateroskleros.

Ännu ingen effekt på kliniska händelser

Med behandlingen avses förstås att minska mänskligt lidande i form av kranskärlssjukdomens kliniska manifestationer. IVUS-studien av apoA-IMilano/fosfolipidkomplex kan av naturliga skäl inte visa effekt på kliniska händelser, därtill är studien alltför liten och kort. Ett slående resultat av de s k regressionsstudierna med angiografi eller icke invasivt ultraljud har varit att begränsade effekter på aterosklerosutvecklingen i aktivt behandlad grupp har leddags av mycket påtaglig minskning av kliniska händelser [6]. I allmänhet synes dock stora effekter på ateromutvecklingen också medföra mindre risk för kliniska händelser. Man har antagit att blodlipidsänkningen har haft särskilt stor effekt på den minoritet av ateromen som kännetecknas av lipidfyllda makrofager och som anses vara vulnerabla för ruptur och påföljande trombos. Den nya behandlingen mot ateroskleros med apoA-I måste utvärderas också beträffande effekterna på vulnerabla plack och i vad mån man kan se motsvarande stora kliniska vinster som man gjort med statinbehandling.

Ateroskleros en inflammatorisk artärsjukdom

Stor uppmärksamhet har på senare år ägnats åt de inflammatoriska inslaget i aterogenesen. ApoA-I har även antiinflammatorisk effekt. Exempelvis minskar ApoA-I-neutrofildegranulering och superoxidproduktion [7]. Apolipoproteinet synes också binda antioxidanter, t ex paraoxonas, varför apoA-Is egen antiinflammatoriska effekt är något svårstuderad. Man kan dock inte avfärda tanken på att apoA-IMilano/fosfolipidkomplex kan utöva sin antiaterosklerotiska effekt via effekt på inflammationen och inte bara via omvänd kolesteroltransport.

Effektivitet och säkerhet måste prövas kliniskt

En viktig fråga som alltid är behandlingssäkerheten. En patient som erhöLL apoA-IMilano utvecklade ett allergiskt tillstånd. Frågan är om rekombinant proapoA-I-liposomkomplex eller apoA-IMilano/fosfolipidkomplex är att föredra.

Omfattande kliniska prövningar för att utröna effekten på kliniska händelser och säkerhet är naturligtvis nödvändiga med båda behandlingsformerna av apoA-I.

ApoA-IMilano och REVERSAL visar också vilket starkt vetenskapligt verktyg IVUS är i aterosklerosforskningen. Metoden visar hur dynamisk aterosklerosjukdomen är, då man på bara ett fåtal veckor kan erhålla statistiskt säkra förändringar i ateromvolym. Slutligen kan studierna med IVUS och apoA-IMilano på ett indirekt sätt än en gång visa kolesterolhypotesens giltighet. Genom att tillföra ett protein som specifikt verkar på omvänd kolesteroltransport kan tydliga minskningar i aterosklerosen snabbt demonstreras. Betydelsen av omvänd kolesteroltransport måste dock vägas mot en antiinflammatorisk effekt som utövas av apolipoproteinet och som kan verka i samma riktning.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Forskningsstöd eller konsult åt AstraZeneca, Pfizer AB, Sankyo, Shionogi, Bayer, USB, Schering-Plough, Novartis.

Referenser

1. Rader DJ. Regulation of reverse cholesterol transport and clinical implications. *Am J Cardiol* 2003; 92(4A):42J-9J.
2. Eriksson M, Carlson LA, Miettinen TA, Angelin B. Stimulation of fecal steroid excretion after infusion of recombinant proapolipoprotein A-I: Potential reverse cholesterol transport in humans. *Circulation* 1999;100:594-8.
3. Sirtori CR, Calabresi L, Franceschini G, Baldassarre D, Amato M, Johansson J, et al. Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-IMilano mutant: The Limone sul Garda Study. *Circulation* 2001; 103:1949-54.
4. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant apoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2292-300.
5. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071-80.
6. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781-91.
7. Blackburn W, Dohlman Jr J, Venkatachalapathi Y, Pillion D, Koopman W, Segrest J, et al. Apolipoprotein A-I decreases neutrophil degranulation and superoxide production. *J Lipid Res* 1991;32:1911-8.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Five weekly infusions of apolipoprotein A-IMilano/phospholipid complex decreased mean percent coronary atheroma volume as estimated with intravascular ultrasound. The mechanism of action may be through reverse cholesterol transport or through an anti-inflammatory effect. Treatment with high-dose atorvastatin during 18 months did not decrease percent coronary atheroma volume as measured with the same technique. Large-scale efficacy and safety studies will be necessary in order to establish apolipoprotein A-I as the next tool to fight coronary heart disease. The study is in line with the cholesterol hypothesis.

Anders G Olsson

Läkartidningen 2004;101:1196-7

Correspondence: Anders G Olsson, Dept of Medicine and Care, Hälsouniversitetet, SE-581 85 Linköping, Sweden